

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Acoramidis (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-
Amyloidose mit Kardiomyopathie)

Vom 18. September 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	30
5.1	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH	30
5.2	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	44

5.3	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH	49
5.4	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	56
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	78
5.6	Stellungnahme: Alnylam Germany GmbH	82
6.	Anlagen	93
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	93
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	102

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Acoramidis am 1. April 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 24. März 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Acoramidis nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acoramidis (Beyontra) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.09.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acoramidis:

- Tafamidis

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Acoramidis sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Tafamidis und Vutrisiran zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Für den Wirkstoff Tafamidis wurde im Anwendungsgebiet der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie mit Beschluss vom 20. Mai 2021 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio. EUR Umsatzgrenze) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen vor.

Die Leitlinien und Fachgesellschaften empfehlen zur Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie eine Therapie mit Tafamidis.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommen als nicht-medikamentöse Behandlungen grundsätzlich eine Leber- bzw. Herztransplantation in Betracht. Allerdings ist die Therapieentscheidung zur Durchführung einer kausalen Therapie der Grunderkrankung in Form einer Leber- und/oder einer Herztransplantation stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt nur für Patientinnen und Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt. Entsprechend sind diese Verfahren nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.

Bei dem Wirkstoff Vutrisiran handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 5. Juni 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Vutrisiran für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Basierend auf der Evidenz sowie unter Berücksichtigung des im Rahmen der frühen Nutzenbewertung festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens für Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) eine Therapie mit Tafamidis als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und/oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt wird.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acoramidis wie folgt bewertet:

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis liegt keine direkt vergleichende Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier ergänzend die Daten der placebokontrollierten Zulassungsstudie ATTRibute-CM als bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des medizinischen Nutzens dar. In dieser Studie konnten die Patientinnen und Patienten nach mindestens 12 Monaten Behandlung mit der Studienmedikation nach lokaler Verfügbarkeit eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhalten, jedoch erfolgte die Gabe mit Tafamidis nicht randomisiert. Gemäß den Angaben im Modul 4 des Dossiers erhielten 19,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ATTRibute-CM ab Monat 12 eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie ATTRibute-CM entsprechend nicht umgesetzt und die Studie kann für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Für einen möglichen indirekten Vergleich von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkompator Placebo identifiziert der pharmazeutische Unternehmer neben der Zulassungsstudie ATTRibute-CM die randomisierte, doppel-blinde Studie ATTR-ACT, in welcher Tafamidis mit Placebo verglichen wird. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass diese Studien u.a. aufgrund von mangelnder Ähnlichkeit der Studienpopulationen und Unterschiede in den potenziellen Brückenkompatorarmen vorliegend jedoch nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs sind.

Insgesamt liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor. Ein Zusatznutzen für Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „BEYONTTTRA“ mit dem Wirkstoff „Acoramidis“. Der Wirkstoff Acoramidis ist zugelassen zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Tafamidis bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis liegen keine direkt oder indirekt vergleichenden Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor.

Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ein Zusatznutzen für Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die im Dossier hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere die Untergrenze wird auf Basis der verwendeten Simulation der Prävalenz unter Berücksichtigung unterschiedlicher Sterberaten als tendenziell überschätzt

angesehen. Vor diesem Hintergrund wird für die Untergrenze die Zahlen aus dem Beschluss von Tafamidis² und für die Obergrenze die Daten aus dem Dossier von Acoramidis herangezogen.

2.3 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 Beyonttra (Wirkstoff: Acoramidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. August 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyonttra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acoramidis sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte sowie praktische Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

² Beschluss über die Nutzenbewertung von Tafamidis vom 20. Mai 2021, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acoramidis	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafamidis	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acoramidis	712 mg	1 424 mg	4 x 400 mg	365,0	1 460 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis	61 mg	61 mg	1 x 61 mg	365,0	365 x 61 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acoramidis 356 mg	120 FTA	11 695,68 €	1,77 €	664,65 €	11 029,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis 61 mg	30 WKA	11 778,41 €	1,77 €	669,38 €	11 107,26 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes

Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den

Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel BEYONTTRA handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent (0 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. März 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Acoramidis beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acoramidis beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 11. August 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. September 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. September 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. August 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. August 2025 2. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. September 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Acoramidis (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)

Vom 18. September 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. September 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juli 2025 (BAnz AT 10.10.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Acoramidis wie folgt ergänzt:**

Acoramidis

Beschluss vom: 18. September 2025

In Kraft getreten am: 18. September 2025

BAnz AT 29.10.2025 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. Februar 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. September 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tafamidis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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 Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

circa 1 760 bis 2 120 Patientinnen und 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

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-46), sofern nicht anders indiziert.

Beyontra (Wirkstoff: Acoramidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. August 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyontra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acoramidis sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte sowie praktische Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acoramidis	134 189,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tafamidis	135 138,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel BEYONTTRA handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. September 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 29.10.2025 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. März 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Acoramidis eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acoramidis (hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyo



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acoramidis (hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Acoramidis
- **Handelsname:** Beyonltra
- **Therapeutisches Gebiet:** hereditäre Transthyretin-Amyloidose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-04-01-D-1167

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 483,86 kB)

Modul 2

(PDF 793,87 kB)

Modul 3

(PDF 1,18 MB)

Modul 4

(PDF 5,15 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 12,69 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1198/>

01.07.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,10 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Acoramidis (BEYONTTRA)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acoramidis: Tafamidis

Stand der Information: Januar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 540,17 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 237,38 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2025
 - Mündliche Anhörung: 11.08.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.08.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Acoramidis - 2025-04-01-D-1167*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.08.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.08.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. August 2025 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Acoramidis

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	21.07.2025
Novo Nordisk Pharma GmbH	10.07.2025
AstraZeneca GmbH	21.07.2025
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	22.07.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2025
Alnylam Germany GmbH	22.07.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Hr. Dr. Dr. Dintsios	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Thate-Waschke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Prisner	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Plate	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Hr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Blüggel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Riemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Nitsche	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Fr. PD Dr. Morbach	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Knebel	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Alnylam Germany GmbH						
Fr. Dr. Adams	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bertrand	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	21.07.2025
Stellungnahme zu	Acoramidis (BEYONTTRA®) Vorgangsnummer: 2025-04-01-D-1167
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Allgemeiner Hinweis: Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir setzen uns für eine inklusive Sprache ein und möchten alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.</i> Am 28.03.2025 hat die Bayer Vital GmbH für den Wirkstoff Acoramidis ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 01.07.2025 die Nutzenbewertung auf der Webseite des G-BA veröffentlicht. Acoramidis ist für die folgende Indikation zugelassen [1]: BEYONTTRA ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) Mit Acoramidis steht den Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM ein innovatives orales, krankheitsmodifizierendes Arzneimittel aus der Klasse der Transthyretin(TTR)-Stabilisatoren mit neuartigen Bindungseigenschaften zur Verfügung. Der medizinische Nutzen von	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Acoramidis sowie der Vorteil gegenüber einer patienten-individuell optimierten Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz zeigt sich in der im Dossier dargestellten Zulassungsstudie ATTRIBUTE-CM. Acoramidis zeigt in dieser Studie gegenüber einer patienten-individuell optimierten Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz statistisch signifikante Vorteile in allen Dimensionen und somit in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Außerdem belegen die Subgruppenanalysen, dass alle Patienten gleichermaßen von Acoramidis profitieren. In der Gesamtschau zeigen sich für Acoramidis keine Effektmodifikationen für die Subgruppen NYHA-Klasse, Geschlecht und Land, sowie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen für die Subgruppen Alter, Genotyp, NT-proBNP und eGFR zu Baseline. Es liegt für Acoramidis keine vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), Tafamidis, vor. Aus diesem Grund lässt sich formal für Acoramidis kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA definierten zVT ableiten. Ungeachtet dessen besteht jedoch ein beträchtlicher medizinischer Nutzen von Acoramidis sowie auch ein Vorteil gegenüber der in der Zulassungsstudie eingesetzten Vergleichstherapie, einer individuell-optimierten Hintergrundtherapie. Acoramidis leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in diesem Anwendungsgebiet und stellt für die Patienten mit Wildtyp-	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder hereditärer ATTR-CM eine relevante Therapieoption dar. Dies wird im Folgenden im Detail erläutert: Therapeutischer Bedarf Die ATTR-CM ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose, welche sich lebensverkürzend auswirkt und die Patienten stark belastet. Eine frühestmögliche Diagnose und kausale Behandlung sind entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten. Bei der Therapie der kardialen ATTR-Amyloidose stehen sowohl die spezifische und kausale Behandlung der ATTR-CM als auch die Identifikation und Intervention möglicher kardialer Komplikationen, wie Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen, im Fokus. Als krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeiten werden prinzipiell drei Strategien verfolgt: Die Hemmung der TTR-Produktion, die Stabilisierung des TTR-Tetramers und Auflösung der Amyloid-Fibrillen [2]. Gegenwärtig stehen im deutschen Markt zwei TTR-Stabilisatoren, Tafamidis und Acoramidis, und ein Wirkstoff, der die TTR-Produktion in der Leber hemmt, ein sogenannter TTR-Silencer, zur kausalen Behandlung der ATTR-CM zur Verfügung. Tafamidis ist als erster Vertreter der TTR-Stabilisatoren seit Februar 2020, also erst 10 Monate nach Start der Zulassungsstudie für Acoramidis (ATTRIBUTE-CM), in	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Europa für die Behandlung der ATTR-CM zugelassen [3]. Tafamidis kann sowohl bei Patienten mit Wildtyp- als auch hereditärer ATTR-CM und Herzinsuffizienz eine Verringerung der Gesamtmortalität und der Hospitalisierungen (NYHA-Klassen I und II), sowie eine Verringerung der Abnahme der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität bewirken [4]. Nichtsdestotrotz beobachtet man auch bei Patienten, die mit Tafamidis behandelt wurden, teilweise ein Fortschreiten der Erkrankung, was sich in Krankenhauseinweisungen und der Mortalität widerspiegelt [3]. Auch wird Tafamidis nicht bei allen Patienten mit ATTR-CM angewendet, sodass weitere alternative Behandlungsoptionen erforderlich sind. Es besteht somit weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen, die mit einer wirksameren TTR-Stabilisierung die Amyloid-Bildung weiter unterbinden. Dieser therapeutische Bedarf kann durch Acoramidis gedeckt werden. Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Next-Generation-TTR-Stabilisator mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert [5]. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen, indem es die	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M imitiert und eine sehr schnelle und nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers ermöglicht wird. Dieser innovative Wirkmechanismus zielt somit darauf ab, die physiologische Struktur des TTR-Tetramers nicht nur zu bewahren, sondern durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen noch weiter zu stabilisieren und unterscheidet sich dementsprechend deutlich von anderen bisher existierenden krankheitsmodulierenden Behandlungsoptionen. Diese erreichen eine Stabilisierung des TTR-Tetramers durch andere teils weniger umfassende und weniger spezifische Wechselwirkungen an der Bindungsstelle des natürlichen Liganden T4 [6, 7]. Der medizinische Wert von Acoramidis wurde bereits von internationalen medizinischen Fachgesellschaften unterstrichen. Schon im Mai 2025, etwa 6 Monate nach der Zulassung in den USA und nur 3 Monate nach der Zulassung in Europa, wurde Acoramidis als nahezu vollständiger TTR-Stabilisator in die internationalen Leitlinien aufgenommen und gilt somit als wichtige Säule der Therapie [8]. Fragestellung der Nutzenbewertung Die Zulassung von Acoramidis wurde auf Basis der 30-monatigen randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Placebo-kontrollierten	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Phase III-Studie ATTRibute-CM erteilt, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis gezeigt wird. Als zVT für das Nutzenbewertungsverfahren von Acoramidis hat der G-BA Tafamidis definiert [9]. Dementsprechend wird in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens der Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber Tafamidis bewertet. Zum Zeitpunkt der Planung und des Starts der ATTRibute-CM Studie war Tafamidis noch nicht zur Behandlung der ATTR CM zugelassen. Die Zulassung erfolgte 10 Monate nach dem Studienbeginn [3]. Um die bestmögliche Therapie für die Patienten zu gewährleisten, bestand die Möglichkeit, Tafamidis 12 Monate nach Studieneinschluss des jeweiligen Patienten in Absprache mit dem Studienarzt zur Therapie hinzuzunehmen. Allerdings hielt nur ein kleiner Teil der Studienärzte diese Möglichkeit für notwendig [10]. Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Acoramidis mit dieser aktuell vom G-BA definierten zVT erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Tafamidis durch einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkompator wurde im Rahmen des Nutzendossiers gemäß den Anforderungen des IQWiG geprüft. Das Ergebnis der Ähnlichkeitsprüfung war jedoch, dass sich die in Frage	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kommenden Studien hinsichtlich der Studiendurchführung, besonders der Studienpopulation, der Begleitbehandlungen und der Studienzeiträume deutlich unterscheiden und somit ein indirekter Vergleich nicht sachgerecht wäre. Somit kann auch kein indirekter Vergleich für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Medizinischer Nutzen von Acoramidis Unabhängig von der Eignung der Studie für die Fragestellung der Nutzenbewertung besteht der Wert von Acoramidis in den folgenden Aspekten: <i>Mortalität</i> • Acoramidis reduziert sowohl statistisch signifikant die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskulär-bedingte Mortalität und führt damit zu einer bedeutsamen Verlängerung der Lebensdauer. <i>Morbidität</i> • Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich sowohl für die Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache als auch für die kardiovaskulär-bedingten bzw. Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungen.	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert die Belastbarkeit und den Gesundheitszustand von ATTR-CM Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und der Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS). • Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein, indem es das Transportprotein (das TTR-Tetramer) stabilisiert, belegt durch den statistisch signifikanten, raschen und anhaltenden Anstieg des TTR-Levels. • Acoramidis sorgt für eine erhebliche Verbesserung der Herzfunktion, belegt durch die statistisch signifikante Reduktion des NT-proBNP-Levels (B-Typ natriuretisches Peptid). <i>Lebensqualität</i> • Acoramidis erhält und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant, erhoben mittels des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires (KCCQ). • Hierbei wirkt sich Acoramidis nicht nur auf spezifische Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus, sondern bietet den Patienten in allen Dimensionen – einschließlich körperlicher	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beeinträchtigung, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, sozialer Beeinträchtigung, Symptomlast, Symptommhäufigkeit und Stabilität der Symptome – signifikante Vorteile. <i>Sicherheit</i> • Zusätzlich zu den Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UEs und SUEs, sodass Acoramidis sich nicht nur durch seine Wirksamkeit, sondern auch durch sein überzeugendes Sicherheitsprofil auszeichnet. <i>Subgruppen</i> • Acoramidis ist die erste krankheitsmodifizierende Therapieoption, von der alle Patienten gleichermaßen profitieren, belegt durch die Subgruppenanalysen. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einem verringerten Sterblichkeitsrisiko, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst stetig fortschreitenden Abnahme der Belastbarkeit. Der Gesundheitszustand stabilisiert und verbessert sich sogar teilweiseunter Behandlung mit Acoramidis, ebenso wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt. Dabei weist Acoramidis eine konsistente Wirksamkeit und Sicherheit über alle relevanten Subgruppen hinweg auf. Zusatznutzen von Acoramidis Im vorliegenden Dossier wurde die Studie ATTRibute-CM als beste verfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber einer patienten-individuell optimierten Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz dargestellt. Dies war noch zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Studienbeginn der Studie ATTRibute-CM die einzige verfügbare Therapieoption im Anwendungsgebiet von Acoramidis. Dementsprechend wurde eine optimierte Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz in der Frühen Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt [11]. Gegenüber einer optimierten Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz, der zum Zeitpunkt der Studienplanung einzigen verfügbaren Therapie, zeigen sich in der Studie ATTRibute-CM wie oben beschrieben klinisch relevante Effekte mit statistisch signifikanten Vorteilen für Acoramidis in	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „BEYONTTRA“ mit dem Wirkstoff „Acoramidis“. Der Wirkstoff Acoramidis ist zugelassen zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Tafamidis bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis liegen keine direkt oder indirekt vergleichenden Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor. Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ein Zusatznutzen für Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis nicht belegt ist.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
allen Dimensionen und somit in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Gegenüber der aktuell gültigen vom G-BA definierten zVT, Tafamidis, liegt hingegen keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt und daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Aus formalen Gründen lässt sich daher kein Zusatznutzen gegenüber der aktuell gültigen zVT, Tafamidis, ableiten. Bayer Vital hat keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bayer Vital hat keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung	

Literaturverzeichnis

1. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Donnelly JP, Hanna M (2017): Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*; 84(12 Suppl 3):12–26.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment Report Vyndaqel - Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. [Zugriff: 05.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf.
4. Jain A, Zahra F (2024): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
5. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. (2013): AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 110(24):9992–7.
6. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*; 128(10):1554–75.
7. Kim JH, Oroz J, Zweckstetter M (2016): Structure of Monomeric Transthyretin Carrying the Clinically Important T119M Mutation. *Angew Chem Int Ed Engl*; 55(52):16168–71.
8. Chopra V, Khan M, Amir O, Anker S, Atherton J, Bacal F, et al. (2025): iCARDIO Alliance Global Implementation Guidelines on Heart Failure 2025. *Global Cardiology*; 3
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-404: Acoramidis zur Behandlung der Wildtyp oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie.
10. Eidos Therapeutics Inc. (2023): Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM Trial)
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.

5.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	09. Juli 2025
Stellungnahme zu	Acoramidis (BEYONTTRA®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Johannes Schmidt Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Juli 2025 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Acoramidis (BEYONTTRA®) von Bayer Vital GmbH zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), veröffentlicht [1]. Novo Nordisk Pharma GmbH nimmt im Folgenden Stellung. Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der vom IQWiG aufgeführten Kritik bezüglich der Umsetzung der zVT erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten. Des Weiteren sollten Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen in den Nutzenbewertungsprozess mit eingebunden werden, da in der entsprechenden Indikation (Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie) ein extrem hoher ungedeckter medizinischer Bedarf	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acoramidis wie folgt bewertet: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis liegen keine direkt oder indirekt vergleichenden Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegt. Mit Tafamidis (Vyndaqel®) ist bisher nur ein Arzneimittel zur Behandlung zugelassen und im deutschen Markt verfügbar [2].	Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ein Zusatznutzen für Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis nicht belegt ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acoramidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0; IQWiG-Berichte - Nr. 2037; Projekt A25-46. Stand: 27.06.2025. [Zuletzt geprüft am: 09.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8594/2025-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acoramidis_D-1167.pdf
2. European Medical Agency (EMA). Tafamidis - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zuletzt geprüft am: 09.07.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_de.pdf

5.3 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	21.07.2025
Stellungnahme zu	Acoramidis (Beyonttra®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Juli 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Acoramadis. Beyontra[®] ist angezeigt zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA wird gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit gegeben zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels schriftlich Stellung zu nehmen. Als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für das in Deutschland verfügbare Arzneimittel Wainzua[®] (Eplontersen), welches zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen ist, und aufgrund der angestrebten Indikationserweiterung im Anwendungsgebiet ATTR-CM, sehen wir uns, die AstraZeneca GmbH, durch die Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 2037) von Acoramidis als unmittelbar betroffen und nehmen wie folgt Stellung. Zum derzeitigen Zeitpunkt sind drei Therapieoptionen zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie in Deutschland verfügbar: Tafamidis, Acoramidis und seit Juni 2025 Vutrisiran [1]. Acoramidis fungiert wie Tafamidis als Stabilisator (Stabilizer) des Transthyretin (TTR)-Proteins. Das bedeutet, es verhindert den Zerfall der TTR-Tetramere und demnach auch die Bildung von Amyloid-Fibrillen [2]. Die Menge des im Körper befindlichen TTR-Proteins bleibt	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dabei unverändert hoch, so dass weiterhin fehlgefaltetes Protein entstehen kann. Bei der Gruppe der sogenannten Silencern, zu der auch Vutrisiran gehört, liegt ein anderer Wirkmechanismus zu Grunde. Hier wird direkt in die Proteinbiosynthese eingegriffen und verhindert, dass TTR-Protein überhaupt entsteht. In der Regel wird hierbei eine Reduktion der Plasmaproteinlevel von über 80% erreicht [3, 4]. Durch die Reduktion des TTR-Proteins kann sich weniger fehlgefaltetes Protein bilden. Die Wirksamkeit der Silencer ist im Rahmen der Zulassungsstudien nachgewiesen worden [5]. Außerdem vermeiden „Silencer“ die Bildung von neurotoxischen Oligomeren [6]. Daher könnten „Silencer“ eine effektivere Therapieoption als „Stabilizer“ darstellen.	
Die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V zu Acoramidis entspricht nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis. Die systematische Recherche wurde bereits am 25.11.2021 abgeschlossen. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse sollte durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien erfolgen.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Acoramidis: – Tafamidis <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Acoramidis sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Tafamidis und Vutrisiran zugelassen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht. zu 3. Für den Wirkstoff Tafamidis wurde im Anwendungsgebiet der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie mit Beschluss vom 20. Mai 2021 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio. EUR Umsatzgrenze) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen vor. Die Leitlinien und Fachgesellschaften empfehlen zur Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie eine Therapie mit Tafamidis.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommen als nicht-medikamentöse Behandlungen grundsätzlich eine Leber- bzw. Herztransplantation in Betracht. Allerdings ist die Therapieentscheidung zur Durchführung einer kausalen Therapie der Grunderkrankung in Form einer Leber- und/oder einer Herztransplantation stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt nur für Patientinnen und Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt. Entsprechend sind diese Verfahren nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst. Bei dem Wirkstoff Vutrisiran handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 5. Juni 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Vutrisiran für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Basierend auf der Evidenz sowie unter Berücksichtigung des im Rahmen der frühen Nutzenbewertung festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens für Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) eine Therapie mit Tafamidis als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und/oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt wird. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Literaturverzeichnis

1. Alnylam. *Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*. Rote Liste 2022; Available from: www.fachinfo.de.
2. Stewart, M., et al., *Characterizing the high disease burden of transthyretin amyloidosis for patients and caregivers*. Neurology and Therapy, 2018. **7**(2): p. 349-364.
3. Adams, D., et al., *Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial*. Amyloid, 2023. **30**(1): p. 1-9.
4. Coelho, T., et al., *Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy*. Jama, 2023. **330**(15): p. 1448-1458.
5. Fontana, M., et al., *Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2025. **392**(1): p. 33-44.
6. Itzhaki Ben Zadok, O. and R.H. Falk, *Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets?* Eur J Heart Fail, 2023. **25**(4): p. 525-527.

**5.4 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und
 Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**

Datum	18. Juli 2025
Stellungnahme zu	Acoramidis (BEYONTTRA®)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Kurze Betrachtung der Substanz „Acoramidis“ Wie das pU in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Acoramidis sehr ausführlich erläutert, ist Acoramidis ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Transthyretin (TTR)-Stabilisator, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung einer stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den TTR-Dimeren die Dissoziation eines TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert. Dabei imitiert Acoramidis die natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M und führt zu einer nahezu vollständigen Stabilisierung des TTR-Tetramers. Diese stabilisierende Wirkung ist stärker ausgeprägt als bei Tafamidis, so dass Acoramidis in präklinischen Studien ein etwas höheres Ausmaß an TTR-Stabilisierung erreicht als Tafamidis. Zudem liegen für Acoramidis klinische Studiendaten vor, die einerseits das Ausmaß der TTR-Stabilisierung in vivo beim Patienten überzeugend bestätigen und andererseits auch einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der TTR-Stabilisierung nach 30-tägiger Therapie und dem	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acoramidis wie folgt bewertet: <u>Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis liegt keine direkt vergleichende Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier ergänzend die Daten der placebokontrollierten Zulassungsstudie ATTRibute-CM als bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ansprechen der Therapie nach einer Dauer von 30 Monaten nahelegen⁴. 2) Kurze Zusammenfassung der Zulassungs-Studie „ATTRibute-CM“ Bei der ATTRibute-CM-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multi-zentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, in der die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis bei Patienten mit nachgewiesener ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), sowohl bei Patienten mit Wildtyp- (ATTRwt) als auch mit hereditärer ATTR-CM (ATTRv), im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Die ATTRibute-CM-Studie wurde im Zeitraum 04/2019 – 05/2023 durchgeführt. Hierbei wurden N=421 Patienten in den Acoramidis-Arm (2x täglich jeweils 2 Tabletten Acoramidis 356mg) und N=211 Patienten in den Placebo-Arm (im Verhältnis 2:1) eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 30 Monate. Während bei Einschluss in die Studie eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis <u>nicht</u> erlaubt war, durfte nach 12 Mon. Studiendauer eine zusätzliche Therapie mit Tafamidis	medizinischen Nutzens dar. In dieser Studie konnten die Patientinnen und Patienten nach mindestens 12 Monaten Behandlung mit der Studienmedikation nach lokaler Verfügbarkeit eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhalten, jedoch erfolgte die Gabe mit Tafamidis nicht randomisiert. Gemäß den Angaben im Modul 4 des Dossiers erhielten 19,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ATTRibute-CM ab Monat 12 eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie ATTRibute-CM entsprechend nicht umgesetzt und die Studie kann für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Für einen möglichen indirekten Vergleich von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkompator Placebo identifiziert der pharmazeutische Unternehmer neben der Zulassungsstudie ATTRibute-CM die randomisierte, doppel-blinde Studie ATTR-ACT, in welcher Tafamidis mit Placebo verglichen wird. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass diese Studien u.a. aufgrund

⁴ Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, Garcia-Pavia P, Masri A, Cappelli F, Alexander KM, Sarswat N, Grogan M, Ambardekar AV, Ducharme A, Poulsen SH, Lam K, Obici L, Soman P, Rao S, Tamby JF, Castaño A, Fox JC, Adam B, Chepyala SR, Poland B, Sinha U, Fontana M. Early Increase in Serum Transthyretin by Acoramidis Independently Predicts Improved Survival in TTR Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2025 May 27;85(20):1911-1923. doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.542.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
initiiert werden (11,2% im Acoramidis-Arm und 19,4% im Placebo-Arm). Die detaillierten Patientencharakteristika sind der Tab. 4-14 auf S. 88 des Moduls 4A des pU zu entnehmen. Im Rahmen der ATTRibute-CM-Studie wurden die folgenden Patienten-relevanten Endpunkte erfasst: a) Mortalität: Gesamtmortalität sowie kardiovaskulär-bedingte Mortalität, b) Morbidität: Gesamthospitalisierungen, kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen inkl. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT), Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des European Quality of Life Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS), TTR-Level, NT-proBNP-Level, c) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), d) Sicherheit: unerwünschte Ereignisse (UE). Als primärer Endpunkt der Studie wurde die hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität, kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen, NT-proBNP und 6MWT definiert. Eine sehr detaillierte Übersicht zu den Ergebnissen der ATTRibute-CM-Studie findet sich in der Tab. 4-135 des Moduls 4A des pU und wird an dieser Stelle entsprechend wiedergegeben: Siehe Anlage am Schluss	von mangelnder Ähnlichkeit der Studienpopulationen und Unterschiede in den potenziellen Brückenkompatorarmen vorliegend jedoch nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs sind. Insgesamt liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor. Ein Zusatznutzen für Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anschluss zu Punkt 2 der Stellungnahme Hierzu ergänzend wird im Modul 4A des pU hinsichtlich der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz auch noch Folgendes ausgeführt: „Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 43% (RR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,77], $p=0,0003$). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI: 0,54 [0,38; 0,77] $p=0,0003$).“	
	In Anbetracht der o.a. Studien-Ergebnisse sind die folgenden Ausführungen des pU hierzu prinzipiell zutreffend: <i>„Zusammenfassend zeigen die Daten der Studie ATTRIBUTE-CM klinisch relevante statistisch signifikante Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einer verringerten Sterblichkeit, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst krankheitsbedingten stetig fortschreitenden Abnahme der</i>	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie ATTRIBUTE-CM entsprechend nicht umgesetzt und die Studie kann für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Belastbarkeit. Der Gesundheitszustand stabilisiert sich unter Behandlung mit Acoramidis und damit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt.“</i>	
	<u>Aus klinischer Sicht können des Weiteren die folgenden Punkte unterstrichen werden:</u> - Die o.a. Ergebnisse zur kardiovaskulär-bedingten Mortalität sind noch überzeugender als die Ergebnisse zur Gesamt-Mortalität. In Anbetracht der Tatsache, dass bei Patienten mit ATTR-CM a) die kardiale Erkrankung im Vordergrund steht und b) in Anbetracht des hohen Alters der Studienkollektive selbstverständlich auch andere (nicht-kardiale) Mortalitätsursachen zu berücksichtigen sind (die wiederum das Aufzeigen des unmittelbaren Nutzens von Acoramidis hinsichtlich der Gesamt-Mortalität erschweren), ist die Reduktion der kardiovaskulär-bedingten Mortalität sowie der Gesamt-Mortalität durch Acoramidis beachtlich.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Die o.a. Ergebnisse zur Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz durch Acoramidis sind ebenfalls beachtlich. Ein solches Ausmaß an Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz wurde in den letzten Jahren von kaum einer anderen Substanz, die für die Behandlung von diversen Herzinsuffizienz-Patienten entwickelt, getestet und zugelassen wurde (Beispiel: SGLT2-Inhibitoren wie das Empagliflozin oder Dapagliflozin) erreicht. Patienten mit ATTR-CM leiden typischerweise an einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF). Vor dem Hintergrund, dass die Therapie insbesondere bei HFpEF-Patienten generell sehr limitiert ist (SGLT2-Inhibitor und Diuretika), steht mit Acoramidis nun eine Substanz zur Verfügung, die in diesem besonderen HFpEF-Kollektiv die Herzinsuffizienz-bedingte Rehospitalisierung deutlich vermindert. Da die Rehospitalisierung dekompenzierter Patienten den bedeutendsten Kostenfaktor im Kontext der Herzinsuffizienztherapie darstellt, ist eine derart beachtliche Reduktion der Hospitalisierungsrate durch Acoramidis von besonderer gesundheitsökonomischer Bedeutung, wenngleich	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diesbezüglich die Kosteneffizienz in zukünftigen Studien noch herausgearbeitet werden muss.	
	3) Standpunkt zum Vergleich Acoramidis vs. Tafamidis Im Modul 4A erläutert das pU recht ausführlich, weshalb auf einen Vergleich der Studien-Ergebnisse zwischen Acoramidis und dem bereits zugelassenen Tafamidis verzichtet wurde (siehe hierzu auch Tab. 4-122 im Modul 4A) und fasst seine Einschätzung wie folgt zusammen: „Die Patientenpopulationen der Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT sind bezüglich wichtiger Krankheitscharakteristika zu unterschiedlich, um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen. Zudem unterscheidet sich die Hintergrundtherapie zwischen den Studien, die im Fall der Studie ATTRibute-CM die Möglichkeit, mit Tafamidis behandelt zu werden, einschloss. Darüber hinaus fanden die Studien zu unterschiedlichen Zeiträumen statt, was aufgrund der COVID-Pandemie und Entwicklungen im Anwendungsgebiet die Vergleichbarkeit weiter einschränkt. Aus diesem Grund ist ein indirekter Vergleich zwischen den Studien ATTRibute-CM und ATTR-ACT nicht sachgerecht. Daher wird auf die Ableitung eines Zusatznutzen aus einem solchen Vergleich verzichtet.“	Insgesamt liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor. Ein Zusatznutzen für Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In diesem Zusammenhang wird zudem Folgendes erwähnt: „Im Placeboarm, der als Brückenkomparator dienen würde, versterben in der Studie ATTRibute-CM im Zeitraum von 30 Monaten 27,0% der Patienten, im Placeboarm der Studie ATTR-ACT hingegen 42,9%. Die Mortalität im Placeboarm der Studie ATTRibute-CM ist sogar niedriger als die im Tafamidis-Arm der Studie ATTR-ACT. Diese deutliche Diskrepanz im Verlauf des Placebo-Arms der beiden Studien bestätigen die relevanten Unterschiede in der Studienpopulation, Hintergrundbehandlung und Studiendurchführung zwischen den beiden Studien, die auch durch Adjustierung über einen Brückenkomparator nicht ausreichend ausgeglichen werden kann.“	
	Diese Ausführungen des pU sind zutreffend und ein „direkter“ Vergleich der ATTRibute-CM- mit den ATTR-ACT-Studiendaten ist nicht möglich. Auch für einen indirekten Vergleich zwischen Acoramidis und Tafamidis liegen keine gut belastbaren Daten vor. Da zudem innerhalb der ATTRibute-CM-Studie keine Randomisierung im Hinblick auf eine zusätzliche Tafamidis-Therapie erfolgte und die Anzahl der Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie recht gering war, ist eine entsprechende Subgruppen-Analyse ebenfalls nicht valide möglich. Wie im nächsten Abschnitt jedoch ausgeführt wird, gibt es einige (wichtige) klinische Aspekte bzw. neue Studienergebnisse, die den Nutzen und	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	potentiellen Mehrwert einer Acoramidis-Therapie für Patienten mit ATTR-CM unterstreichen.	
	4) Neue bzw. erweiterte Studien für den Nutzen bzw. Mehrwert von Acoramidis Eine aktuelle Studie von Masri et al.⁵, in der insgesamt 624 Patienten mit ATTR-CM und erfolgter Tafamidis-Therapie über einen medianen Zeitraum von 43,2 Mon. beobachtet wurden, legt nahe, dass in diesem Zeitraum von weniger als 4 Jahren – trotz implementierter Tafamidis-Therapie – ca. 40% (!) der Patienten mit ATTR-CM verstorben sind. Nach einem Zeitraum von ca. 5 Jahren waren nur noch ca. 50% der Patienten mit ATTR-CM am Leben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

⁵ Masri A, Bhattacharya P, Medoff B, Ejaz AU, Elman MR, Chandrashekar P, Ives L, Santos AM, Teruya SL, Zhao Y, Huang S, Wang X, Sperry BW, Maurer MS, Soman P, Hanna M. A Multicenter Study of Contemporary Long-Term Tafamidis Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC CardioOncol. 2025 Apr;7(3):282-293. doi: 10.1016/j.jacc.2024.12.005.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese „real-world“-Mortalitätszahlen unterstreichen sehr deutlich den Bedarf nach „neuen“ und „effektiveren“ Therapien für die Behandlung der ATTR-CM. In diesem Zusammenhang sollte nochmals betont werden, dass die Mortalitätsrate im Placebo-Arm der ATTRibute-CM-Studie niedriger war als diejenige im <u>Tafamidis-Arm</u> der ATTR-ACT-Studie. Acoramidis konnte demnach in der ATTRibute-CM-Studie– trotz eines mittlerweile besser behandelten Placebo-Arms mit besserer Prognose – einen Mortalitäts-Benefit sowohl hinsichtlich der Gesamt-Mortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität zeigen. Aktuelle Studiendaten aus der „open-label-extension“ (OLE)-Phase der ATTRibute-CM-Studie⁶ legen zudem einen anhaltenden bzw.	

⁶ Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar AV, Cappelli F, Fontana M, García-Pavía P, Grodin JL, Grogan M, Hanna M, Masri A, Nativi-Nicolau J, Obici L, Hvitfeldt Poulsen S, Sarswat N, Shah K, Soman P, Lystig T, Cao X, Wang K, Pecoraro ML, Tamby JF, Katz L, Sinha U, Fox JC, Maurer MS. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRibute-CM Trial. Circulation. 2025 Mar 4;151(9):601-611. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072771.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zunehmenden Mortalitäts-Benefit einer Acoramidis-Therapie nach einer Therapiedauer von 42 Monaten nahe.	
	In der klinischen Praxis ergibt sich im Falle einer Tafamidis-Therapie bekanntermaßen das Problem, dass es sehr schwierig (bzw. fast unmöglich) ist, für den individuellen Patienten den Nutzen einer implementierten Tafamidis-Therapie anhand eines Untersuchungsparameters zu objektivieren bzw. vorherzusagen. Die vorliegenden Daten zum TTR-Serum-Spiegel der ATTRibute-CM-Studie ⁷ hingegen verdeutlichen einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der TTR-Stabilisierung (gemessen am Anstieg des TTR-Serum-Spiegels zum Zeitpunkt 30 Tage nach Therapiebeginn in Relation zum Baseline-Wert vor Beginn der Therapie) und dem	

⁷ Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, Garcia-Pavia P, Masri A, Cappelli F, Alexander KM, Sarswat N, Grogan M, Ambardekar AV, Ducharme A, Poulsen SH, Lam K, Obici L, Soman P, Rao S, Tamby JF, Castaño A, Fox JC, Adam B, Chepyala SR, Poland B, Sinha U, Fontana M. Early Increase in Serum Transthyretin by Acoramidis Independently Predicts Improved Survival in TTR Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2025 May 27;85(20):1911-1923. doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.542.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzen einer dauerhaften Acoramidis-Therapie (nach einer Dauer von 30 Monaten). Dies erlaubt dem Kliniker eine frühzeitige Einschätzung (bereits nach 30-tägiger Therapie), ob die initiierte Acoramidis-Therapie beim einzelnen Patienten auch anspricht und dementsprechend auch ein langfristiger Nutzen erwartet werden kann.	
	Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass im klinischen Alltag ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit ATTR-CM zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits eine (fortgeschrittene) Niereninsuffizienz aufweisen. In der ATTR-ACT-Studie wurden diese Patienten <u>ausgeschlossen</u> ; folglich wird eine Tafamidis-Therapie für Patienten mit einer eGFR von <25 mL/min/1,73 m ² nicht empfohlen. In der ATTRibute-CM-Studie hingegen wurde (bezogen auf die ITT-Population) keine	
	Einschränkung hinsichtlich der eGFR vorgenommen. Wie der Tab. 4-14 auf S. 88 des Moduls 4A des pU zu entnehmen ist (detaillierte Patientencharakteristika), wurden in die ATTRibute-CM-Studie auch in geringer Zahl Patienten mit einer eGFR von <30 mL/min/1,73 m ² aufgenommen. Hierbei wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Acoramidis aufgrund einer Niereninsuffizienz beobachtet. Da die Daten limitiert sind, ist weiterhin eine gewisse Vorsicht beim Einsatz von Acoramidis bei	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz geboten, aber es handelt sich hierbei <u>nicht</u> um eine absolute Kontraindikation. Insofern ist eine Therapie mit Acoramidis im Einzelfall auch für diejenigen Patienten mit ATTR-CM möglich, die unter einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz leiden. Aus klinischer Sicht wiederum ist diese Möglichkeit im Einzelfall von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Therapie-Optionen für Patienten mit ATTR-CM.	
	5) Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland Im Modul 3A des pU wird hinsichtlich der Prävalenz der ATTR-CM Folgendes ausgeführt: „Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Simulation der Prävalenz der ATTR-CM, wie sie im Nutzendossier zu Tafamidis dargestellt wurde, trotz Limitationen der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ und der weiterführenden Simulation der Prävalenz die aktuell bestverfügbaren Daten und somit die beste Annäherung für die Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland darstellen. Daher werden diese Berechnungen für die Angabe der Prävalenz in dem vorliegenden Nutzendossier herangezogen. Für das Jahr 2025 ergibt sich somit eine Prävalenz von 2.068 Erwachsenen (95 %-KI: 2.022-2.113) in Deutschland in der GKV.“	Die im Dossier hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere die Untergrenze wird auf Basis der verwendeten Simulation der Prävalenz unter Berücksichtigung unterschiedlicher Sterberaten als tendenziell überschätzt angesehen. Vor diesem Hintergrund wird für die

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inwieweit die o.a. Herangehensweise zur Bestimmung der Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland tatsächlich die „beste Annäherung“ darstellt und die tatsächlichen Prävalenz-Zahlen richtig widerspiegelt, muss kritisch hinterfragt werden. Betrachtet man lediglich die derzeitigen ATTR-Patientenzahlen von großen universitären Amyloidose-Zentren wie Heidelberg, Würzburg, Münster, Köln und Berlin, so erreicht man bereits anhand der dort betreuten ATTR-Patienten-Zahlen die o.a. Prävalenz von knapp 2.000 Erwachsenen. Da jedoch mittlerweile auch zahlreiche andere (universitäre und nicht-universitäre) Zentren angefangen haben, Patienten mit ATTR-CM zu betreuen und die Dunkelziffer von (noch) nicht diagnostizierten ATTR-CM-Fällen (aufgrund der Limitationen unserer diagnostischen Verfahren) noch recht hoch	Untergrenze die Zahlen aus dem Beschluss von Tafamidis ⁸ und für die Obergrenze die Daten aus dem Dossier von Acoramidis herangezogen.

⁸ Beschluss über die Nutzenbewertung von Tafamidis vom 20. Mai 2021, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	liegen dürfte, muss geschlussfolgert werden, dass die Prävalenz der ATTR-CM vermutlich weit über 2.000 liegt.											
	6) Kosten der Acoramidis-Therapie Im Modul 3A des pU wird in der Tab. 3-13 übersichtlich erläutert, dass sich die Kosten für die Acoramidis-Therapie auf 11.029,26 EUR / Mon. belaufen, während die Kosten für die Tafamidis-Therapie (als zweckmäßige Vergleichstherapie) auf 11.553,91 EUR / Mon. betragen.	Jahrestherapiekosten: <u>Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)</u> <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Jahrestherapiekosten/ Patient</th></tr><tr><td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td></tr><tr><td>Acoramidis</td><td>134 189,33 €</td></tr><tr><td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td></tr><tr><td>Tafamidis</td><td>135 138,33 €</td></tr></table> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025)	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Acoramidis	134 189,33 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie:		Tafamidis	135 138,33 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient											
Zu bewertendes Arzneimittel:												
Acoramidis	134 189,33 €											
Zweckmäßige Vergleichstherapie:												
Tafamidis	135 138,33 €											
	Wie bereits in vergangenen Stellungnahmen unsererseits zum Tafamidis wiederholt festgehalten, wollen wir auch an dieser Stelle erwähnen, dass Therapiekosten von ca. 130.000 EUR / Jahr für klassisch chemisch synthetisierte Arzneimittel wie Acoramidis bzw. Tafamidis ungewöhnlich hoch sind.											
	In diesem Zusammenhang hatten wir bereits in der Vergangenheit auf eine Kosten-Nutzen-Analyse für das Tafamidis zur Behandlung der ATTR-CM aus den USA verwiesen: In einer sehr umfangreichen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.										

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Analyse hatten Kazi et al. ⁹ unter Betrachtung a) der zentralen Ergebnisse der ATTR-ACT-Studie und b) der damaligen Jahrestherapiekosten in Höhe von 225.000 \$ für Tafamidis in den USA entsprechende Modellierungen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von Tafamidis durchgeführt. Für den Einsatz von Tafamidis bei Patienten mit ATTR-CM ergaben sich dabei Kosten in Höhe von 880.000 \$ pro „quality-adjusted life-year gained“ (QALY). Bei neu eingeführten Arzneimitteln werden Kosten von bis zu 100.000 \$ pro QALY weithin als akzeptabel angesehen. Diese orientierende QALY-Vorgabe erreicht auch Acoramidis mit ca. 130.000 EUR Jahrestherapiekosten (derzeit) nicht.	

⁹ Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Arnold SV, Sperry BW, Maurer MS, Shah SJ. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circulation. 2020 Apr 14;141(15):1214-1224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7) Zusammenfassung In seiner Dossier-Bewertung A25-46 kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich „kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafamidis)“ ergibt und ein Zusatznutzen nicht belegt sei, da für die Nutzenbewertung schlichtweg keine geeigneten Daten vorliegen würden. Dieser formalistischen Einschätzung des IQWiG können wir zustimmen – zumal auch das pU selbst ausführlich erläutert, dass keine belastbaren Studiendaten vorliegen, die einen direkten Vergleich zwischen Acoramidis und Tafamidis ermöglichen.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acoramidis wie folgt bewertet: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis liegen keine direkt oder indirekt vergleichenden Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis vor. Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ein Zusatznutzen für Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis nicht belegt ist.
	Andererseits sollte jedoch auch berücksichtigt werden, dass die vorliegenden Studienergebnisse der ATTRibute-CM-Studie hinsichtlich vieler (klinisch relevanter) Endpunkte recht überzeugend sind. Insofern ist die Möglichkeit, neben Tafamidis mit Acoramidis noch eine weitere Substanz als Therapie-Alternative für Patienten mit ATTR-CM zur Verfügung zu haben, aus klinischer Perspektive sehr wünschenswert – zumal Acoramidis in puncto Einschätzung des Therapie-Erfolges und möglichem Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz potentielle Vorteile gegenüber der bisherigen Tafamidis-Therapie aufweist.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir erwarten, dass sich die Verfügbarkeit eines Alternativprodukts für die Behandlung von Patienten mit ATTR-CM langfristig auch auf die Therapiekosten auswirken und zu einer Abnahme der hohen Therapiekosten für TTR-Stabilisatoren im Sinne eines kosteneffizienteren Verschreibungsverhaltens führen wird.	

Anlage

	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Gesamtmortalität		
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	RR: 0,74 [0,56; 0,98]	0,0390
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)	RR: 0,77 [0,58; 1,02]	0,0734
Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	HR: 0,76 [0,54; 1,07]	0,0520
Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)	HR: 0,79 [0,56; 1,12]	0,0912
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität:		
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	RR: 0,68 [0,49; 0,94]	0,0198
Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)	RR: 0,71 [0,51; 0,99]	0,0419
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis)	HR: 0,69 [0,47; 1,01]	0,0264
Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen nicht als Ereignis)	HR: 0,72 [0,49; 1,06]	0,0524
Morbidität		
Kombinierter Endpunkt		
Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen	Win-Ratio: 1,46 [1,07; 1,99]	0,0168
Gesamthospitalisierungen^a		
Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten	RR: 0,84 [0,72; 0,97]	0,0190
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten	HR: 0,83 [0,66; 1,03]	0,0486
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen^a		
Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten	RR: 0,64 [0,51; 0,80]	0,0002

Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten	HR: 0,61 [0,45; 0,82]	0,0005
Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen	RR: 0,49 [0,35; 0,68]	<0,0001
Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten	RR: 0,57 [0,42; 0,77]	0,0003
Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten	HR: 0,54 [0,38; 0,77]	0,0003
6MWT		
Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30	LSMD: 40,81 [22,55; 59,07] Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]	<0,0001
EQ-5D VAS		
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	RR: 0,77 [0,64; 0,93]	0,0062
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	RR: 1,32 [0,74; 2,37]	0,3451
Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30	LSMD: 9,77 [5,81; 13,74] Hedges' g: 0,35 [0,18; 0,52]	<0,0001
TTR-Level		
Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30	LSMD: 7,11 [5,85; 8,38] Hedges' g: 0,80 [0,62; 0,98]	<0,0001
NT-proBNP-Level		
Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30	LSMD: -0,62 [-0,75; -0,49] Hedges' g: -0,74 [-0,92; -0,56]	<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS		
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30	RR: 0,77 [0,68; 0,88]	0,0001
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	RR: 0,76 [0,63; 0,90]	0,0020
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte von Baseline zu Monat 30	RR: 1,76 [1,19; 2,59]	0,0045
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30	RR: 1,89 [0,96; 3,70]	0,064
Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30	LSMD: 10,20 [6,30; 14,10] Hedges' g: 0,37 [0,20; 0,54]	<0,0001
Unerwünschte Ereignisse		
Anteil der Patienten mit mindestens einem UE	RR: 1,00 [0,98; 1,03]	0,7112
Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE	RR: 1,01 [0,98; 1,04]	0,6556
Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE	RR: 0,82 [0,68; 0,99]	0,0431
Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE	RR: 0,84 [0,74; 0,96]	0,0132
Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE	RR: 0,84 [0,58; 1,22]	0,3668

Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE	RR:1,06 [0,63; 1,80]	0,8230
a: ohne EOCl, d.h. Hospitalisierungen mit einer Dauer von 24 Stunden und länger sind berücksichtigt. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); CV: kardiovaskulär-bedingt; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LSMD: Least-Squares Mean Differenz; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS: Overall Summary Score; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte Ereignisse		

5.5 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2025
Stellungnahme zu	Acoramidis (Beyonttra)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2025 eine Nutzenbewertung zu Acoramidis (Beyonttra) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht. Acoramidis ist unter anderem indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Tafamidis fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten. Die Einschätzung des IQWiG entspricht derjenigen des Herstellers, der im Dossier keinen Zusatznutzen beansprucht hat.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Alnylam Germany GmbH

Datum	22.07.2025
Stellungnahme zu	Acoramidis (Beyonttra®), 2025-04-01-D-1167
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>1. Einleitung und Kontext</u> Am 5. Juni 2025 wurde für das Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) von der Europäischen Kommission eine Indikationserweiterung zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) zugelassen [1]. Die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 2. Juli 2025 ein entsprechendes Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Alnylam nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Acoramidis (Beyontra®) im Anwendungsgebiet ATTR-CM [2]. <u>2. Ausführungen zum therapeutischen Bedarf in der Indikation ATTR-CM</u> In seiner Nutzenbewertung (Teil II, Abschnitt 1.2 „Therapeutischer Bedarf“) schreibt das IQWiG: „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.“ [2] Aus Sicht von Alnylam ist diese Darstellung des therapeutischen Bedarfs sowie der verfügbaren und noch benötigten Behandlungsoptionen im Kontext der heutigen Versorgungsrealität unvollständig.	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Trotz Verfügbarkeit der Transthyretin (TTR)-Stabilisatoren Tafamidis und Acoramidis zur Behandlung der ATTR-CM besteht ein relevanter ungedeckter medizinischer Bedarf in der Therapie der ATTR-CM, insbesondere ein ungedeckter Bedarf an Wirkstoffen mit einem innovativen Wirkansatz. Im Speziellen wird eine alternative Behandlungsoption benötigt, die gezielt auf die der Erkrankung zugrunde liegende Ursache wirkt, indem sie die Proteinbiosynthese des bei einer ATTR-Amyloidose toxisch wirkenden fehlgefalteten TTR hemmt. Vutrisiran (Amvuttra®), welches bereits seit 2022 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) zugelassen ist, stellt seit Jahren eine wichtige Therapieoption in der Behandlung der TTR-Amyloidose dar. Mit der Zulassungserweiterung von Vutrisiran zur Behandlung der ATTR-CM steht nun auch in dieser Indikation erstmalig ein Wirkstoff zur Verfügung, der in den Pathomechanismus <i>upstream</i> der TTR-Stabilisatoren eingreift und die Bildung von toxischem TTR effizient inhibiert [3, 4]. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassungserweiterung von Vutrisiran ist es nachvollziehbar, dass Vutrisiran im Nutzendossier von Acoramidis noch nicht als in der ATTR-CM zugelassene Therapieoption berücksichtigt wurde [2, 5]. Dennoch ist aus Sicht von Alnylam eine umfassende Darstellung des therapeutischen Bedarfs und der Therapielandschaft von essenzieller Bedeutung. Bei Vutrisiran handelt es sich um eine kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>, siRNA), die mittels RNA-Interferenz (RNAi) die Synthese von Wildtyp- und mutiertem TTR	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
inhibiert und zu einem schnellen Knockdown von toxischem TTR führt [3]. In der pivotalen Studie HELIOS-B wurden bei Patienten mit einer ATTR-CM statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile unter Vutrisiran gegenüber Placebo in allen zehn primären und sekundären Endpunkten sowie weiteren explorativen Endpunkten nachgewiesen [4]. Diese Vorteile bestanden sowohl für die Gesamtpopulation als auch für therapienaive Patienten, die mit Vutrisiran als Monotherapie ohne Tafamidis-Hintergrundtherapie behandelt wurden. Im primären Komposit-Endpunkt führte die Behandlung mit Vutrisiran in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 28 %. In der Einzelbetrachtung der Gesamtmortalität über 42 Monate war das Sterberisiko unter Vutrisiran gegenüber der Placebo-Behandlung statistisch signifikant um 36 % reduziert [4]. Neben dieser Verringerung der Mortalität und kardiovaskulären Morbidität wurden unter Vutrisiran statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile gegenüber Placebo hinsichtlich der funktionellen Leistungsfähigkeit (6MWT), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und des Schweregrads der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse) bei gleichzeitig guter Verträglichkeit beobachtet [4]. Die beobachtete Wirksamkeit war in allen <i>a priori</i> festgelegten Subgruppen konsistent und unabhängig von Alter, einer Tafamidis-Begleittherapie zu Studienbeginn, dem ATTR-Krankheitstyp, der NYHA-Klasse oder den NT-proBNP-Werten zu Studienbeginn. Darüber hinaus blieben die kardialen Parameter der in HELIOS-B mit Vutrisiran behandelten Patienten im Durchschnitt konstant, und die Patienten zeigten zudem einen relativen Erhalt der funktionellen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität im	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleich zum Ausgangswert vor der Behandlung [4]. Hinzu kommt die patientenfreundliche, subkutane Verabreichung von Vutrisiran mit einer praktischen Dosierung von vier Fertigspritzen pro Jahr, entweder durch medizinisches Fachpersonal oder als Selbstadministration [3]. Der Orphan-Drug-Status von Vutrisiran (Amvuttra®) [1] unterstreicht nicht nur die Seltenheit der Erkrankung und den trotz bisheriger Therapieoptionen weiterhin bestehenden hohen medizinischen Bedarf, sondern auch die Bedeutung und den innovativen Charakter von Vutrisiran, das betroffenen Patientinnen und Patienten einen erheblichen therapeutischen Nutzen bietet. <u>3. Ausführungen zum aktuellen Versorgungskontext und mangelnder Vergleichbarkeit der Studien in ATTR-CM</u> Des Weiteren beschreibt das IQWiG (Teil I, Abschnitt 3 „Informationsbeschaffung und Studienpool“) den Umstand, dass der pU einen indirekten Vergleich mit der Studie ATTRIBUTE-CM als ungeeignet ansieht: „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 [6], 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.“ [2]	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Bei dem Wirkstoff Vutrisiran handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem im Anwendungsgebiet ATTR-CM zugelassen (Zulassung am 5. Juni 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Vutrisiran für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alnylam schließt sich dieser Einschätzung im Wesentlichen an. Aufgrund des bedeutsamen Fortschritts bei nicht-invasiven bildgebenden Verfahren können heutzutage mehr Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden als in den Jahren zuvor. Daher ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose heutzutage weniger schwer ausgeprägt, und auch die Prognose der Patienten hat sich dank Fortschritten im Krankheitsmanagement deutlich verbessert. Darüber hinaus erhalten ATTR-Amyloidose-Patienten heutzutage substanziell häufiger symptomatische Therapien wie SGLT2-Inhibitoren und Diuretika. Auch in der ATTRIBUTE-CM-Studie war der Anteil der Patienten mit einer NYHA-Klasse III im Vergleich zur Studie ATTR-ACT geringer, und ein kleiner Teil der Patienten erhielt Tafamidis im Rahmen der Hintergrundtherapie [7-9]. Im Vergleich zu den Studien ATTR-ACT (Tafamidis) und ATTRIBUTE-CM (Acoramidis) befanden sich die Patienten in der Studie HELIOS-B (Vutrisiran) im Durchschnitt in einem noch früheren Krankheitsstadium und wurden intensiver mit zusätzlichen indikationsspezifischen sowie herzinsuffizienzspezifischen Therapien behandelt [4, 8, 9]. So erhielten die Patienten in HELIOS-B aus ethischen Gründen eine Begleittherapie nach aktuellen Therapiestandards: Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 40 % der Patienten bereits stabil auf Tafamidis als Hintergrundtherapie eingestellt, und 80 % der Patienten wurden mit Schleifen-diuretika zu Baseline behandelt. Zudem wiesen die Patienten im Vergleich zu früheren Phase-3-Studien eine weniger schwere Erkrankung zu Studienbeginn von HELIOS-B auf [4, 7]. In diesem Kontext ist das Ausmaß des beobachteten therapeutischen Nutzens von Vutrisiran umso bemerkenswerter, da man davon ausgehen konnte, dass es aufgrund von möglichen Deckeneffekten schwierig sein würde,	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen Behandlungsvorteil von Vutrisiran gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen. Dennoch zeigt Vutrisiran gegenüber Placebo einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Nutzen bei allen primären und sekundären Endpunkten der Gesamtpopulation, aber auch der Monotherapiepopulation [4]. Die Monotherapiepopulation umfasst dabei alle Patienten der Gesamtpopulation, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden. Die beobachtete Gesamtmortalität wurde unter Vutrisiran annähernd auf das Niveau der erwartbaren altersbedingten Mortalität abgesenkt [7]. Zusammengefasst ist ein aussagekräftiger studienübergreifender Vergleich der zugelassenen Wirkstoffe aufgrund der sukzessiv verbesserten medizinischen Standards über die Dauer dieser drei Studien nicht möglich, was sich insbesondere in den unterschiedlichen Studiendesigns, Einschlusskriterien, Patientenkollektiven und Versorgungsstandards dieser Studien widerspiegelt [7]. Folglich wäre ein indirekter Vergleich auf Basis der genannten Studien nicht aussagekräftig. <u>4. Ausführungen zu der im Dossier dargelegten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</u> Nach Angaben aus der Nutzenbewertung des IQWiG (Teil II, Abschnitt 1.3 „Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation“) stützt sich der pU bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Acoramidis auf die Methodik aus dem Nutzendossier des abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens zu Tafamidis aus dem Jahr 2021 [2, 5]. Der G-BA hatte die dort hergeleiteten Zahlen in seinem Beschluss als plausibel anerkannt – wenngleich unter Hinweis auf bestehende Unsicherheiten [10].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die im Dossier hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere die Untergrenze wird auf Basis der verwendeten Simulation der Prävalenz unter Berücksichtigung unterschiedlicher Sterberaten als tendenziell überschätzt angesehen. Vor diesem Hintergrund wird für die Untergrenze die Zahlen aus dem

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alnylam begrüßt grundsätzlich die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Basis dieser durch den G-BA-Beschluss validierten Datengrundlage zur epidemiologischen Abschätzung der Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland. Zu hinterfragen ist jedoch, dass die Berechnungen im Herstellerdossier für Acoramidis auf Angaben aus der Fortschreibung der Patientenzahlen für das Jahr 2025 beruhen. Dafür wurde im Herstellerdossier für Tafamidis die zukünftige Entwicklung der Prävalenz durch ein <i>Multistate</i>-Modell simuliert, das auf Inzidenz- und Sterblichkeitsannahmen basiert. Die Sterblichkeitsrate leitet sich dabei aus Daten der Tafamidis-Behandlungsgruppe der Studie ATTR-ACT ab [5]. Aus Sicht von Alnylam ist die Verwendung dieser Sterblichkeitsrate im Kontext einer epidemiologischen Modellierung kritisch zu betrachten, da die in der Studie ATTR-ACT beobachtete Mortalität unter der Tafamidis-Therapie eine interventionsspezifische Effektgröße darstellt und daher nur eingeschränkt auf die allgemeine Patientenpopulation übertragbar ist. Darüber hinaus lassen sich die mithilfe des <i>Multistate</i>-	Beschluss von Tafamidis¹⁰ und für die Obergrenze die Daten aus dem Dossier von Acoramidis herangezogen.

¹⁰ Beschluss über die Nutzenbewertung von Tafamidis vom 20. Mai 2021, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modells fortgeschriebenen Patientenzahlen im Nutzendossier von Tafamidis nicht ohne Weiteres mit den dort veröffentlichten Angaben zur Methodik reproduzieren [11]. Somit können die zugrunde liegenden Annahmen nicht abschließend bewertet und validiert werden. Angesichts dieser methodischen Einschränkungen empfiehlt Alnylam, die im Tafamidis-Beschluss aus dem Jahr 2021 genannte Spanne von 1.760 bis 1.810 GKV-versicherten Patientinnen und Patienten mit einer ATTR-CM [12], angepasst auf Basis aktueller Kennzahlen zum Bevölkerungsstand [13, 14], als plausible Bandbreite zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Europäische Kommission (2025): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 5.6.2025 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2022)6748 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Amvuttra - Vutrisiran“. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250605166460/dec_166460_de.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Acoramidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie). [Zugriff: 08.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8594/2025-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acoramidis_D-1167.pdf.
3. Alnylam Netherlands B. V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2025 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2024): Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med; 392:33-44.
5. Bayer Vital GmbH (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 3 A - Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). [Zugriff: 08.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8591/2025_03_27_Modul3A_Acoramidis.pdf.
6. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. (2021): Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. European Journal of Heart Failure; 23(2):277-85.
7. Girard AA, Sperry BW (2024): Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Failure Reviews; 30(1):69-73.
8. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. (2024): Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med; 390(2):132-42.
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. (2018): Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med; 379(11):1007-16.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der 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). [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
11. Pfizer Pharma GmbH (2020): Modul 3 B Behandlung der Wildtyp- der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19_Modul3B_Tafamidis.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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). [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf.

13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2025): Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand: 26. März 2025. [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
14. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Code 12411-0005 (Stichtag: 31.12.2019, 31.12.2024). [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1727161394975&code=12411#abreadcrumb>.

6. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Acoramidis

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. August 2025
von 12:00 Uhr bis 12:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Herr Dr. Dr. Dintsios

Frau Dr. Thate-Waschke

Frau Dr. Prisner

Frau Dr. Plate

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e. V. (DGK)**:

Frau PD Dr. Morbach

Herr Prof. Dr. Knebel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Herr Schmidt

Herr Blüggel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Riemann

Frau Dr. Nitsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alnylam Germany GmbH**:

Frau Dr. Adams

Herr Dr. Bertrand

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Acoramidis. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni dieses Jahres. Wir haben es mit dem Anwendungsgebiet ATTR-CM zu tun.

Stellung zu der Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen genommen: der pharmazeutische Unternehmer Bayer Vital, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Novo Nordisk Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH und Alnylam Germany GmbH eine Stellungnahme abgegeben, des Weiteren der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital müssten anwesend sein Herr Dr. Dr. Dintsios, Frau Dr. Thate-Waschke, Frau Dr. Prisner und Frau Dr. Plate, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Frau PD Dr. Morbach und Herr Professor Dr. Knebel, für Novo Nordisk Pharma Herr Schmidt und Herr Blüggel, für AstraZeneca Frau Dr. Riemann und Frau Dr. Nitsche, für Alnylam Germany Frau Dr. Adams – Fragezeichen – und Herr Dr. Bertrand sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst Bayer Vital die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Frau Dr. Plate (Bayer Vital): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Plate, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Plate (Bayer Vital): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Wir freuen uns, heute mit Ihnen über unser Produkt Acoramidis zu sprechen. Bevor wir in die Details gehen, möchte ich gerne unserem Team von Bayer kurz die Möglichkeit geben, sich vorzustellen, sofern das für Sie, Herr Vorsitzender, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, kein Problem.

Frau Dr. Prisner (Bayer Vital): Ich mache den Anfang. Guten Tag, mein Name ist Lisa Prisner, und ich habe die Erstellung des Dossiers mitverantwortet. Damit gebe ich an meine Kollegin Frau Thate-Waschke ab.

Frau Dr. Thate-Waschke (Bayer Vital): Guten Tag! Mein Name ist Inga Thate-Waschke, auch von Bayer Vital, Bereich Medizin. Ich bin verantwortlich für die medizinische Unterstützung des Nutzendossiers und gebe nun das Wort an meinen Kollegen, Herrn Dintsios, weiter.

Herr Dr. Dr. Dintsios (Bayer Vital): Markos Dintsios, ich leite ... (akustisch unverständlich) Operation bei Market Access in der Bayer Vital und bin für alles, was mit dem G-BA zu tun hat, verantwortlich, also auch die Dossiers. Ich gebe zurück an Frau Plate für das Eingangsstatement.

Frau Dr. Plate (Bayer Vital): Mein Name ist Henrike Charlotte Plate. Ich komme ebenfalls aus dem Market Access Bereich von Bayer und habe die Dossiererstellung von Acoramidis mitverantwortet. Heute möchte ich Sie einladen, mit mir gemeinsam ein gedankliches Experiment durchzuführen.

Stellen Sie sich vor, Sie sitzen im Wartebereich einer Arztpraxis. Sie sind angespannt, erschöpft, die Minuten scheinen unendlich zu vergehen. Dabei ist es noch nicht lange her, dass Sie im Krankenhaus waren, voller Angst, nicht zu überleben, die Schmerzen in Ihrer Brust

immer noch präsent. Sie sind ständig müde, Sie bekommen kaum Luft und Ihre Beine sind schwer. Dadurch wird das Spiel mit Ihrem Enkel zur Herausforderung. Obwohl Sie sich von Arzt zu Arzt geschleppt haben, haben Sie keine Antwort auf Ihre quälenden Symptome bekommen. Als der Arzt Sie nun ins Zimmer ruft und Ihnen sagt, dass Sie eine Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie haben, eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, finden Sie paradoxerweise fast Erleichterung – endlich eine Diagnose. Aber gleichzeitig überkommt Sie die Sorge. Was bedeutet das für die Zukunft? Welche Behandlungsoptionen können Ihnen die Ärzte nun bieten?

Aber beginnen wir am Anfang: Was ist eine Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, oder kurz Amyloidose? Sie haben einen Transporter in Ihrem Körper, der als Transthyretin-Molekül bezeichnet wird und dafür verantwortlich ist, verschiedene Stoffe in Ihrem Blut zu transportieren. Bei Ihnen funktioniert dieser Transporter nicht mehr richtig und zerfällt in seine Einzelteile. Diese Einzelteile lagern sich anschließend falsch zu größeren Ablagerungen zusammen, die als Amyloid bezeichnet werden. Daher kommt auch der Name der Erkrankung.

Grundsätzlich können sich diese Ablagerungen überall in Ihrem Körper bilden, aber im Herzen sind sie besonders schlimm. Lagern sich also diese fehlgefalteten, defekten Transportproteine in Ihr Herz ein, kann Ihr Herz nicht mehr richtig arbeiten. Es wird steif. Es kann nicht mehr effektiv Blut pumpen, und das führt dazu, dass Sie ständig müde sind und an vielen Dingen im Leben keine Freude mehr haben.

Was kann Ihnen helfen? Was ist das Besondere an Acoramidis? Acoramidis ist ein hochselektiver Transthyretin-Stabilisator, der an jegliche Formen von Transthyretin bindet und das Transthyretin-Molekül stabilisiert. Oder anders gesagt: Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und sorgt dafür, dass Ihr Transporter stabil bleibt. Dafür schiebt es sich wie ein effektiver Klebstoff zwischen die Einzelteile und hält sie zusammen.

Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen ahmt Acoramidis dazu bei einigen Menschen eine schützende und natürlich vorkommende Veränderung des Transportproteins nach, die dazu führt, dass das Transthyretin-Molekül grundsätzlich stabiler ist und als T119M-Mutation bezeichnet wird. Grundsätzlich ist diese Mutation wie ein zusätzlicher Halt, der Ihren Transporter stabiler macht. Über diesen spezifischen Wirkmechanismus, für den Acoramidis explizit entwickelt wurde, ist Acoramidis der einzige Wirkstoff, der zu einer nahezu vollständigen Stabilisierung Ihres Transporters führt und den natürlichen Transthyretin-Spiegel in Ihrem Körper wiederherstellt.

Was bedeutet das nun für Sie als Betroffener? Acoramidis schützt Ihr Herz. Daraus ergeben sich relevante Vorteile, und drei dieser Vorteile möchte ich heute hervorheben: Erstens. Acoramidis verlängert Ihr Leben. In der ATTRIBUTE-CM-Studie hat Acoramidis statistisch signifikant die Gesamtmortalität und die kardiovaskulär bedingte Mortalität reduziert und damit zu einer bedeutsamen Verlängerung des Lebens geführt.

Zweitens. Acoramidis verhindert Krankenhausaufenthalte. Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko, hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich in der Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache, aber auch in den kardiovaskulär bedingten bzw. den Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen. Eine akute Krankenhauseinweisung ist für Patienten immer mit großer Angst verbunden, und selbst nach einer angemessenen Therapie können bleibende körperliche oder psychische Schäden bestehen bleiben.

Drittens. Acoramidis macht das Leben wieder lebenswert. Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert den Gesundheitszustand und die Belastbarkeit von Amyloidose-Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile im EQ-5D VAS und im 6-Minuten-Gehtest. Das führt zu einer statistisch signifikant verbesserten Lebensqualität.

Die Verlängerung des Lebens und die Abschwächung schwerwiegender Komplikationen gehen dabei unter der Therapie von Acoramidis mit einer sehr guten Verträglichkeit einher. Das

heißt, aus Sicht von Bayer belegt die Zulassungsstudie von Acoramidis einen beträchtlichen medizinischen Nutzen im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten Hintergrundtherapie für das gesamte Patientenkollektiv in dieser Indikation, da keine Hinweise auf eine fazitrelevante Effektmodifikation in den Subgruppen, wie zum Beispiel die NYHA-Klassifizierung, zu finden ist. Für die Bewertung hier vor dem G-BA wäre ein direkter Vergleich zu Tafamidis erforderlich gewesen, da Tafamidis als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Was macht man nun also, wenn diese direktvergleichende Evidenz nicht vorliegt? Es wird geprüft, ob ein indirekter Vergleich bzw. ein valider indirekter Vergleich möglich ist. In diesem Fall wäre ein indirekter Vergleich methodisch nicht korrekt. Aus Sicht von Bayer schwächt dies allerdings nicht die medizinische Relevanz von Acoramidis, die wir heute gerne noch einmal mit Ihnen besprechen wollen.

Zusammenfassend halten wir fest: Acoramidis zeigt für dieses hochvulnerable und multimorbide Patientenkollektiv in der Indikation der Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten Hintergrundtherapie statistisch signifikante Vorteile in allen Dimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Plate, für diese Einführung. – Sie haben zu Recht gesagt, dass Sie in Übereinstimmung mit dem IQWiG keine für das AMNOG-Verfahren geeigneten Daten als vorliegend gegeben ansehen. Die spannende Frage an die Kliniker ist gleichwohl: Wie sehen Sie den therapeutischen Stellenwert von Acoramidis, gegebenenfalls im Vergleich zu Tafamidis, das wir als zVT bestimmt hatten, in der vorliegenden Indikation? Vielleicht können Sie uns, Frau Dr. Morbach oder Herr Professor Knebel, aus klinischer Sicht ein wenig weiterhelfen und berichten, wie Sie das in der Praxis sehen. Wer möchte von Ihnen beginnen? – Frau Morbach, bitte.

Frau PD Dr. Morbach (DGK): Kurz zu meiner Person: Ich bin Kardiologin an der Uniklinik in Würzburg, bin in der Kardiologie und am Interdisziplinären Zentrum für Amyloidose und seit sieben Jahren im Bereich der Amyloidose und der Herzinsuffizienz tätig.

In der Stellungnahme der DGK – ich denke, die haben Sie vorlegen – schließt sich die DGK der Einschätzung des IQWiG an, dass im Rahmen der ATTRibute-Studie klinisch relevante, statistisch signifikante Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erreicht werden konnten. Insofern sehen wir durchaus einen Stellenwert für diese Therapie. Auch würden wir uns dem anschließen, dass man es nicht direkt mit Tafamidis vergleichen kann, was bisher unsere einzige oder zugelassene Therapie auf dem Gebiet war.

Wir sehen Vorteile, die das Acoramidis gegenüber dem Tafamidis haben könnte, zum einen darin, dass es auch für eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion zugelassen ist. Das Tafamidis darf nicht bei eGFR unter 25 verwendet werden. Hier haben wir für das Acoramidis keine Einschränkung, sodass wir dankbar sind, für diese Patientenklintel eine Therapie zur Verfügung zu haben.

Ein weiterer Punkt, der in unserer Stellungnahme zum Ausdruck kam, ist, dass man aus Daten aus der ATTRibute-Studie zeigen konnte, dass man bereits nach wenigen Wochen den Effekt sehen kann, dass die Therapie anschlägt und man die Patienten weiter therapieren kann. Des Weiteren haben wir zwar eine zweimal tägliche Gabe, aber die Tabletten sind kleiner. Das heißt, Patienten mit Schluckbeschwerden, die die große Tafamidis-Tablette nicht gut schlucken können, haben hier den Vorteil, dass sie kleinere Tabletten zur Verfügung haben und diese einnehmen können.

Tafamidis ist eine etablierte, gut verträgliche Therapie, aber es gibt Patienten, die es nicht vertragen, die allergisch reagieren, die mit starken Unverträglichkeiten reagieren, und für die hat man jetzt eine weitere Therapieoption. Insofern sehen wir einen großen, guten Stellenwert für einen zweiten Transthyretin-Stabilisator.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Morbach. – Herr Professor Knebel, bitte.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Im Wesentlichen schließe ich mich allen Äußerungen von Frau Morbach zu 100 Prozent an. Es gibt vielleicht noch andere Perspektiven. Erst einmal kurz zu meiner Person: Ich bin Chefarzt der Kardiologie am Sana Klinikum in Berlin Lichtenberg und war sehr lange an der Charité tätig, habe dort das Amyloidose-Zentrum vor mittlerweile sechs Jahren mit aufgebaut und bin in diesem Thema mit Kardiomyopathien und Amyloidose stark involviert.

Ich glaube, ein wichtiger Aspekt ist noch, dass wir in Deutschland seit der Einführung von Tafamidis eine starke Zunahme von Patienten mit kardialer Amyloidose haben, weil die Awareness, wie man so sagt, für diese Erkrankung deutlich gestiegen ist und damit auch der Bedarf an Therapien gestiegen ist. Wir sehen zunehmend viele ältere Patienten, die diese Erkrankung haben.

Das sieht man auch an der Auswahl der Patienten, die in der ATTRibute-Studie untersucht worden sind. Das sind etwas vom NT-proBNP-Wert vielleicht weniger stark erkrankte, aber teilweise ältere Patienten, die dort untersucht worden sind und wir jetzt sehr gute Daten in einer größeren Patientenzahl als in der ATTRACT-Studie haben, was die Statistik insgesamt untermauert. Ich glaube, aus kardiologischer Sicht gibt es den Bedarf, dass wir Therapieoptionen für diese Patienten haben.

Ganz schwierig ist es im klinischen Alltag, diese Therapie zu monitoren, weil wir einen Krankheitsprozess stabilisieren, ihn aufhalten. Das ist keine Therapie, bei der der Patient nach wenigen Wochen sagt, oh, mir geht es richtig gut. Ihm wird es nur nicht schlechter gehen. Das zu fassen geht nur in den Tools, die vorhin einführend von Frau Plate geschildert worden sind. Die Lebensqualitätsscores, der Nichtverlust an Lebensqualität, die Nichthospitalisierung, das Nichtversterben sind die Therapieerfolge. Ich glaube, Acoramidis ist eine Substanz, die nach den Studien sehr potent ist. Wir haben es in unseren Zentren alle selber noch nicht lange probieren können, weil die Zulassung erst kurz her ist. Wir müssen uns auf die Studiendaten verlassen. Das ist methodisch schwierig.

In der ATTRibute-Studie konnten wir erst nach zwölf Monaten sehen, dass einige Patienten auch Tafamidis hatten. Das heißt, wir haben einige Patienten in der Studie, die beides hatten, aber aus den genannten Gründen, die Frau Plate dargelegt hat, reicht das nicht, um signifikante oder vor allem statistische Analysen daraus zu ziehen, ob das eine besser ist als das andere. Das ist dem Umstand geschuldet, dass diese ATTRibute-Studie gemacht wurde, als das Tafamidis schon auf den Markt gekommen ist. Aber wir sind in der DGK, in der kardiologischen Szene davon überzeugt, dass wir es hier mit einem sehr wirksamen und sehr potenten Tetramerstabilisator zu tun haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knebel. – Ich schaue in die Runde der Bänke, Patientenvertretung und des IQWiG. Wer hat Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Es wurde schon vieles gesagt. Ich denke, das Urteil zum Zusatznutzen ist eindeutig. Wir können leider keine Aussage treffen, ob Acoramidis einen Zusatznutzen gegenüber Tafamidis hat. Genauso ist die Therapieentscheidung in der Praxis beim einzelnen Patienten derzeit schwierig, weil keine guten Daten dafür vorliegen: Sollen Patienten, die derzeit Tafamidis bekommen, auf Acoramidis wechseln? Was mache ich, wenn ich neu diagnostiziert werde? Das ist aus meiner Sicht das eigentliche Dilemma, das der Patient in der Arztpraxis erlebt.

Meine Frage wäre sowohl an die Kliniker als auch an den Hersteller, was in Zukunft angedacht ist. Es kommen einige weitere Therapien, und ich sehe mit Erschrecken, dass die sich teils immer noch nur mit BSC, Placebo vergleichen. Welche Strategien verfolgen Sie, um in Zukunft Daten zu generieren und die Patienten bei dieser schwierigen Therapieentscheidung zu unterstützen? Gibt es Register? Gibt es Ansätze für notfalls Propensity-Score adjustierte Vergleiche, um in dieser doch schwerwiegenden Erkrankung Daten zum Vergleich zwischen den derzeitigen, aber auch dann neuen Therapien zu generieren, die den Patienten und Ärzten bei der Therapieentscheidung helfen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Beginnen wir mit dem pU. Haben Sie noch irgendwelche Planungen? Oder an die beiden Praktiker: Gibt es irgendwelche Überlegungen Richtung Register? – Frau Dr. Thate-Waschke, bitte.

Frau Dr. Thate-Waschke (Bayer Vital): Wir haben die eine oder andere Studie, auch international, in Planung. Zum Beispiel kann ich hier in der Planungsphase im Moment die ACO-REAL-Studie aufführen. Das ist eine internationale einarmige Studie, in der Patienten eingeschlossen werden, die entweder treatmentnaiv oder nach einer bestehenden Therapie auf Acoramidis eingestellt werden. Ziel der Studie ist es, die Patienten über ein Jahr hinweg zu charakterisieren, sich die Therapieverläufe anzusehen, echokardiografische und EKG-Parameter über diesen Zeitraum zu erfassen, selbstverständlich diverse Biomarker, Serum-TTR-Spiegel, NT-proBNP, Quality of Life, Six-Minute-Walking-Distance-Test, also letztendlich das ganze Setting, um sich anzusehen, wie sich diese Patienten innerhalb eines Jahres entwickeln. Safety und Ressourcenverbräuche sind selbstverständlich auch in der Studie integriert. Ich weiß, dass es noch eine ganze Reihe weiterer Initiativen gibt, die eher aufseiten der Kliniker zu finden sind. Wie gesagt, das ist ein Teil unseres Studienprogramms, das wir in der näheren Zukunft angehen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knebel, Frau Morbach, haben Sie Erkenntnisse, ob es irgendetwas im Bereich der Anwendungen registermäßig oder sonst wie gibt? – Frau Morbach, bitte.

Frau PD Dr. Morbach (DGK): Das Besondere bei der Erkrankung Amyloidose ist, dass es nicht so leicht zu diagnostizieren ist, die Differenzialdiagnostik und auch Therapiesteuerung, sodass die allermeisten Patienten an großen Amyloidose-Zentren betreut sind. Wir Zentren kennen uns hier in Deutschland untereinander gut und sind auch untereinander vernetzt. Ganz konkret gibt es im Moment die Planung eines deutschlandweiten Registers zu Patienten mit Transthyretin-Amyloidose, in dem wir die Therapien erfassen und den Therapieerfolg im Verlauf untersuchen werden. Es gibt konkrete Planungen, dass wir miteinander unsere Daten austauschen. Die Zentren für sich haben in der Regel schon eigene lokale Register, sodass man die Daten aus den letzten Jahren hat. Fabian, Ihr habt das auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knebel, bitte.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Es ist so, dass es eine kürzlich publizierte Studie, eine Open-Label-Extension-Studie aus dieser genannten Studie ATTRibute-CM zum Acoramidis gibt. Im Langzeiteffekt wurde gesehen, dass sich der Effekt über die 48 Monate, die, glaube, ich untersucht worden sind, noch deutlicher zeigt, die Kurven divergieren immer weiter.

Ähnliche Daten kennen wir vom Tafamidis. Da gibt es eine Extension-Studie die Langzeitdaten publiziert hat. Es ist das Wesen dieser langsamen Effekte, dass die Kurven über die Zeit auseinander gehen. Es gibt zum Tafamidis das große THAOS-Register, das das untersucht hat. Es wäre sehr wünschenswert, dass wir Register haben. Das war der leichte Teil der Antwort. Wie sind die Langzeiterfahrungen?

Die schwierige Frage, Frau Preukschat, die Sie vorgebracht haben: Wie entscheiden wir uns in den Zentren? Welchen Patienten geben wir welches Medikament? Diese Frage bleibt letztendlich den Zentren und den Einzelnen vorbehalten, weil es in Ermangelung kontrollierter

Daten zu diesem Thema nicht anders geht, als irgendwie intern einen Weg zu finden. Mich erinnert die Diskussion an die, die wir mit der oralen Antikorrektion hatten. Wer bekommt das Präparat A und B? Das eine ist vielleicht einmal am Tag, das andere zweimal am Tag. Im Grunde muss man auf die Daten schauen, aber einen unmittelbaren Head-to-Head-Vergleich gibt es nicht. Ich denke, das wird in den Zentren irgendwie bleiben, und man wird einen pragmatischen Weg finden müssen, dass man die verschiedenen existierenden Substanzen einsetzt, um Erfahrung zu sammeln und die Patienten optimal zu betreuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knebel. – Herr Grenz von der KBV, bitte.

Herr Dr. Grenz: Sie haben ausgeführt, dass ein Head-to-Head-Vergleich Acoramidis zu Tafamidis wegen der späten EU-Zulassung nicht möglich gewesen sei. Ich wollte noch einmal auf die Frage von Frau Preukschat eingehen. Wenn man schaut, von den 104 Studienzentren waren nur 40 in den USA und 36 in Europa. Die Tafamidis-Zulassung war im Mai 2019 in der FDA. Das waren nicht zehn Monate, sondern im Prinzip nur zwei oder drei Monate. Hätte man nicht möglicherweise dennoch in der Studie einen Direktvergleich nach zwei Monaten nachschieben können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe zunächst Frau Thate-Waschke und Herrn Dintsios vom pU. Frau Thate-Waschke, bitte.

Frau Dr. Thate-Waschke (Bayer Vital): Die Studienplanung und der Studienstart, wie schon erwähnt, erfolgten zu einem Zeitpunkt, als Tafamidis noch nicht zugelassen, jedoch abzusehen war, dass eine entsprechende Zulassung sowohl von der FDA als auch von der EMA zu erwarten war. Allerdings erfolgte die Zulassung der EMA doch um einiges später als die Zulassung der FDA. Ein weiteres Aufschieben in dieser Situation der Studien lag damals nicht in unserer Hand. Bei einem solchen Vorgang hat sich das damalige Team entschieden, nicht weiter zu warten, um hier einen entsprechenden Komparator-Arm einzuführen.

Was allerdings gemacht wurde, um den Patienten eine optimierte Hintergrundtherapie zu ermöglichen, war, dass ein entsprechendes Amendment aufgenommen wurde, das den Studienärzten ermöglicht hat, auf individueller Entscheidung den Patienten Tafamidis zugänglich zu machen, wenn die Patienten mindestens zwölf Monate an der Studie teilgenommen hatten. Um das Ganze methodisch sauber zu machen, sind Verblindung und Randomisierung erhalten geblieben und daher in beiden Studienarmen Tafamidis erlaubt worden.

Zusätzlich möchte ich erwähnen, dass sich mehr als 55 Prozent der Patienten aus europäischen Zentren rekrutiert haben. Das heißt, dass das mit der entsprechenden Verzögerung durch die EMA deutlich mehr als 50 Prozent der Patienten betroffen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Thate-Waschke. – Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dr. Dintsios (Bayer Vital): Ich möchte nicht viel ergänzen, nur die Tatsache, die gerade mit den europäischen Zentren geschildert wurde. Das hat zwangsläufig dazu geführt, dass mehr Patienten eingeschlossen wurden, bevor Tafamidis überhaupt zugelassen wurde.

Ich möchte auch den ethischen Aspekt nicht vollkommen außen vor lassen. Man kann Protokoll-Amendments machen, aber eine Studie noch einmal umzudefinieren, wenn die Patienten eingeschlossen und randomisiert wurden, einen neuen Komparator zu nennen, während Teile der Patienten schon laufen, ist eine große Herausforderung und bei den Zulassungsbehörden nicht unbedingt gern gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. – Herr Grenz, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Grenz: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Es gibt auch relativ wenig. Ich gebe dem pU die Möglichkeit, sofern gewünscht, zum Schluss eine kurze Zusammenfassung zu geben. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Plate?

Frau Dr. Plate (Bayer Vital): Das mache ich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Plate (Bayer Vital): Vielen Dank. – Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie sich die Zeit genommen haben, heute kurz über Acoramidis zu sprechen. Ich denke, der zentrale Punkt war sicherlich die methodische Umsetzbarkeit eines direkten Vergleichs zwischen Acoramidis und Tafamidis. Nach Auffassung von Bayer hat sich in dieser kurzen Diskussion trotzdem der medizinische Wert nicht zuletzt durch die Sicht der Kliniker noch einmal bestätigt. Vor dem Hintergrund der guten Ergebnisse hinsichtlich der Verträglichkeit und Wirksamkeit stellt Acoramidis aus Sicht von Bayer eine essenzielle Therapiesäule dar, was sich unter anderem auch darin widerspiegelt, dass Acoramidis so kurz nach Zulassung bereits in die internationalen Leitlinien-Empfehlungen aufgenommen wurde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Plate, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Frau Morbach und Herrn Knebel. Wir haben das noch einmal zur Kenntnis genommen, was uns die Kliniker gesagt haben. Wie eben gesagt wurde, ist die Zusatzsatzbewertung klar, aber gleichwohl ist das von großem Interesse, was wir gehört haben. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-404 Acoramidis

Stand: Januar 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Acoramidis

zur Behandlung der Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Leber- bzw. Herztransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Tafamidis (Beschluss vom 20.05.2021)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acoramidis	Acoramidis ist indiziert für die Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel®	Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-404 (Acoramidis)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	12
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AF	Atrial fibrillation
AL-CA	Light chain immunoglobulin cardiac amyloidosis
ARBs	Angiotensin-receptor blocker
ARNI	Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CA	Cardiac amyloidosis (or amyloid cardiomyopathy)
CCB	Calcium channel blocker
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESC	European Society of Cardiology
FAP	familial amyloid polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
hATTR Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HF	Heart failure
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mBMI	modified body mass index
MD	mean difference
MRA	Mineralcorticoid receptor antagonist
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TQOL	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTR	Transthyretin

TTR-FAP	transthyretin familial amyloid polyneuropathy
WHO	World Health Organization
wtATTR	Wildtyp Transthyretin-Amyloidose
wtTTR-CA	Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis

1 Indikation

Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *hereditäre Transthyretin-Amyloidose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 274 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Leitlinien

McDonagh et al., 2021 [2].

European Society of Cardiology

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this ESC Guideline is to help health professionals manage people with heart failure (HF) according to the best available evidence. Fortunately, we now have a wealth of clinical trials to help us select the best management to improve the outcomes for people with HF; for many, it is now both preventable and treatable. This guideline provides practical, evidence-based recommendations.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (Systematik unklar: „comprehensive review“; Bewertung durchgeführt)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu

Recherche/Suchzeitraum:

- “Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence...”; Update der 2016 publizierten ESC HF Leitlinie

LoE/GoR

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition		Wording to use	
	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated	
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.		
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered	
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered	
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended	

©ESC 2021

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2021

Recommendations

Recommendations for treatment of patients with HF and amyloidosis		
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.	I	B

Hintergrund:

14.6.2 Therapy of amyloidosis and heart failure

Maintenance of euvolaemia is central to management but is challenging due to the markedly reduced ventricular capacitance.⁹⁷⁷ If HF symptoms are present, a loop diuretic, possibly with an MRA, may be given, but orthostatic hypotension may cause intolerance. Beta-blockers, digitalis, ACE-I, ARBs, or ARNI may not be well tolerated because of hypotension, and their place in CA treatment is unsettled. Their withdrawal must be often considered due to hypotension and/or bradycardia.^{973,974} CCB should be avoided as they may cause severe hypotension and fatigue, or form complexes with amyloid.⁹⁶⁶

Amyloid infiltration of the atrial wall leads to atrial myopathy and electromechanical dissociation with high embolic risk. Patients with CA and history of AF should receive

anticoagulation. There is no evidence to support anticoagulation for patients in SR, yet.^{7,978} Amiodarone is the preferred antiarrhythmic agent.⁹⁷³

Therapy of AL-CA is based on treatment of the underlying haematological problem with chemotherapy or autologous stem-cell transplant.

TTR stabilization and reduction of its production are the basis of TTR-CA treatment. Liver and/or cardiac transplantation can be considered only in end-stage disease of familial TTR-CA. Tafamidis reduced all-cause mortality and CV hospitalizations in cardiac or non-cardiac biopsy-proven hereditary and wtTTR-CA, mainly in those patients with NYHA class I and II at baseline. Functional improvement occurred within 6 months, whereas the decrease in mortality took nearly 2 years to occur.^{979,980} Intravenous patisiran, a small RNA interfering molecule, or subcutaneous inotersen, antisense oligonucleotide against TTR, may be considered in those patients with combined hTTRpolyneuropathy and CA (Figure 21).^{981,982} Off-label use of diflunisal may be considered in wtTTR-CA in combination with a proton pump inhibitor.⁹⁸³

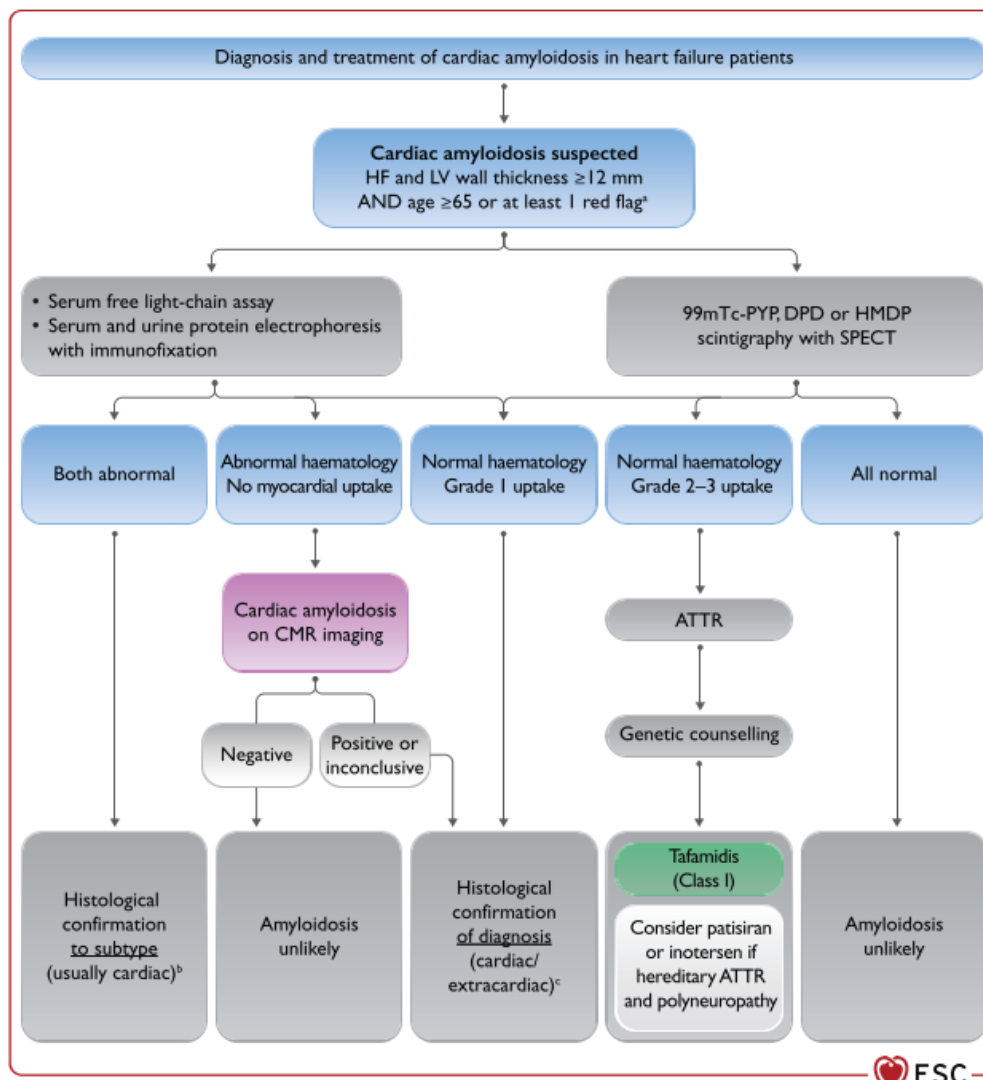


Figure 21 Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis in heart failure patients. Based on.⁹⁷³ ATTR = transthyretin amyloidosis; CMR = cardiac magnetic resonance; DPD = 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HF = heart failure; HMDP = hydroxymethylene diphosphonate; LV = left ventricular; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = technetium-labelled ^{99m}Tc-pyrophosphate. ^aRed flags are listed in Table 35. ^bGenerally requires endomyocardial biopsy for a diagnosis of the cardiac subtype. ^cRequires biopsy that may be cardiac or abdominal.

Referenzen:

7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. 2019;73:2872-2891.
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimo A, Baggiano A, Martinez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920.
977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011;4:121-128.
978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol* 2020;36:416-423.
979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, WaddingtonCruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. 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;23:277-285.
981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-443.
982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004769.

Condoluci A et al., 2021 [1].

Swiss Amyloidosis Network (SAN)

Management of transthyretin amyloidosis.

Zielsetzung/Fragestellung

The recommendations will improve outcomes and quality of life for patients with ATTR amyloidosis.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Keine Angabe ob Patienten involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A global review of these guidelines is planned every 3 years with a formal meeting of all the involved experts.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search using Medline publications from January 1980 to April 2021

LoE/GoR

Classes of recommendations.

Class	Definition	Wording
I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended
II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective and in some cases may be harmful	Is not recommended

Table 2:

Levels of evidence.

Level of evidence	Definition
A	Data derived from multiple randomised clinical trials or meta-analyses.
B	Data derived from a single randomised clinical trial or large nonrandomised studies.
C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Recommendations

Recommendation	Level
Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)	
A comprehensive initial work-up in a centre experienced in diagnosis and treatment of patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A low threshold for genetic testing in patients with suspected ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A biopsy of the organ mainly involved, the gastrointestinal tract, the accessory salivary glands or an abdominal fat aspirate for detection of amyloid should be considered in suspected systemic ATTR amyloidosis.	Ila, C
For patients with systemic ATTR amyloidosis, TTR amyloid detection and characterisation in one anatomical site is sufficient to make the diagnosis.	I, C
A positive bone scintigraphy (Perugini score grade 2 or higher) can substitute tissue biopsy for diagnosing ATTRv amyloidosis with cardiac involvement in the absence of concomitant monoclonal gammopathy, but false negative results can occur.	I, B
Genetic counselling for all patients with hereditary amyloidosis is recommended	I, C
Genetic counselling should be coordinated by amyloidosis specialists together with a certified genetic counselling centre.	I, C
Pre-symptomatic testing should be considered.	Ila, C
Cardiac and neurological staging of all patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, B
Disease-modifying treatment is recommended according to current drug approval status in Switzerland.	I, B
Liver transplantation should be considered as second-line treatment option for patients with early-onset ATTRv amyloidosis with a primarily neurological phenotype and RNAi; patisiran, Onpattro®) treatment failure or intolerance.	Ila, C
Heart transplantation should be considered as an option for younger patients with predominant and advanced cardiac involvement not responding to disease-modifying drugs, or for whom disease-modifying drugs are not available or unlikely to be effective	Ila, C
Clinical and biological follow-up in specialised centres every 3–6 months is recommended, including a comprehensive follow-up with disability and QOL questionnaires, and a standardised cardiological and neurological work-up	I, C
A standardised ophthalmological assessment is recommended every 1–2 years.	I, C
SAN recommends that the lead for patient follow-up should be cardiological for patients with predominantly cardiac manifestations, and neurological for patients with predominantly neurological manifestations.	I, C
Wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt)	
Interdisciplinary discussion of the results obtained during the screening for monoclonal gammopathy with specialists in haemato-oncology should be considered.	Ila, C
The following screening panel for monoclonal gammopathy should be considered: serum protein electrophoresis, serum immunofixation, serum free light chain measurement and urine immunofixation.	Ila, B
TTR genetic testing should be considered in all patients with cardiac ATTR amyloidosis regardless of patient age.	Ila, C
A visit to a neurologist may be considered at baseline for patients with ATTRwt amyloidosis and neuropathy.	Ilb, C
A cardiological work-up is recommended at baseline, including ECG, 24-hour ECG, blood pressure and TTE. The need for bone scintigraphy, cardiac MRI and myocardial biopsy should be discussed by an interdisciplinary team on a case-by-case basis.	I, B
Initial staging of all patients with ATTRwt amyloidosis should be considered.	Ila, B
SAN recommends treatment guided by experienced centres, using a multidisciplinary approach (cardiology, haemato-oncology, neurology, nephrology, gastroenterology).	I, C
Treatment with tafamidis 61 mg should be considered for patients with cardiac ATTRwt amyloidosis and dyspnoea NYHA class I–III	Ila, B
Case-by-case discussions should be considered prior to tafamidis initiation for patients with significant comorbidities that interfere with intermediate-term survival.	Ila, C
Case-by-case discussions should be considered for patients with complex cardiac situations (e.g., concomitant aortic stenosis, concomitant severe coronary artery disease), patients with a formal indication for implantation of an internal cardioverter defibrillator, and patients with typical angina due to microvascular disease	Ila, C
Cardiological follow-up should be considered every 3–6-months, including clinical and laboratory evaluation (NT-proBNP, troponin T, creatinine, proteinuria, albuminuria), and a comprehensive evaluation including ECG, 24-hour ECG, TTE every 612 months, ergometry, depending on disease severity and treatment.	Ila, C
Regular blood pressure and body weight home monitoring may be considered in order to adapt diuretic dose targeting euvoemia	Ilb, C
Patients at risk for developing systemic ATTR amyloidosis	
Asymptomatic carriers: based on the specific TTR mutation and the onset age in other affected family members, PADO can be estimated. Systemic monitoring of asymptomatic carriers should be considered at least 10 years prior to PADO	Ila, C
Domino Liver TPL: 6-monthly or yearly follow-up for signs of neuropathy (including BMI, autonomic dysfunction) should be considered.	Ila, B
ATTR in tissue biopsies (lumbar spine, CTS, etc.): a cardiac work-up including ECG, TTE (including speckle-tracking echocardiography based left ventricular strain analysis) and genetic testing for ATTRv amyloidosis should be considered	Ila, C

ATTRv amyloidosis: variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt amyloidosis: wild-type transthyretin amyloidosis; ATTRv: variant transthyretin amyloidosis; BMI: body mass index; ECG: electrocardiography; CTS: carpal tunnel syndrome; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; MRI: magnetic resonance imaging; PADO: predicted age at disease onset; QOL: quality of life; RNAi: RNA interference; TPL: transplantation; TTE: transthoracic echocardiography; TTR: transthyretin.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2021) am 29.10.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees
2	amyloidos*:ti,ab,kw
3	amyloid*:ti
4	(transthyretin* OR TTR OR ATTR OR hATTR OR hereditary OR familial OR polyneuropath* OR neuropath*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion

#	Suchfrage
	criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidosis*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al.** Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053.
2. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauserkrankungen e.V.

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

- Es muss primär immer differenziert werden, ob a) eine hereditäre ATTR (= ATTRv) oder b) eine Wildtyp-ATTR (= ATTRwt) vorliegt, da sich die spezifischen therapeutischen Möglichkeiten in Abhängigkeit von der vorliegenden Variante unterscheiden.
- Es muss weiter differenziert werden, ob a) nur eine kardiale Manifestation, b) nur eine neurologische Manifestation (Polyneuropathie, etc.) oder c) ein „mixed phenotype“ mit kardialer und neurologischer Manifestation vorliegt.
- Eine sehr ausführliche Diskussion der therapeutischen Möglichkeiten kann dem diesbezüglichen Positionspapier der DGK (Yilmaz et al, Clin Res Cardiol 2021)¹ entnommen werden. Zudem wurde das Thema kardiale Amyloidose auch in die aktuellen ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz (McDonagh et al, Eur Heart J 2021)² aufgenommen.
- Im Vordergrund der Therapie einer ATTR-CM steht die Kontrolle und Einhaltung eines ausgeglichenen Volumen-Status, die in erster Linie durch den Einsatz von Schleifendiuretika und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten erzielt wird. Hierbei ist in der Regel eine engmaschige Überwachung mit regelmäßiger Anpassung der Diuretika erforderlich.
- Die klassische Herzinsuffizienztherapie, die auf der Gabe von β -Blockern, ACE-Hemmern bzw. ARBs, Digitalis und ARNIs (und mittlerweile auch SGLT2-Inhibitoren) basiert, ist bei ATTR-CM nicht etabliert und nur mit einer gewissen Vorsicht einzusetzen, da diese Präparate zu einer Verstärkung der hypotonen Kreislauftsituation bei Pat. mit ATTR-CM beitragen und den Zustand sogar verschlechtern können.
- Eine „spezifische“ Therapie der ATTR-CM ist einerseits mit dem TTR-Stabilisator Tafamidis und andererseits mit den neueren „gene-silencern“ (Patisiran oder Inotersen) möglich. Hierbei müssen jedoch einige besondere Aspekte beachtet werden:
 - Tafamidis 61mg ist seit 04/2020 zur Behandlung der ATTR-CM sowohl für Pat. mit ATTRv als auch solche mit ATTRwt zugelassen. Die beiden TTR-mRNA interferierenden Therapeutika - das RNA-Interferenz (RNAi)-Therapeutikum Patisiran (Onpattro)³ und das antisense-Oligonukleotid Inotersen (Tegsedi)⁴ - hingegen sind bisher nur für die Behandlung der Polyneuropathie bei ATTRv-Patienten zugelassen. Eine Behandlung der ATTR-CM bei Pat. mit

Kontaktdaten <i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i> DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V.
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
ATTRv mit Patisiran bzw. Inotersen ist „on-label“ also nur dann möglich, wenn gleichzeitig auch eine neurologische Manifestation in Form einer Polyneuropathie vorliegt. ○ Für die Therapie mit Tafamidis 61mg konnte in der Zulassungsstudie ATTR-ACT (Maurer et al, NEJM 2018)⁵ ein gewisser Mortalitäts-Benefit gezeigt werden, wobei jedoch wesentliche funktionelle bzw. strukturelle Veränderungen am Herzen – basierend auf Echokardiographie-Untersuchungen – im Rahmen dieser Studie nicht zu erkennen waren. ○ Im Rahmen der Zulassungsstudien für Patisiran bzw. Inotersen wurden die primären neurologischen Endpunkte erreicht. Da jedoch auch Patienten mit „mixed phenotype“ eingeschlossen wurden, existieren erste Subgruppenanalysen für Patienten mit kardialer Beteiligung. So konnte für Patisiran eine signifikante Reduktion der LV-Wanddicke sowie des NT-proBNP-Spiegels in einem Subkollektiv von ATTRv-Patienten aufgezeigt werden⁶. ○ Es muss auch nochmals betont werden, dass erste Fallbeschreibungen und kleinere Studien sogar eine potenzielle „Abnahme“ der kardialen Amyloid-Last bei Pat. mit ATTRv und kardialer Beteiligung unter Therapie mit „gene-silencern“ wie dem Patisiran bzw. Inotersen nahelegen^{7, 8}, während derart beeindruckende Beobachtungen für das Tafamidis bisher nicht bekannt sind (und bei genauerer Betrachtung der Wirkmechanismen auch nicht zu erwarten sind). - Hinsichtlich der Versorgungspraxis in Deutschland kann festgehalten werden, dass mittlerweile an vielen universitären Zentren spezielle „Amyloidose-Ambulanzen“ bzw. „Amyloidose-Netzwerke“ entstanden sind, die sich in der Regel interdisziplinär der Versorgung der ATTR-Patienten widmen und als überregionale Anlaufstelle für diese Patienten (bzw. deren Hausärzte und Fachärzte) dienen. Da bei den ATTRwt-Patienten zumeist eine führende (bzw. bei einigen auch isolierte) Manifestation in Form einer Kardiomyopathie vorliegt, werden ATTRwt-Patienten häufig/zunehmend von Kardiologen identifiziert und auch weiterbetreut. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? - Für Pat. mit ATTR-CM, die eine ATTRwt aufweisen, existiert derzeit neben der klassischen Herzinsuffizienztherapie nur die „on-label“-Option zur Tafamidis-Therapie, da die o.a. „gene-silencer“ für diese Pat. nicht zugelassen sind. Bei fehlendem Ansprechen von Tafamidis (wobei die Beurteilung des Ansprechens im Einzelfall extrem schwierig bzw. fast unmöglich sein kann) gibt es die (eher theoretische) Möglichkeit einen „off-label“-Antrag für einen „gene-silencer“ zu stellen. - Für Pat. mit ATTR-CM und ATTRwt-Subtyp kommt bei genauerer Betrachtung das Tafamidis 61mg auch nur dann infrage, wenn die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ATTR-ACT erfüllt werden, da eine breite Evidenz für den Nutzen des Tafamidis für Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen,

Kontaktdaten <i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i> DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V.
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
bisher nicht vorliegt. Hinsichtlich einer genaueren Erläuterung dieses wichtigen Aspektes möchten wir auf unsere ausführliche Stellungnahme zum Tafamidis i.R. der G-BA-Bewertung verweisen. So sollte Tafamidis 61mg primär dann eingesetzt werden, wenn ○ die Nierenfunktion noch eine GFR von >25 aufweist, ○ die klinische NYHA-Symptomatik eher im Bereich NYHA I-II liegt (wobei im Einzelfall auch im NYHA-Stadium III eine Therapie sinnvoll sein kann, aber nicht mehr im NYHA-Stadium IV), ○ die Gehstrecke des Pat. zu Beginn der Therapie mindestens ca. 100m im 6MWT (6-Minuten-Gehtest) beträgt, ○ die NT-proBNP-Konzentration im Serum ≥ 600 pg/ml beträgt ODER eine relevante kardiale Manifestation anhand moderner Bildgebungsverfahren dokumentiert wurde. - Bei den Pat. mit ATTRv-Subtyp hängt die Entscheidung von diversen Patienten-spezifischen Merkmalen ab: ○ Liegt eine führende neurologische oder kardiologische Manifestation vor? Falls die neurologische Manifestation führend ist, so kann in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der neurologischen Manifestation entweder zunächst eine Therapie mit Tafamidis eingeleitet werden (v.a. bei eher mildem Phänotyp) bzw. auch direkt eine „gene-silencer“-Therapie implementiert werden (v.a. bei ausgeprägterem Phänotyp). ▪ Im Falle einer führenden neurologischen Manifestation und Entscheidung für Tafamidis muss auch noch entschieden werden, ob eine Therapie mit Tafamidis 20mg oder eher mit Tafamidis 61mg erfolgen soll. Da Tafamidis 20mg für die Behandlung der ATTR-CM nicht zugelassen ist und Tafamidis 61mg einen größeren Nutzen im Vgl. zu Tafamidis 20mg in der Behandlung der Pat. mit ATTR-CM zu haben scheint, kann die Entscheidung zugunsten von Tafamidis 61mg ausfallen, wenn die kardiale Beteiligung „deutlich“ ist. ○ Ist hingegen die kardiale Manifestation führend, so steht man vor der schwierigen Fragestellung, ob man sich für eine (für die Behandlung der ATTR-CM zugelassene und gut verträgliche) Tafamidis-Therapie entscheidet, die mutmaßlich einen insgesamt geringeren Nutzen haben wird und primär die Krankheitsprogression verlangsamt ... oder ob man gleich zu einer „gene-silencer“-Therapie greift, die zwar für die explizite Behandlung einer ATTR-CM noch nicht zugelassen ist (und häufig auch mehr Nebenwirkungen hat), aber aktuellen Ergebnissen zufolge deutlich vielversprechender ist als der TTR-Stabilisator Tafamidis. ○ Häufig fällt in dieser Konstellation die Entscheidung für eine Erstlinien-Therapie mit Tafamidis unter engmaschiger Re-Evaluation des Therapienutzens (was im Einzelfall leider sehr schwierig sein kann, siehe hierzu unsere Stellungnahme zum G-BA-Verfahren), damit bei ausbleibendem Therapieerfolg eine Umstellung auf einen „gene-silencer“ erfolgen kann.

Kontaktdaten Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e.V.
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
Referenzen: (1) Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). <i>Clin Res Cardiol</i> 2021 January 18. (2) McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <i>Eur Heart J</i> 2021 September 21;42(36):3599-726. (3) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>N Engl J Med</i> 2018 July 5;379(1):11-21. (4) Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>N Engl J Med</i> 2018 July 5;379(1):22-31. (5) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>N Engl J Med</i> 2018 September 13;379(11):1007-16. (6) Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. <i>Circulation</i> 2019 January 22;139(4):431-43. (7) Florian A, Bietenbeck M, Husing-Kabar A, Schilling M, Schmidt HH, Yilmaz A. Genome silencer therapy leading to 'regression' of cardiac amyloid load on cardiovascular magnetic resonance: a case report. <i>Eur Heart J Case Rep</i> 2021 November;5(11):ytab415. (8) Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L et al. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. <i>JACC Cardiovasc Imaging</i> 2021 January;14(1):189-99.