Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tafamidis

Vom 20. August 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 4
3. Bürokratiekosten ... 16
4. Verfahrensablauf ... 16
5. Beschluss ... 18
6. Anhang ... 28

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 28

B. Bewertungsverfahren ... 34

1. Bewertungsgrundlagen ... 34
2. Bewertungsentscheidung ... 34

2.1 Nutzenbewertung ... 34

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels ... 34

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 34

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 34

2.1.4 Therapiekosten ... 34

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 35

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 41

5.1 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH ... 41

5.2 Stellungnahme: Alnylam Germany GmbH ... 187

5.3 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)..... 196
5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V..... 232
D. Anlagen..... 237
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... 237

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-verkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Der Wirkstoff Tafamidis wurde am 15. Dezember 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 17. Februar 2020 hat Tafamidis die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet („Vyndaqel® ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tafamidis mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Tafamidis zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Tafamidis 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tafamidis (Vyndaqel®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafamidis wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie ATTR-ACT (B3461028) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Patienten mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM unter Standardtherapie.

In der Studie wurden 441 erwachsene Patienten mit ATTR-CM (NYHA-Klassen I - III) eingeschlossen, deren Diagnose mittels Biopsie und histologischem Nachweis von Amyloid-Ablagerungen erfolgte. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte stratifiziert nach TTR-Genotyp (hereditär oder Wildtyp) und Schwere der Erkrankung (NYHA-Klasse I oder NYHA-Klasse II + III) im Verhältnis 2:1:2 auf die Behandlungsarme Tafamidis-Meglumin (80 mg; n = 176), Tafamidis-Meglumin (20 mg; n = 88)) und Placebo (n = 177). Nach einer initialen Screeningphase schloss sich eine Behandlungsphase von 30 Monaten an, gefolgt von einer Nachbeobachtung von 28 Tagen oder einem Übergang der Patienten in die Extensionsstudie. Die Patienten erhielten täglich eine orale Gabe von Tafamidis oder Placebo, jeweils als Add On zu einer optimierten, stabilen Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei ATTR-Amyloidose. Als primären Endpunkt untersuchte die Studie den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen.

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug ca. 75 Jahre. Etwas mehr Patienten der Interventionsgruppe waren 75 Jahre oder älter (60 %), verglichen mit der Kontrollgruppe (49 %). Knapp 90 % der Studienteilnehmenden waren männlichen Geschlechts. In die Studie waren wesentlich mehr Patienten mit Wildtyp-Genotyp (ca. 75 %) eingeschlossen. Zudem konnten nur sehr wenige Patienten der NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen werden. Fast alle Studienteilnehmer litten zu Studienbeginn unter mindestens einer weiteren Begleiterkrankung, wobei sich hierbei keine nennenswerten Imbalancen zwischen den Studienarmen zeigten.

Alle Patienten nahmen vor und während der Studie weitere Arzneimittel ein. Zu Baseline erhielten 89 % des Tafamidis-Arms und 91 % des Placeob-Arms mindestens eine

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitsw esen, Köln.

Begleitmedikation. Begleitinterventionen waren definiert als laufende oder begonnene Interventionen zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline (Tag 1) bis zur finalen Studienvisite. Alle Studienteilnehmenden erhielten mindestens eine Begleittherapie. Am häufigsten kamen Diuretika zum Einsatz, mit vergleichbaren Anteilen in beiden Behandlungsgruppen. Bei ca. 15 % der Patienten in beiden Studienarmen wurde ein Herzschrittmacher implantiert und bei 10 % der Tafamidis-Gruppe sowie 15 % der Placebo-Gruppe ein implantierbarer Defibrillator.

Mit 52 % brachen mehr Patienten der Kontrollgruppe die Studie ab, verglichen mit 36 % der Interventionsgruppe. Hauptgrund waren Todesfälle. Allerdings waren mehr als doppelt so viele Patienten aus der Placebo-Gruppe (n = 37) nicht weiter bereit an der Studie teilzunehmen verglichen mit 17 Patienten der Tafamidis-Gruppe. Obwohl in beiden Studienarmen nur 5 Patienten die Studie aufgrund einer Organtransplantation abbrachen, unterzogen sich 6 Patienten aus der Interventionsgruppe während der Studie einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation. Die mediane Beobachtungsdauer der Sicherheitspopulation war im Tafamidis-Arm etwas länger, genau wie die mediane Behandlungsdauer.

Da Tafamidis mit einer Dosierung von 20 mg nicht von der Zulassung für die Behandlung der ATTR-CM umfasst ist, werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur die Studienarme Tafamidis 80 mg und Placebo berücksichtigt. Es werden nachfolgend für den Morbiditätsendpunkt Gehfähigkeit die vorgelegten Analysen zu Monat 18 und für alle anderen Endpunkte die vorgelegten Analysen zu Monat 30 herangezogen.

Mortalität

In der ATTR-ACT-Studie war die Gesamtmortalität definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei wurden folgende Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse angesehen: Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Gründe, die nicht zu den gelisteten Ereignissen zählen, aber dennoch eine spezifische Ursache haben (z. B. Lungenembolie, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, periphere Embolie, Venenthrombose oder andere vaskuläre Gründe oder Komplikationen). Für die primäre Analyse dieses Endpunkts wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. Für die Sensitivitätsanalyse wurden laut Studienunterlagen Patienten zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufgrund dieser Ereignisse zensiert. Patienten, die aus anderen Gründen aus der Nachbeobachtung ausschieden (Lost to Follow-up), wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten. Des Weiteren wurden Patienten zensiert, wenn sie zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten.
Im Stellungnahmeverfahren wurden darüber hinaus Analysen ohne Zensierung nachgereicht, in der Patienten mit Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden. Die Analysen ohne Zensierung werden für die Nutzenbewertung als die adäquateren Auswertungen angesehen und nachfolgend als Hauptanalysen für die Mortalitätsendpunkte berücksichtigt.

Für die Analysen zur Gesamtmortalität wurden die in der Studie ATTR-ACT aufgetretenen Todesfälle nach kardiovaskulärer Ursache klassifiziert. Die Gesamtzahl der Todesfälle war mit 49 (28 %) unter Behandlung mit Tafamidis geringer als unter Placebo 72 (41 %). Der Anteil

der kardiovaskulär bedingten Todesfälle an der Gesamtzahl der Todesfälle war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten im Tafamidis-Arm (4,5 %) wurden häufiger einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation bzw. einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unterzogen als Patienten der Kontrollgruppe (2,3 %). Die mediane Beobachtungsdauer war mit 30 Monaten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In Abhängigkeit der kardiovaskulären Ursache der Todesfälle sowie der Wertung von Patienten mit Transplantationen und Implantationen wurden unterschiedliche Analysen durchgeführt. In der Nutzenbewertung wird innerhalb der Kategorie Mortalität primär auf die Gesamtmortalität abgestellt, in die Todesfälle jeglicher Ursache eingehen und zudem die mit Stellungnahme nachgereichten, unzensierten Analysen herangezogen.

Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie. In den Subgruppen zeigte sich keine Interaktion für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität gingen in die Analysen zur kardiovaskulär bedingten Mortalität auch verstorbene Patienten als Ereignisse ein, deren kardiovaskuläre Ursache „unbestimmt“ war. Aus den Analysen, in denen Patienten mit Herztransplantationen oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden, lässt sich für den ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.

Morbidität

Hospitalisierungen

In der Studie ATTR-ACT waren Hospitalisierungen definiert als jegliche nicht-elektive Aufnahme in eine Akutklinik zur medizinischen Behandlung, die zu einem stationären Aufenthalt von mindestens 24 Stunden oder über Nacht führten. Die Anzahl der Hospitalisierungen sowie die Ursache wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studienvisite erhoben.

In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Für die Analyse der Häufigkeit wurde die jährliche Rate jeglicher Hospitalisierung aus der jeweiligen Anzahl der Hospitalisierungen pro Patient und der Jahre unter Beobachtung errechnet. Aus den (mittels Poisson-Regression) adjustierten Raten resultierte ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis zugunsten von Tafamidis, bei der Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen. Fehlende Werte wurden in den primären Analysen nicht ersetzt.

Interaktionstests ergaben für die Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III). In der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis. Dieser Effekt kehrte sich in der Subgruppe NYHA-Klasse III zuungunsten von Tafamids um; der Nachteil ist jedoch statistisch nicht signifikant.

In der Gesamtschau resultiert bei den Hospitalisierungen zu Monat 30 für Tafamidis ein statistisch signifikanter Vorteil, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. Patienten mit NYHA-

Stadium III profitieren im Endpunkt Hospitalisierungen nicht. Wie auch schon von der EMA[2] sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.

Gehfähigkeit (6MWT)

Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) erfasst. Der 6MWT wurde zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten bzw. körperlichen Fitness entwickelt. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren, das zu Diagnostik und Verlaufskontrolle bei einer Vielzahl von Indikationen zum Einsatz kommt. Die Durchführung des 6MWT erfolgte in der vorliegenden Studie ATTR-ACT standardisiert.

In der Studie ATTR-ACT variierten zu Baseline die Gehstrecken im 6MWT stark zwischen den Patienten. Aufgrund von Limitationen der verwendeten *post hoc* definierten Relevanzschwellen werden für die Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke herangezogen.

Für die Analyse wurden alle Testpersonen berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung Post-Baseline. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 90 % der mit Tafamidis behandelten Patienten und 86 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein. Zur letzten geplanten Visite zu Monat 30 liegen bezogen auf die ITT-Population lediglich Ergebnisse für 57 % der Tafamidis-Gruppe und 40 % der Kontrollgruppe vor. Die Rücklaufquoten bezogen auf alle Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, liegen zu Monat 30 bei 79 % in der Tafamidis-Gruppe und 65 % der Kontrollgruppe; zu Monat 18 war die Rücklaufquote bei 88 % unter Tafamidis bzw. bei 84 % unter Placebo. Für die Nutzenbewertung wird für den 6MWT aufgrund der nach Monat 18 auf unter 70 % fallenden Rücklaufquoten primär die Analyse der mittleren Veränderung der Gehstrecke zu Monat 18 herangezogen, während die Analysen zu Monat 30 supportiv berücksichtigt werden.

Zu Monat 18 verschlechterten sich die Patienten in der Interventionsgruppe während der Studie im Mittel um 39 m und damit weniger stark als Patienten aus der Kontrollgruppe mit einer Abnahme der Gehstrecke um 84 m. Für die mittlere Veränderung der Gehstrecke ggü. Baseline liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis vor (LS-MWD: 45,04 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Für die ergänzend berücksichtigte mittlere Veränderung der Gehstrecke von Baseline zu Monat 30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 18 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Dieser Vorteil bestätigt sich durch die supportiv herangezogenen Analysen zu Monat 30.

[2] EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf

EQ-5D-VAS

Bei der EQ-5D-VAS handelt es sich um ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes, das bereits in verschiedenen Indikationen evaluiert und eingesetzt wurde, darunter auch bei Patienten mit Herzerkrankungen.

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D lagen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt in den Behandlungsarmen oberhalb von 70 %.

Für die Analyse wurden in der Studie ATTR-ACT alle Testpersonen mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung zu Post-Baseline berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 91 % der mit Tafamidis behandelten Patienten und 90 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein. Fehlende Werte wurden in der primären Analyse nicht ersetzt. Für die Nutzenbewertung werden die Analysen der mittleren Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu Monat 30 herangezogen. Responderanalysen zur Auswertung des Endpunktes wurden nicht vorgelegt.

Im Vergleich zu Baseline verschlechterte sich in der ATTR-ACT-Studie der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS zu Monat 30 in der Interventionsgruppe um 2,21 Punkte und in der Kontrollgruppe um 9,96 Punkte. Die Veränderung über den Studienzeitraum mittels ANCOVA (MMRM) betrug im Tafamidis-Arm -3,43 Punkte und in der Placebo-Gruppe -12,92. Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Das Konfidenzintervall des Effekts liegt basierend auf Hedges‘ g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, so dass zu Monat 30 ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo im Gesundheitszustand abgeleitet wird.

Darüber hinaus wurden in zwei Sensitivitätsanalysen fehlende Werte basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzt, die im Ergebnis den Vorteil von Tafamidis zu Monat 30 in der EQ-5D-VAS bekräftigen. In beiden Analysen zeigte sich analog zur Primäranalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis, der zudem bei der Analyse des Pattern-Mixture-Modells 1 nach Hedges‘ g auch als klinisch relevant beurteilt werden kann.

Lebensqualität

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Die Lebensqualität wurde in der Studie ATTR-ACT über den KCCQ erhoben. Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Betrachtet werden die beiden vergangenen Wochen. Das Instrument besteht aus 23 Items, die sich in 6 Domänen unterteilen: Körperliche Einschränkungen (6 Items), Symptome bestehend aus Symptomhäufigkeit und -last (7 Items), Symptomstabilität (1 Item), Soziale Beeinträchtigung (4 Items), Selbstwirksamkeit (2 Items) und Lebensqualität (3 Items). Die Antwortoptionen befinden sich auf einer Likert-Skala von 5 bis 7 Punkten, abhängig vom jeweiligen Item. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Die einzelnen Domänen lassen sich über ihren Mittelwert zu zwei aggregierten Gesamtwerten zusammenfassen: einerseits zu dem KCCQ-CSS (Clinical Summary Score), bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen und Symptome, sowie andererseits zu dem KCCQ-OSS (Overall Summary Score): bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen, Symptome, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität. Im Studienprotokoll waren neben der Auswertung des KCCQ-OSS und des KCCQ-CSS auch

Auswertungen für die einzelnen Domänen geplant. Der CSS des KCCQ wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die darin enthaltenen Domänen bereits Bestandteil des KCCQ-OSS sind. Die Rücklaufquoten für den KCCQ-OSS lagen in den Behandlungsarmen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt oberhalb von 70%.

Zur Auswertung führte der pharmazeutische Unternehmer *post hoc* Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS durch. 105 Patienten (59,7 %) der Interventionsgruppe verschlechterten sich im Studienverlauf um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS verglichen mit 128 Patienten (72,3 %) der Kontrollgruppe. Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis. In der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte verbesserten sich numerisch mehr Patienten aus dem Tafamidis-Arm, dieser Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant. Neben der Relevanzschwelle von 5 Punkten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer außerdem Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten für die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung im KCCQ-OSS untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen waren für die Zeit bis zur Verschlechterung statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (HR: 0,61; 95%-KI: [0,46; 0,79]; p = 0,0002 und HR: 0,54; 95%-KI: [0,40; 0,72]; p < 0,0001) und nicht statistisch signifikant für die Zeit bis zur Verbesserung (HR: 1,27; 95%-KI: [0,89; 1,80]; p = 0,1895 und HR: 1,23; 95%-KI: [0,82; 1,86]; p = 0,3226). Die Analysen waren somit konsistent zu den Ergebnissen der Relevanzschwelle von 5 Punkten.

Bei den primär eingereichten und in der Nutzenbewertung dargestellten Analysen zeigten sich zumindest für einen Teil der Testpersonen fluktuierende Werte im KCCQ-OSS, so dass diese sowohl als „verbessert", als auch als „verschlechtert" in die Analysen eingingen. Um der Frage nach der Relevanz des Responsekriteriums „Zeit bis zur ersten Verbesserung/ Verschlechterung" zu begegnen, wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Ereigniszeitanalysen zur „dauerhaften Verschlechterung" vorgelegt. Zur „dauerhaften Verbesserung" hingegen wurden keine Analysen nachgereicht.

In den nachgereichten Ereigniszeitanalysen wurden Responsekriterien gewählt, die die Dauerhaftigkeit der Verschlechterung reflektieren sollten. Das gewählte Kriterium einer Verschlechterung an drei Folgevisiten um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS im Vergleich zu Baseline erscheint im vorliegenden Fall ausreichend zur Erfassung einer relevanten Veränderung der Lebensqualität. Für diese Operationalisierung einer „dauerhaften Verschlechterung" der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich – analog zur ersten Verschlechterung – ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis. Unsicherheiten resultieren aus der *post hoc* definierten und nicht begründeten Operationalisierung des Kriteriums von drei Folgezeitpunkten und den weiterhin unklaren Zensierungsgründen. Hinsichtlich der weiteren *post hoc* definierten Operationalisierung einer „dauerhaften" Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte (nach Verschlechterung keine Verbesserung mehr) bestehen Unklarheiten, auf welche Personen sich die dauerhafte Verschlechterung ohne Verbesserung in eine der Folgevisiten bezieht. Diese Analyse wird nicht berücksichtigt.

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wurde die mittlere Veränderung im KCCQ-OSS zwischen Baseline und Monat 30 ausgewertet. Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen und basierend auf Hedges' g zudem als klinisch relevant einzuordnen. Weder für die Ereigniszeitanalysen, noch für die Auswertung der Veränderung zwischen Baseline und Monat 30 zeigten sich in den Subgruppenanalysen Effektmodifikationen.

Insgesamt wird für Tafamidis gegenüber Placebo in der Lebensqualität zu Monat 30 ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil abgeleitet.

Nebenwirkungen

In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und der Beendigung der Studienteilnahme auftraten (TEAE). Gemäß SAP wurden UE nach MedDRA kodiert. Die Sicherheitspopulation besteht aus 353 Patienten, verteilt auf die Studienarme Tafamidis (N = 176) und Placebo (N = 177); die Sicherheitspopulation entspricht somit der ITT-Population. Die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen war mit 30,6 Monaten unter Tafamidis und 28 Monaten unter Placebo weitestgehend vergleichbar. Der pharmazeutische Unternehmer führte aufgrund dieses Unterschieds von 2,6 Monaten Ereigniszeitanalysen zur Auswertung der UE durch. Patienten ohne Ereignis wurden 28 Tage nach Behandlungsende oder zum Todeszeitpunkt zensiert, sofern dieser früher eintreten sollte. Im Fall einer Teilnahme an der Extentionsstudie erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase. Dabei geht jeweils die Zeit bis zum ersten aufgetretenen UE in die Analyse ein. Anzahl und Gründe für Zensierungen während der Studie konnten nicht identifiziert werden. Lediglich 113 Patienten (64,2 %) der Tafamidis-Gruppe und 85 Patienten (48,0 %) der Placebo-Gruppe beendeten die Studie ohne Studienabbruch oder ohne vorzeitig zu versterben.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen mit Effektschätzer RR wurden als Sensitivitätsanalyse im Amendment abgebildet und zeigten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede gegenüber den Analysen mit HR als Effektschätzer.

Gesamtraten

98,3 % der Patienten aus der Tafamidis-Gruppe erlitten mindestens ein UE, verglichen mit 98,9 % in der Placebo-Gruppe. Weder bei der Zeit bis zum ersten schweren UE, noch bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten etwas häufiger in der Kontrollgruppe auf, doch auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem zeigten sich in den Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Im Detail traten bezogen auf Systemorganklassen die häufigsten UE in den Bereichen „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 10 % zwischen den Behandlungsgruppen zeigt das Hazard Ratio für die Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis. In den Preferred Terms ergeben sich mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 10 % zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Hazard Ratio bei „Dyspnoe“ und „Pleuraerguss“ ebenfalls zugunsten von Tafamidis. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der

Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ liegen für die Systemorganklassen und Preferred Terms nicht vor.

Bei den schweren UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen ergab die Analyse mittels Hazard Ratio keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Rund die Hälfte aller Patienten erlitten während der Studie mindestens ein SUE der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“. Bei den SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen Behandlungsgruppen und einer Differenz≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen ergab die Analyse mittels Hazard Ratio ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ATTR-CM liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT ATTR-ACT Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo.

In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird.

In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.

Aussagekraft der Nachweise

Mit der Studie ATTR-ACT liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation ATTR-CM eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einem Behandlungszeitraum vom 30 Monaten vor.
Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Mortalität und Nebenwirkungen

jeweils ein niedriges Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt wird.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ bestehen regionale Unterschiede, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Dabei ist unklar, ob diese vollständig durch eine Randomisierung ohne Stratifizierung nach Ländern oder Zentren ausgeglichen werden konnten. Aus diesen regionalen Unterschieden resultieren auch Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt Gehfähigkeit mittels 6MWT wird das Verzerrungspotential bezogen auf die Auswertungen zu Monat 18 als hoch eingeschätzt. Es zeigten sich ab Monat 12 unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen; im Tafamidis-Arm lagen diese um > 5 Prozentpunkte höher gegenüber dem Kontrollarm. Die Verzerrung ist tendenziell eher zum Nachteil von Tafamidis, kann jedoch in ihrer Richtung nicht abschließend beurteilt werden.

Im Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des EQ-5D lagen die Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70% der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Analog zum 6MWT zeigten sich auch hier unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen. Aufgrund der im Studienverlauf absinkenden Rücklaufquoten in Verbindung mit den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, das analog zum 6MWT eher zum Nachteil von Tafamidis ausfällt.

Für den Endpunkt KCCQ-OSS ergibt sich insgesamt ein hohes Verzerrungspotential, begründet durch absinkende Rücklaufquoten im Zeitverlauf, sowie den zuvor unter der Endpunktbeschreibung diskutierten Unsicherheiten bzgl. der Dauerhaftigkeit und Relevanz der Veränderung der Lebensqualität. Analog zum 6MWT und zur EQ5D-VAS fällt die Verzerrung tendenziell zuungunsten von Tafamidis aus, wobei die Richtung der Verzerrung nicht abschließend bewertet werden kann.

Über die genannten Aspekte hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der im Endpunkt „Hospitalisierungen“ gesehenen Effektmodifikation nach NYHA-Stadium. Der zuvor beschriebene Nachteil für Patienten mit NYHA-Klasse III wurde auch seitens der Zulassungsbehörde im EPAR[2] adressiert. Auch weicht die ATTR-ACT-Studienpopulation bezüglich der Indikationsstellung durch Biopsienachweis von der Zulassungspopulation (laut Fachinformation Diagnosestellung durch Szintigraphie) ab. Es bleibt unklar, ob Patienten mit ATTR-CM in der klinischen Praxis nach Indikationsstellung durch Szintigraphie genauso profitieren, wie dies in der Studie ATTR-ACT nach Biopsie gezeigt werden konnte.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis.

Tafamidis wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).“

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT ATTR-ACT mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität" ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo.

In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen" insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird.

In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend wird für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) aufgrund der in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Ergebnisse für Tafamidis ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).
Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM, die aus einer Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV resultierten und in einem nächsten Schritt für eine Simulation der Zielpopulation für das Jahr 2020 eingesetzt wurden. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten nicht bekannter Größenordnung behaftet. Auch ist für die Untergrenze auf Basis der Simulation von einer tendenziellen Überschätzung auszugehen, da die Sterbewahrscheinlichkeit auch höher liegen kann, als in der Simulation angesetzt.

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 Vyndaqel® (Wirkstoff: Tafamidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juni 2020):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2020).

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafamidis	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafamidis	61 mg	61 mg	1 x 61 mg	365	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 § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafamidis 61 mg	30 WKA	26.325,33 €	1,77 €	0,00 €	26.323,56 €
Abkürzungen: WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020

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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

Am 24. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tafamidis beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Juni 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juli 2020 22. Juli 2020 5. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 20. August 2020

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

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

Tafamidis

Beschluss vom: 20. August 2020
In Kraft getreten am: 20. August 2020
BAnz AT 14.10.2020 B1

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tafamidis:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[3]

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

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

[3] Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 02.06.2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität (ITT-Population)

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

Morbidität (ITT-Population)

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

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

Endpunkt Studie ATTR-ACT	**Tafamidis**			**Placebo**			Tafamidis vs. Placebo
	N (%)[g]	MW (SD)	*n (%)[h] MW (SD)* n (%)[i] LS-MW (SE)[j,k]	N (%)[g]	MW (SD)	*n (%)[h] MW (SD)* n (%)[i] LS-MW (SE)[j,k]	Differenz der LS Mean LS-MWD [95%-KI] [j,k] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
Baseline	173 (98)	68,27 (18,36)	-	177 (100)	66,48 (17,76)	-	
Monat 30	109 (62)	68,91 (18,22)		84 (47)	58,04 (21,43)		

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Population)

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten[a] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit in Monaten[a] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI][l]; p-Wert
KCCQ-OSS					
erste Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte ggü. Baseline	176	20,11 [12,35; n.e.] *76 (43,2)*	177	n.e. [24,05; n.e.] *61 (34,5)*	1,27 [0,90; 1,77] 0,1716
erste Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte ggü. Baseline	176	17,81 [11,93; 18,20] *105 (59,7)*	177	11,99 [11,63; 12,19] *128 (72,3)*	0,62 [0,47; 0,80] 0,0003
„dauerhafte“ Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte (an drei aufeinanderfolgenden Visiten)	176	n.e. [n.e.; n.e.] *35 (19,9)*	177	n.e. [n.e.; n.e.] *54 (30,5)*	0,50 [0,33; 0,77] 0,0016

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

Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)

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

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Hospitalisierung, Vorteil in der Gehfähigkeit, Vorteil im Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der Lebensqualität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
n.b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 1630 – 1730 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tafamidis	320.269,98 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 14. Oktober 2020
BAnz AT 14.10.2020 B1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tafamidis
(neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie)

Vom 20. August 2020

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

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tafamidis gemäß dem Beschluss vom 7. Juni 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Tafamidis

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

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tafamidis:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

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

Mortalität (ITT-Population)

	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
Endpunkt Studie ATTR-ACT	N	Medianes Überleben[a] in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Medianes Überleben[a] in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI][b]; p-Wert
Gesamtmortalität[c]	176	n. e. [n. e.; n. e.] *49 (27,8)*	177	n. e. [n. e.; n. e.] *72 (40,7)*	0,65 [0,45; 0,93] 0,0199

* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Juni 2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis N	Tafamidis Medianes Überleben[a] in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Placebo N	Placebo Medianes Überleben[a] in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Tafamidis vs. Placebo HR [95 %-KI][b]; p-Wert
Kardiovaskulär bedingte Mortalität[c, d] *(ergänzend dargestellt)*	176	k. A. *40 (22,7)*	177	k. A. *59 (33,3)*	0,64 [0,43; 0,96] 0,0290

Morbidität (ITT-Population)

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

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

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis N (%)[g]	Tafamidis MW (SD)	Tafamidis *n (%)*[h] *MW (SD)* n (%)[i] LS-MW (SE)[j, k]	Placebo N (%)[g]	Placebo MW (SD)	Placebo *n (%)*[h] *MW (SD)* n (%)[i] LS-MW (SE)[j, k]	Tafamidis vs. Placebo Differenz der LS Mean LS-MWD [95 %-KI][j, k] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)							
Baseline	173 (98)	68,27 (18,36)	–	177 (100)	66,48 (17,76)	–	9,49 [6,05; 12,94] < 0,0001; Hedges 'g: 0,65 [0,35; 0,94]
Monat 30	109 (62)	68,91 (18,22)		84 (47)	58,04 (21,43)		
Veränderung zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline	–		*106 (60)* *–2,21* *(16,51)* 160 (91) –3,43 (1,40)	–		*84 (47)* *–9,96* *(20,73)* 160 (90) –12,92 (1,62)	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Population)

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis N	Tafamidis Mediane Zeit in Monaten[a] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Placebo N	Placebo Mediane Zeit in Monaten[a] [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Tafamidis vs. Placebo HR [95 %-KI][l]; p-Wert
KCCQ-OSS					
erste Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline	176	20,11 [12,35; n. e.] *76 (43,2)*	177	n. e. [24,05; n. e.] *61 (34,5)*	1,27 [0,90; 1,77] 0,1716
erste Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline	176	17,81 [11,93; 18,20] *105 (59,7)*	177	11,99 [11,63; 12,19] *128 (72,3)*	0,62 [0,47; 0,80] 0,0003
„dauerhafte" Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte (an drei aufeinanderfolgenden Visiten)	176	n. e. [n. e.; n. e.] *35 (19,9)*	177	n. e. [n. e.; n. e.] *54 (30,5)*	0,50 [0,33; 0,77] 0,0016

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

Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)

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

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

Studie ATTR-ACT MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten[a] [95 %-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten[a] [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	24 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,29; 1,10] 0,0942
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	14 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,89; 3,33] 0,1097

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Hospitalisierung, Vorteil in der Gehfähigkeit, Vorteil im Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der Lebensqualität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 1 630 bis 1 730 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tafamidis	320 269,98 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tafamidis zur Behandlung der Amyloidose bei Kardiomyopathie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Februar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Tafamidis eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. Juli 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels“

2.1.2 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“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tafamidis
- **Handelsname:** Vyndaqel®
- **Therapeutisches Gebiet:** Amyloidose (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-510)

Modul 1
(PDF 749.30 kB)

Modul 2
(PDF 686.47 kB)

Modul 3
(PDF 1.27 MB)

Modul 4
(PDF 6.21 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) - G

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA
(PDF 2.03 MB)

Bewertung Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG
(PDF 186.66 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2020
- Mündliche Anhörung: 07.07.2020

Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2020 **per E-Mail** 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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 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 Ärztegesellschaften 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 **23.06.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tafamidis - 2020-03-01-D-510*). 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 beigefügt 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 wird am 07.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.07.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	23.06.2020
Alnylam Germany GmbH	19.06.2020
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	19.06.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2020

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
Pfizer Pharma GmbH						
Lüke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Heinze, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Leverkus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Genet, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Alnylam Germany GmbH						
Schönhart, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Baumann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						
Yilmaz, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Nowak, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Sauerbruch, Hr. Prof. Dr. (DGIM)	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. Juni 2020
Stellungnahme zu	Tafamidis/VYNDAQEL®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zusammenfassung</u> Die Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy, ATTR-CM) gehört zu den seltenen Erkrankungen und tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf. Es handelt sich um eine fortschreitende Kardiomyopathie mit unspezifischen Symptomen einer Herzinsuffizienz. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten nimmt im Krankheitsverlauf rasch ab. Häufig werden Krankenhausaufenthalte notwendig und die Patienten versterben schlussendlich an den Folgen der Herzinsuffizienz. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose liegt für Patienten mit ATTR-CM bei 2-5 Jahren (1-4). Vor der Zulassung von Tafamidis gab es weder in Europa noch in den USA Arzneimittel, die speziell für die Therapie der ATTR-CM zugelassen waren (5, 6). Es besteht einungedeckter Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und die Prognose der Patienten verbessern. Tafamidis adressiert diesen sehr hohen Bedarf und stellt die erste spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-CM dar. Die Wirkung von Tafamidis beruht auf der zielgerichteten Stabilisierung der im Körper frei zirkulierenden Transthyretin (TTR)-Homotetramere. Es kann breit angewendet werden, ist oral verfügbar und weist ein hervorragendes Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Tafamidis besitzt in der Europäischen Union den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (7, 8).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie ATTR-ACT belegen für die Behandlung der Wildtyp- oder hereditären TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie bisher nicht gezeigte Vorteile der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu einer rein symptomatischen Standardtherapie. Beim Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich, dass das Überleben der Patienten durch Tafamidis statistisch signifikant verlängert wurde. Das Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)] betrug 0,69 [0,49; 0,98], d. h. das Risiko zu versterben wurde um etwa 30% gesenkt. Des Weiteren zeigten sich Vorteile in der Kategorie Morbidität für die Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierung (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,70 [0,57; 0,85]), Gesundheitszustand und körperliche Leistungsfähigkeit. Die Überlegenheit von Tafamidis zeigte sich auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Das HR [95 %-KI] betrug für die Zeit bis zur Verschlechterung des KCCQ-Overall Summary Score (OSS) 0,62 [0,47; 0,80]. Die Therapie mit Tafamidis ist gut verträglich, einer Vielzahl von Vorteilen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse stehen nur wenige Nachteile entgegen, die durchweg als nicht schwer einzustufen sind. In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte durch die Behandlung mit Tafamidis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht in einer Verlängerung der Lebensdauer, der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und einem sehr guten Sicherheitsprofil. Dies ist besonders beeindruckend, da Tafamidis zusätzlich zu einer symptomatische Standardtherapie gegeben wird. Für die Zielpopulation von Tafamidis, unheilbar erkrankte	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit ATTR-CM, sieht Pfizer daher einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber Placebo als belegt an. In der vorliegenden Stellungnahme adressiert Pfizer die offenen Fragen, die in der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) unter anderem in Hinblick auf das Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie auf Endpunktebene und auf die Operationalisierung und Validität einzelner Endpunkte aufgeworfen wurden. Dabei bezieht sich im Folgenden jede Erwähnung des Tafamidis-Behandlungsarms der Studie ATTR-ACT auf die Tafamidis-Gruppe mit einer Dosierung von 80 mg. Ein weiterer Behandlungsarm mit Tafamidis in der Dosierung 20 mg war nicht Gegenstand der Nutzenbewertung, da diese Dosierung nicht im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Mit Bezug auf das Verzerrungspotenzial und weitere Aspekte auf Studienebene werden in der vorliegenden Stellungnahme zusätzliche Informationen und Argumentationen zu folgenden Punkten zur Verfügung gestellt: 1) Generierung der stratifizierten Randomisierungssequenz 2) Verdeckung der Gruppenzuteilung und Verblindung der Testpersonen 3) Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von Organtransplantationen 4) Protokolländerungen nach Einschluss erster Patienten 5) In der Studie ATTR-ACT präspezifizierte Subgruppen 6) Nacherfassung des Vitalstatus und Beobachtungsdauer 7) Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weiterhin werden folgende Erläuterungen und zusätzliche Analysen zu einzelnen Endpunkten dargestellt: 8) Gesamtmortalität a) Erläuterung zur Anzahl der Todesfälle in der Studie ATTR-ACT und zusätzliche Analyse der Gesamtmortalität ohne Zensierung b) Erläuterung zur Anzahl der Transplantationen in den beiden Studienarmen c) Anmerkung zur Operationalisierung d) Sensitivitätsanalysen zur kardiovaskulären Mortalität ohne Berücksichtigung von Transplantationen 9) Hospitalisierung a) Erläuterung zur Zeitadjustierung in den mittels Poisson-Regression adjustierten Raten b) Erläuterung und Analyse zur Abweichung der adjustierten Raten von den jährlichen Raten c) Erläuterung zu regionalen Unterschieden bei der Anzahl der Hospitalisierungen d) Erläuterung zur Operationalisierung der Hospitalisierungsraten 10) Kardiovaskuläre Hospitalisierung/ kardiovaskuläre Mortalität – Erläuterung zu Änderungen in der Endpoint Adjudication Committee (EAC)-Charta 11) Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests (6-Minute Walk Test, 6MWT) a) Angepasste Analyse der Rücklaufquoten	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
b) Unterstützung der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen c) Erläuterung zur Operationalisierung (Durchführung des Tests zu einer einheitlichen Tageszeit) 12) Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (EQ-5D VAS) a) Angepasste Analyse der Rücklaufquoten b) Unterstützung der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen 13) Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS a) Angepasste Analyse der Rücklaufquoten b) Erläuterung und Analysen zu Anzahl und Gründen für Zensierungen c) Analysen zur Relevanz fluktuierender Veränderungen d) Erläuterung zur Ersetzung fehlender Werte bei der Berechnung der Domänenscores 14) Unerwünschte Ereignisse (UE) a) Darstellung der UE aus Erratum zur Studie ATTR-ACT und weitere Auswertungen mittels relativem Risiko (RR) b) Erläuterung zum Ausschluss der Preferred Terms (PT) der System Organ Class (SOC) „Herzerkrankungen“ zur Berücksichtigung der Progression der Grunderkrankung c) Erläuterung zur Standardised MedDRA Query (SMQ) „akutes Nierenversagen“ als UE von besonderem Interesse	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
d) Erläuterung zum Safety Review Plan	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

II. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36 Zeile 5-8 S. 64 Zeile 40-42	**1) Generierung der stratifizierten Randomisierungssequenz** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Randomisierung der Studie erfolgte im Verhältnis 2:1:2 auf die Studienarme Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg und Placebo stratifiziert nach TTR-Genotyp und Krankheitsschwere basierend auf der NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I vs. Klasse II + III). Laut Modul 4 erfolgte die Randomisierung in Blöcken. Diesbezüglich bzw. zur Generierung der Randomisierungssequenz konnten keine Informationen in den Studienunterlagen identifiziert werden.“* *„Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde. Laut Modul 4 erfolgte die Randomisierung in Blöcken. Diese Information konnte jedoch nicht verifiziert werden.“* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT musste für jeden Patienten vor Beginn der Screening-Periode ein unterschriebenes und datiertes Informed Consent Document (ICD) vorliegen. Im Nachgang der Screening-Periode und zu Baseline bestimmte der Prüfarzt die Eignung der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten für eine Teilnahme an der Studie. Patienten, die dabei alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Um den unterschiedlichen natürlichen Verlauf der Erkrankung sowie die unterschiedliche Krankheitsschwere der Patienten zu berücksichtigen, erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach TTR-Genotyp (mutiertes TTR vs. Wildtyp-TTR) und New-York-Heart-Association (NYHA)-Klassifikation zu Baseline (Klasse I vs. Klasse II + III) (9). Die zufällige Zuordnung auf die drei Behandlungsarme (Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg, Placebo) im Verhältnis 2:1:2 erfolgte in Blöcken von 10 Patienten (10). Die Randomisierung wurde dabei zentral auf Protokollebene und nicht nach Zentren durchgeführt. Ein Interactive Response Technology (IRT)-System ordnete jedem Patienten, der ein ICD unterzeichnet hatte, eine einzigartige Identifikationsnummer zu, die über den Verlauf der Studie erhalten blieb (9). **Vorgeschlagene Änderung:** Hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen.	
	2) Verdeckung der Gruppenzuteilung und Verblindung der Testpersonen	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36 Zeile 9-13 S. 64 Zeile 42 bis S. 65 Zeile 6	**Kritikpunkt des G-BA:** *„Alle Testpersonen erhielten vor Studienbeginn eine eindeutige Identifikationsnummer durch ein IRT-System Weitere Informationen zur Gruppenzuteilung konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden.* *Die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung war in der Placebo-Gruppe mit 37 Personen (20,9 %) deutliche höher als in der Interventionsgruppe mit 17 Personen (9,7 %). Weitere Hinweise, dass dieser Unterschied Ursache einer Entblindung der Testpersonen sein könnte, existieren jedoch nicht.“* *„Unklarheiten bestehen zudem bei der Verdeckung der Gruppenzuteilung, wobei nur bekannt ist, dass jede Testperson eine eindeutige Identifikationsnummer erhält. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese Umstände zu einer inadäquaten Verblindung des Studienpersonals bzw. der Studienteilnehmenden führen oder das Verzerrungspotential der Studie beeinflussen. Auffällig ist jedoch der Umstand, dass die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund eines Rückzugs der Einverständnis-erklärung in der Placebo-Gruppe mit 37 Personen (20,9 %) deutlich höher war als in der Interventionsgruppe mit 17 Personen (9,7 %). Dieser Unterschied deutet möglicherweise auf eine zumindest teilweise Entbindung der Testpersonen im Studienverlauf hin.*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Aussagekraft der Nachweise</u> Mit der Studie ATTR-ACT liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation ATTR-CM eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einem Behandlungszeitraum vom 30 Monaten vor. Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Mortalität und Nebenwirkungen jeweils ein niedriges Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt wird. Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ bestehen regionale Unterschiede, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Dabei ist unklar, ob diese vollständig durch eine Randomisierung ohne Stratifizierung nach Ländern oder Zentren ausgeglichen werden konnten. Aus diesen regionalen Unterschieden resultieren auch Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weitere Hinweise darauf konnten nicht festgestellt werden, weshalb trotz der Unklarheiten insgesamt von einem geringen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen wird." **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT erfolgte die Gruppenzuteilung der Patienten über ein IRT-System, das jedem Patienten, der ein ICD unterzeichnet hatte, eine einzigartige Identifikationsnummer zuordnete, die über den Verlauf der Studie erhalten blieb. Über Eingabe dieser Identifikationsnummer in das IRT-System erhielt das Personal in den behandelnden Zentren Nummern der Behälter mit der verblindeten Studienmedikation. Jede Dosis der verblindeten Studienmedikation enthielt 4 Kapseln. Diese verblindeten, optisch identischen Weichkapseln bestanden entweder aus 4 Kapseln verblindetem Tafamidis 20 mg (Tafamidis 80 mg-Gruppe), 3 Kapseln Placebo und 1 Kapsel verblindetem Tafamidis 20 mg (Tafamidis 20 mg-Gruppe) oder 4 Kapseln Placebo (Placebo-Gruppe) (9). In der Tafamidis-Gruppe brachen 17 Patienten (9,7 %) und in der Placebo-Gruppe 37 Patienten (20,9 %) die Studie aufgrund eines Rückzugs ihrer Einverständniserklärung ab. Jeweils 1 Patient sowohl in der Tafamidis-Gruppe wie in der Placebo-Gruppe gab dabei als Begründung die Vermutung an, Placebo zu erhalten. Einer dieser Patienten ließ offenbar den Inhalt der Studienmedikation	Für den Endpunkt Gehfähigkeit mittels 6MWT wird das Verzerrungspotential bezogen auf die Auswertungen zu Monat 18 als hoch eingeschätzt. Es zeigten sich ab Monat 12 unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen; im Tafamidis-Arm lagen diese um > 5 Prozentpunkte höher gegenüber dem Kontrollarm. Die Verzerrung ist tendenziell eher zum Nachteil von Tafamidis, kann jedoch in ihrer Richtung nicht abschließend beurteilt werden. Im Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des EQ-5D lagen die Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70% der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Analog zum 6MWT zeigten sich auch hier unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen. Aufgrund der im Studienverlauf absinkenden Rücklaufquoten in Verbindung mit den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, das analog zum 6MWT eher zum Nachteil von Tafamidis ausfällt. Für den Endpunkt KCCQ-OSS ergibt sich insgesamt ein hohes Verzerrungspotential, begründet durch absinkende Rücklaufquoten im Zeitverlauf, sowie den zuvor unter der Endpunktbeschreibung

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	analysieren, der andere führte seine Vermutung auf wiederholte Hospitalisierungen zurück. Insgesamt war in der Placebo-Gruppe der häufigste Grund für das Zurückziehen der Einverständniserklärung – angegeben von 13 der 37 Patienten (35 %) – eine Verschlechterung des Gesundheitszustands (häufig begleitet von der Aufnahme in ein Hospiz bzw. einem Übergang zu palliativer Versorgung). Weitere 8 Patienten (22 %) gaben eine fehlende Bereitschaft bzw. Fähigkeit an, den Weg in das behandelnde Zentrum auf sich zu nehmen (zum Teil aufgrund einer Verschlechterung des Gesundheitszustands). In der Tafamidis-Gruppe gaben 4 der 17 Patienten (24 %) als Gründe für das Zurückziehen der Einverständniserklärung eine Verschlechterung des Gesundheitszustands an, ebenfalls 4 Patienten (24 %) wollten den Weg in das behandelnde Zentrum nicht mehr auf sich nehmen (11). **Vorgeschlagene Änderung:** Hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung der Testpersonen in der Studie ATTR-ACT adäquat vorgenommen. Die Gründe für den Rückzug der Einverständniserklärung von Patienten im Placebo-Arm zeigen, dass die im Vergleich zum Tafamidis-Arm höhere Rate nicht auf eine teilweise Entblindung der Testpersonen zurückzuführen ist.	diskutierten Unsicherheiten bzgl. der Dauerhaftigkeit und Relevanz der Veränderung der Lebensqualität. Analog zum 6MWT und zur EQ5D-VAS fällt die Verzerrung tendenziell zuungunsten von Tafamidis aus, wobei die Richtung der Verzerrung nicht abschließend bewertet werden kann. Über die genannten Aspekte hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der im Endpunkt „Hospitalisierungen“ gesehenen Effektmodifikation nach NYHA-Stadium. Der zuvor beschriebene Nachteil für Patienten mit NYHA-Klasse III wurde auch seitens der Zulassungsbehörde im EPAR[2] adressiert. Auch weicht die ATTR-ACT-Studienpopulation bezüglich der Indikationsstellung durch Biopsienachweis von der Zulassungspopulation (laut Fachinformation Diagnosestellung durch Szintigraphie) ab. Es bleibt unklar, ob Patienten mit ATTR-CM in der klinischen Praxis nach Indikationsstellung durch Szintigraphie genauso profitieren, wie dies in der Studie ATTR-ACT nach Biopsie gezeigt werden konnte. Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 38 Zeile 13-15 S. 64 Zeile 32-39	**3) Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von Organtransplantationen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Obwohl in beiden Studienarmen nur 5 Personen die Studie aufgrund einer Organtransplantation abbrachen, unterzogen sich 6 Personen aus der Interventionsgruppe während der Studie einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation.“* *„Die Anzahl der Herztransplantationen und kombinierten Herz-Lebertransplantationen war in beiden Studienarmen (n = 6 und n = 4) gering und auch mechanische Kreislaufunterstützungen wurden nur zweimal in der Tafamidis-Gruppe und keinmal in der Placebo-Gruppe implantiert. Studienabbrüche aufgrund von Organtransplantationen traten dagegen bei 5 Personen in jedem Studienarmen auf. Es ist unklar, weswegen im Tafamidis-Arm die Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von Organtransplantationen geringer ist als die Anzahl an Herztransplantationen und kombinierten Herz-Lebertransplantationen.“* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT erhielten im Tafamidis-Arm 6 Patienten eine Herztransplantation oder eine kombinierte Herz- und	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. [...] **Mortalität** In der ATTR-ACT-Studie war die Gesamtmortalität definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei wurden folgende Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse angesehen: Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Gründe, die nicht zu den gelisteten Ereignissen zählen, aber dennoch eine spezifische Ursache haben (z. B. Lungenembolie, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, periphere Embolie, Venenthrombose oder andere vaskuläre Gründe oder Komplikationen). Für die primäre Analyse dieses Endpunkts wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. Für die Sensitivitätsanalyse wurden

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebertransplantation (9). Einer dieser Patienten brach die Studie jedoch durch das Widerrufen seiner Einverständniserklärung ab, um nach eigenen Angaben nicht die Gelegenheit, ein Transplantat zu erhalten, zu verpassen, weil er aufgrund einer Studienvisite nicht in seiner Heimatstadt ist (11). In diesem Fall fand die Transplantation erst nach Abbruch der Studie statt. Die Herztransplantation und ihr Zeitpunkt wurden jedoch nachträglich zu Monat 30 erfasst (siehe 8c) Endpunkt Gesamtmortalität: Anmerkung zur Operationalisierung). In Hinblick auf Studienabbrüche war somit nur bei 5 Patienten im Tafamidis-Arm der Grund eine Organtransplantation. Bei dem 6. Patienten wurde der Widerruf der Einverständniserklärung als Abbruchgrund festgehalten. **Vorgeschlagene Änderung:** Es besteht keine Unklarheit hinsichtlich der unterschiedlichen Anzahl der Herztransplantationen und kombinierten Herz-Lebertransplantationen in den beiden Studienarmen und der jeweiligen Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von Organtransplantationen.	laut Studienunterlagen Patienten zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufgrund dieser Ereignisse zensiert. Patienten, die aus anderen Gründen aus der Nachbeobachtung ausschieden (Lost to Follow-up), wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten. Des Weiteren wurden Patienten zensiert, wenn sie zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten. Im Stellungnahmeverfahren wurden darüber hinaus Analysen ohne Zensierung nachgereicht, in der Patienten mit Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden. Die Analysen ohne Zensierung werden für die Nutzenbewertung als die adäquateren Auswertungen angesehen und nachfolgend als Hauptanalysen für die Mortalitätsendpunkte berücksichtigt. Für die Analysen zur Gesamtmortalität wurden die in der Studie ATTR-ACT aufgetretenen Todesfälle nach kardiovaskulärer Ursache klassifiziert. Die Gesamtzahl der Todesfälle war mit 49 (28 %) unter Behandlung mit Tafamidis geringer als unter Placebo 72 (41 %). Der Anteil der kardiovaskulär bedingten Todesfälle an der Gesamtzahl der Todesfälle war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten im Tafamidis-Arm (4,5 %) wurden häufiger einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bzw. einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unterzogen als Patienten der Kontrollgruppe (2,3 %). Die mediane Beobachtungsdauer war mit 30 Monaten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In Abhängigkeit der kardiovaskulären Ursache der Todesfälle sowie der Wertung von Patienten mit Transplantationen und Implantationen wurden unterschiedliche Analysen durchgeführt. In der Nutzenbewertung wird innerhalb der Kategorie Mortalität primär auf die Gesamtmortalität abgestellt, in die Todesfälle jeglicher Ursache eingehen und zudem die mit Stellungnahme nachgereichten, unzensierten Analysen herangezogen. Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie. In den Subgruppen zeigte sich keine Interaktion für den Endpunkt Gesamtmortalität. Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität gingen in die Analysen zur kardiovaskulär bedingten Mortalität auch verstorbene Patienten als Ereignisse ein, deren kardiovaskuläre Ursache „unbestimmt“ war. Aus den Analysen, in denen Patienten mit Herztransplantationen oder kombinierten Herz-

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Lebertransplantationen bzw. Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden, lässt sich für den ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.
S. 12 Zeile 30-33	**4) Protokolländerungen nach Einschluss erster Patienten** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Im Studienprotokoll der Studie ATTR-ACT werden 3 Amendments beschrieben. Alle Protokolländerungen traten nach Einschluss der ersten Person in die Studie (9. Dezember 2013) in Kraft. Wie viele Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren ist nicht bekannt.“* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT gab es drei Amendments des ursprünglichen Studienprotokolls vom 31. Juli 2013 (12). Der erste Patient wurde am 20. Dezember 2013 randomisiert. In Tabelle 1 ist die Anzahl der in der Studie randomisierten Patienten gemäß Randomisierungsdatum aufgeteilt nach den Daten für das Inkrafttreten der Studienprotokoll-Amendments und der Behandlungsarme aufgeführt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der Studie ATTR-ACT gemäß Randomisierungsdatum aufgeteilt nach Daten der Studienprotokoll-Amendments
<table>
<tr><th>Zeitraum</th><th>Tafamidis
(N = 176)</th><th>Placebo
(N = 177)</th></tr>
<tr><td colspan="3">Ursprüngliches Studienprotokoll (31. Juli 2013)</td></tr>
<tr><td>31. Juli 2013 – 15. April 2014</td><td>5</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="3">Amendment 1 (16. April 2014)</td></tr>
<tr><td>16. April 2014 – 25. Februar 2015</td><td>98</td><td>98</td></tr>
<tr><td colspan="3">Amendment 2 (26. Februar 2015)</td></tr>
<tr><td>26. Februar 2015 – 23. Mai 2016</td><td>73</td><td>75</td></tr>
<tr><td colspan="3">Amendment 3 (24. Mai 2016)</td></tr>
<tr><td>Am 24. Mai 2016 oder später</td><td>0</td><td>0</td></tr>
</table>
Vorgeschlagene Änderung:
Keine.</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12 Zeile 9-11 und Zeile 23-24	**5) In der Studie ATTR-ACT präspezifizierte Subgruppen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Folgende Subgruppen waren im SAP präspezifiziert[4)] (Stratifizierungsvariablen):* • *TTR-Genotyp (hereditär vs. Wildtyp)* • *NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III)* *[…]* *[4)]Diese Subgruppen werden im SAP bei der Analyse des primären Endpunktes sowie einigen weiteren statistischen Analysemethoden genannt. Unklar ist, ob die Subgruppenanalysen regelhaft für alle Endpunkte geplant waren.“* **Anmerkung:** Die Subgruppenmerkmale Schweregrad nach NYHA-Klasse (Klasse I + II/ Klasse III) und Genotyp (mutiertes TTR/ Wildtyp-TTR) waren in der Studie ATTR-ACT für folgende Endpunkte präspezifiziert (13): • Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen (Finkelstein-Schoenfeld-Analyse, kombinierter Endpunkt)	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Sekundäre Endpunkte: o Gesamtmortalität o Kardiovaskuläre Mortalität o Häufigkeit kardiovaskuläre Hospitalisierung o Veränderung der Gehstrecke im 6MWT von Baseline zu Monat 30 o Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 Im Dossier wurden darüber hinaus für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), Geschlecht (Männlich/ Weiblich), Region (Nordamerika/ Europa/ Rest der Welt), NYHA-Klasse (Klasse I + II/ Klasse III) und Genotyp (Mutiertes TTR/ Wildtyp-TTR) durchgeführt. Das Ziel war es die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wie es Anlage II.6 zum 5. Kapitel der G-BA Verfahrensordnung vorsieht (14). **Vorgeschlagene Änderung:** Die Subgruppenanalysen zu NYHA-Klasse und Genotyp waren für oben genannte Endpunkte regelhaft geplant.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64 Zeile 27-31	**6) Nacherfassung des Vitalstatus und Beobachtungsdauer** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Sofern Personen die Studie aus anderen Gründen als „Tod" abbrachen, konnten auch noch nach Abbruch die Krankenakten gesichtet werden sowie Vitalstatus, Transplantationsstatus und der Status mechanischer Kreislaufunterstützungen bei der Hausärztin / dem Hausarzt oder aus Sterberegistern erhoben werden. Es ist unklar, ob diese Nacherfassung des Vitalstatus an die Beobachtungsdauer angerechnet wurde."* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT wurde für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten der Vitalstatus bis zu Monat 30 erhoben. Diese Nacherfassung wurde der Beobachtungsdauer angerechnet. Über Monat 30 hinaus wurden für keinen Patienten Daten erhoben (12). **Vorgeschlagene Änderung:** Es bestehen keine Unklarheiten hinsichtlich der Nacherfassung des Vitalstatus und der Beobachtungsdauer.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62 Zeile 19-22	**7) Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Gemäß Fachinformation sollte der Therapiebeginn mit Tafamidis so früh wie möglich im Erkrankungsverlauf begonnen werden. Entgegen dieser Empfehlung befinden sich nur wenige Personen im Stadium einer leichten Beeinträchtigung durch die Erkrankung nach NYHA-Klassifikation.“* **Anmerkung:** Die Progression der ATTR-CM äußert sich klinisch in erster Linie durch eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik. Zur Einteilung des Schweregrades der Symptomatik dient die NYHA-Klassifikation, welche die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von symptomatischen Einschränkungen mit aufsteigender Schwere in vier Klassen kategorisiert (15). Patienten mit NYHA-Klasse I sind asymptomatisch und unterliegen keinen Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Aus diesem Grund und aufgrund der Heterogenität und des systemischen Charakters der ATTR-CM erfolgt die korrekte Diagnose oft erst nach einer Verzögerung von mehr als sechs Jahren (16). Daher befinden sich die Patienten bei Diagnosestellung meist nicht mehr in NYHA-Klasse I.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Studie ATTR-ACT befand sich die Mehrzahl der Patienten (58 %) in NYHA-Klasse II und somit im frühesten Stadium, in dem bereits Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten. 8 % der Patienten befanden sich im noch asymptomatischen Stadium der NYHA-Klasse I. Ein höherer Anteil von NYHA-Klasse I würde aufgrund der schwierigen und späten Diagnose nicht dem Versorgungsalltag entsprechen (9). **Vorgeschlagene Änderung:** Aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit NYHA-Klasse II ist die Anforderung der Fachinformation, die Behandlung mit Tafamidis so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung zu beginnen, erfüllt.	
S. 37 Zeile 19-27	**8a) Endpunkt Gesamtmortalität: Erläuterungen zur Anzahl der Todesfälle in der Studie ATTR-ACT und zusätzliche Analyse der Gesamtmortalität ohne Zensierung** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Gemäß den allgemeinen Angaben brachen bis Studienende 25 Personen (14 %) der Tafamidis-Gruppe und 38 (22 %) der Placebo-Gruppe die Studie aufgrund von Todesfällen ab. In die Analyse zur Gesamtmortalität gingen dagegen 46 Ereignisse (26 %) in der Interventionsgruppe und 72 Ereignisse (41 %) in der Placebo-*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. **Mortalität** In der ATTR-ACT-Studie war die Gesamtmortalität definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei wurden folgende Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65 Zeile 8-12 S. 65 Zeile 20-23	*Gruppe ein. Die Anzahl an Todesfällen während der Studie in der Interventionsgruppe ist im Studienbericht mit 49 angegeben und liegt somit um 3 höher als die Anzahl der Todesfälle, die in die Analysen zur Gesamtmortalität eingingen. Eine Begründung für diese Diskrepanzen liegt nicht vor.* *Personen, die sich während der Studie einer Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation unterzogen oder eine implantierte, mechanische Kreislaufunterstützung erhielten, wurden in den Analysen des pU entweder als Todesfälle gewertet oder zensiert. Eine Analyse, die diese Personen über die Studiendauer hinweg im Hinblick auf das Überleben weiterbeobachtet, liegt nicht vor."* *„Gemäß den allgemeinen Angaben waren bis Studienende bei 25 Personen (14 %) der Tafamidis-Gruppe und 38 Personen (22 %) der Placebo-Gruppe Studienabbrüche aufgrund von Todesfällen zu verzeichnen. In die Analyse zur Gesamtmortalität gingen dagegen 46 Ereignisse (26 %) in der Interventionsgruppe und 72 Ereignisse (41 %) in der Placebo-Gruppe ein. Eine Begründung dieser Unterschiede liegt nicht vor."* *„Ob dieser Umstand begründet, dass die Anzahl der Todesfälle während der Studie in der Interventionsgruppe im Studienbericht mit 49 angegeben ist und somit um 3 Personen höher liegt als die Anzahl der Todesfälle, die in die Analysen zur Gesamtmortalität eingingen, ist unklar. Eine Klarstellung dieser Diskrepanzen sollte erfolgen."*	angesehen: Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Gründe, die nicht zu den gelisteten Ereignissen zählen, aber dennoch eine spezifische Ursache haben (z. B. Lungenembolie, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, periphere Embolie, Venenthrombose oder andere vaskuläre Gründe oder Komplikationen). Für die primäre Analyse dieses Endpunkts wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod". Für die Sensitivitätsanalyse wurden laut Studienunterlagen Patienten zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufgrund dieser Ereignisse zensiert. Patienten, die aus anderen Gründen aus der Nachbeobachtung ausschieden (Lost to Follow-up), wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten. Des Weiteren wurden Patienten zensiert, wenn sie zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten. Im Stellungnahmeverfahren wurden darüber hinaus Analysen ohne Zensierung nachgereicht, in der Patienten mit Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65 Zeile 34-36	*„Eine Analyse, die diese Patientengruppe über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet und somit nicht zum Zeitpunkt der Transplantation oder Implantation als Todesfall wertet oder zensiert, wäre wünschenswert."* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT starben insgesamt 49 Patienten (27,8 %) im Tafamidis-Arm und 72 Patienten (40,7%) im Placebo-Arm. Davon starben jeweils 25 Patienten (14,2 %) bzw. 38 Patienten (21,5 %) während der Studienperiode (Beobachtungszeit von Randomisierung bis Studienende oder –abbruch), die übrigen Todesfälle traten während der Follow-up-Periode auf (Tabelle 2) (9). Im Dossier wurde als maßgebliche Analyse der Gesamtmortalität wie präspezifiziert die Zeit bis zum Tod mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression analysiert. Dabei wurden Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislauf-unterstützung die Studien abbrachen, als Todesfall gezählt. Die Anzahl der Todesfälle betrug somit 54 (30,7 %) im Tafamidis-Arm und 76 (40,7 %) im Placebo-Arm (Tabelle 2). Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert. Die Analyse zeigte hier einen statistisch signifikanten Unterschied	Die Analysen ohne Zensierung werden für die Nutzenbewertung als die adäquateren Auswertungen angesehen und nachfolgend als Hauptanalysen für die Mortalitätsendpunkte berücksichtigt. Für die Analysen zur Gesamtmortalität wurden die in der Studie ATTR-ACT aufgetretenen Todesfälle nach kardiovaskulärer Ursache klassifiziert. Die Gesamtzahl der Todesfälle war mit 49 (28 %) unter Behandlung mit Tafamidis geringer als unter Placebo 72 (41 %). Der Anteil der kardiovaskulär bedingten Todesfälle an der Gesamtzahl der Todesfälle war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten im Tafamidis-Arm (4,5 %) wurden häufiger einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation bzw. einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unterzogen als Patienten der Kontrollgruppe (2,3 %). Die mediane Beobachtungsdauer war mit 30 Monaten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In Abhängigkeit der kardiovaskulären Ursache der Todesfälle sowie der Wertung von Patienten mit Transplantationen und Implantationen wurden unterschiedliche Analysen durchgeführt. In der Nutzenbewertung wird innerhalb der Kategorie Mortalität primär auf die Gesamtmortalität abgestellt, in die Todesfälle jeglicher Ursache eingehen und zudem die mit Stellungnahme nachgereichten, unzensierten Analysen herangezogen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,98]; p = 0,0378) (14). Weiterhin wurde im Dossier eine Sensitivitätsanalyse der Gesamtmortalität präsentiert, in der ausschließlich Todesfälle als Ergebnis gewertet wurden; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, gingen hier nicht als Todesfall in die Analyse ein, sondern wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Im Tafamidis-Arm beträgt hier die Anzahl der Todesfälle 46 (26,1 %) und weicht damit von der Gesamtzahl der Todesfälle (49) ab. Dies liegt darin begründet, dass im Tafamidis-Arm 3 der verstorbenen Patienten vor ihrem Tod ein Transplantat oder eine mechanische Kreislaufunterstützung erhielten. In der vorliegenden Analyse wird von diesen Ereignissen (Tod, Transplantation oder mechanische Kreislaufunterstützung) das erste betrachtet; im Falle dieser 3 Patienten wurden sie somit vor ihrem Tod zensiert. Die entsprechende Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,91]; p = 0,0133) (14). Tabelle 2: Übersicht der Todesfälle in der Studie ATTR-ACT	Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie. In den Subgruppen zeigte sich keine Interaktion für den Endpunkt Gesamtmortalität. Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität gingen in die Analysen zur kardiovaskulär bedingten Mortalität auch verstorbene Patienten als Ereignisse ein, deren kardiovaskuläre Ursache „unbestimmt“ war. Aus den Analysen, in denen Patienten mit Herztransplantationen oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden, lässt sich für den ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.

Studie ATTR-ACT ITT-Population	Tafamidis (N = 176) n (%)	Placebo (N = 177) n (%)
Todesfälle		
insgesamt	49 (27,8)	72 (40,7)
während der Studienperiode	25 (14,2)	38 (21,5)
während der Follow-up-Periode[a]	24 (13,6)	34 (19,2)
Gesamtmortalität für die im Dossier durchgeführten TTE-Analysen		
Gesamtmortalität[b]	54 (30,7)	76 (42,9)
ausschließlich Todesfälle[c]	46 (26,1)	72 (40,7)
Anzahl Herztransplantationen	6 (3,4)	4 (2,3)
Anzahl mechanische Kreislaufunterstützungen	2 (1,1)	0

Quelle: (9)

a: Die Studiendauer betrug 30 Monate. Patienten, die die Studie früher abbrachen, wurden bis zu Monat 30 nach Randomisierung nachverfolgt (Follow-up-Periode).

b: Für diese Analyse wurden Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, als Todesfall gezählt.

c: Drei Patienten, die in im Tafamidis-Arm verstarben, erhielten zuvor eine Herz- bzw. kombinierte Herz-Lebertransplantationen oder eine mechanische Kreislaufunterstützung und wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

ITT: Intention-to-Treat; TTE: Time-to-Event

Zusätzlich wurde für die vorliegende Stellungnahme eine Analyse der Gesamtmortalität durchgeführt, in der sämtliche in der Studie auftretenden Todesfälle berücksichtigt und Patienten mit einer

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Transplantation oder Erhalt einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden (49/176 [28,8 %] im Tafamidis-Arm vs. 72/177 [40,7 %] im Placebo-Arm). Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,93]; p = 0,0199) (17). Ein Kaplan-Meier-Plot zur Analyse ist im Anhang zu finden. **Vorgeschlagene Änderung:** Aufgrund der nachvollziehbaren Zensierung der Patienten in der Analyse der Gesamtmortalität, in die ausschließlich Todesfälle eingehen, bestehen keine Unklarheiten hinsichtlich der Ereigniszahlen. Zudem zeigt auch eine Analyse der Gesamtmortalität, in der sämtliche in der Studie auftretenden Todesfälle berücksichtigt und Patienten mit einer Transplantation oder Erhalt einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tafamidis. Dabei liegt das HR in der gleichen Größenordnung wie das der anderen Analysen zur Gesamtmortalität, was die Robustheit des gezeigten Vorteils zugunsten von Tafamidis unterstreicht. Somit liegen bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt Gesamtmortalität keine sonstigen, das Verzerrungspotential	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beeinflussende Punkte vor und das Verzerrungspotenzial ist für den Endpunkt Gesamtmortalität als „niedrig“ einzustufen.	
S. 43 Zeile 26-28	**8b) Endpunkt Gesamtmortalität: Erläuterung zur Anzahl der Transplantationen in den beiden Studienarmen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Testpersonen aus dem Tafamidis-Arm (4,5 %) wurden häufiger einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation bzw. einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unterzogen als Personen der Kontrollgruppe (2,3 %).“* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT war es den Patienten in allen Studienarmen aus ethischen Gründen erlaubt, auf Wartelisten für ein Herz- und/ oder Lebertransplantat zu stehen. Die Patienten konnten sich einer Transplantation unterziehen, wenn Spenderorgane für sie	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 8a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verfügbar waren. Die Verteilung der Patienten mit Transplantation in den Studienarmen war also zufällig (9). **Vorgeschlagene Änderung:** Keine.	
S. 17 Zeile 3-6	**8c) Endpunkt Gesamtmortalität: Anmerkung zur Operationalisierung** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar ist jedoch, wie Personen in den Analysen gewertet wurden, die nach Studienabbruch eine Herztransplantation oder eine kombinierte Herz-Lebertransplantation oder eine Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung erhielten.“* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT wurden im Rahmen des Follow-ups zu Monat 30 der Vital- sowie der Transplantationsstatus systematisch nacherhoben (9). In der im Dossier dargestellten maßgeblichen Analyse zur Gesamtmortalität wurden alle Patienten, die eine Herztransplantation, eine kombinierte Herz-Lebertransplantation	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 8a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder eine mechanische Kreislaufunterstützung erhielten, als Todesfalls gewertet, unabhängig davon, ob sie die Studie aufgrund der Transplantation bzw. Implantation abbrachen oder diese nach Studienabbruch erfolgte (14). Letzter Fall trat jedoch nur bei einem Patienten im Tafamidis-Arm auf (siehe 3) Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von Organtransplantationen). In der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse zur Gesamtmortalität wurden alle diese Transplantations- und Implantationsereignisse zum Zeitpunkt der Prozedur zensiert (14). In einer weiteren in der vorliegenden Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalyse wurden diese Ereignisse ignoriert (siehe 8a) Endpunkt Gesamtmortalität: Erläuterungen zur Anzahl der Todesfälle in der Studie ATTR-ACT und zusätzliche Analyse der Gesamtmortalität ohne Zensierung). **Vorgeschlagene Änderung:** Es bestehen keine Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 Zeile 25-28 S. 66 Zeile 3-6	**8d) Endpunkt Gesamtmortalität: Sensitivitätsanalysen zur kardiovaskulären Mortalität ohne Berücksichtigung von Transplantationen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Für die kardiovaskuläre Mortalität wurden keine Analysen identifiziert, für die Studienabbrüche aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht wie das Ereignis „Tod" gewertet wurden."* *„Hierbei wurden Personen mit Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation oder Implantation mechanischer Kreislaufunterstützung als Todesfälle gesehen. Eine Analyse, die diese Ereignisse zensiert liegt für die kardiovaskulär bedingte Mortalität nicht vor."* **Anmerkung:** Im Dossier zur Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtmortalität auch Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität dargestellt. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis beurteilt durch ein unabhängiges klinisches Endpunktbewertungskomitee (Endpoint Adjudication Committee,	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 8a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EAC). Dabei umfassten kardiovaskuläre Ereignisse Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse. Waren bei einem Ereignis ungenügende Information verfügbar, wurde dieses Ereignis als „unbestimmt“ eingestuft (9, 18). Diese Ereignisse wurden ebenfalls in die Analysen eingeschlossen. Patienten, die aus anderen Gründen (nicht kardiovaskulär bedingt) gestorben sind, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum Zeitpunkt, an dem diese zuletzt lebend beobachtet wurden, zensiert. Im Rahmen des Bewertungsverfahrens durch das EAC wurde ein Ereignis als kardiovaskulär klassifiziert, falls es einen Hinweis auf eine kardiovaskuläre Ursache gab, auch wenn die Informationen mehrdeutig waren (18). In der im Dossier vorgelegten Analyse wurden Patienten, die aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz- und Lebertransplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, als Todesfall gezählt. Dabei war der Anteil der Patienten, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses während der Studie verstarben, im Tafamidis-Arm geringer als im Placebo-Arm (25,6 % gegenüber 35,6 %), es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (14). Für die vorliegende Stellungnahme wurden zwei weitere Analysen der kardiovaskulären Mortalität durchgeführt. Zum einen und wie in	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Bewertung angefordert, wurden ausschließlich kardiovaskuläre Todesfälle als Ergebnis gewertet. Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, gingen hier nicht als Todesfall in die Analyse ein, sondern wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,40; 0,92]; p = 0,0194). Zum anderen wurde, analog zur Gesamtmortalität, weiterhin eine Analyse durchgeführt, in der sämtliche in der Studie auftretenden kardiovaskulären Todesfälle berücksichtigt und Patienten mit einer Transplantation oder Erhalt einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,43; 0,96]; p = 0,0290) (17). Zugehörige Kaplan-Meier-Plots sind im Anhang zu finden. In Tabelle 3 sind alle Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität, die im Dossier sowie der vorliegenden Stellungnahme berichtet werden, zusammengefasst. Tabelle 3: Ergebnisse für kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

	Tafamidis (N = 176)		**Placebo (N = 177)**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	
Kardiovaskuläre Mortalität (Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, werden als Todesfall gezählt)					
ITT-Population	45/176 (25,6)	NA [NA; NA]	63/177 (35,6)	NA [NA; NA]	0,69 [0,47; 1,01]; 0,0579
Kardiovaskuläre Mortalität (ausschließlich kardiovaskuläre Todesfälle sind Ereignisse; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, gingen hier nicht als Todesfall in die Analyse ein, sondern wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.)					
ITT-Population	37/176 (21,0)	NA [NA; NA]	59/177 (33,3)	NA [NA; NA]	0,61 [0,40; 0,92]; 0,0194
Kardiovaskuläre Mortalität (ausschließlich kardiovaskuläre Todesfälle sind Ereignisse; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, wurden nicht zensiert.)					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

ITT-Population	40/176 (22,7)	NA [NA; NA]	59/177 (33,3)	NA [NA; NA]	0,64 [0,43; 0,96]; 0,0290

Quellen: (14, 17)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; TTR: Transthyretin

Vorgeschlagene Änderung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität liegen, analog zum Endpunkt Gesamtmortalität, auch Analysen vor, in die Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, nicht als Todesfall eingingen, sondern entweder zensiert oder über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37 Zeile 30-31 S. 67 Zeile 12-15	**9a) Endpunkt Hospitalisierung: Erläuterung zur Zeitadjustierung in den mittels Poisson-Regression adjustierten Raten** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Unklar ist weiterhin, warum die Behandlungsdauer statt der Beobachtungsdauer mit in das Modell zur statistischen Analyse einging."* *„In das Modell der Poisson-Regression geht neben den Stratifizierungsvariablen auch die Behandlungsdauer ein, die zwischen den Behandlungsarmen aber vergleichbar ist. Weshalb die Behandlungsdauer überhaupt in das Modell eingeht und nicht etwa die Beobachtungsdauer ist unklar. Eine klärende Beschreibung dieser Daten ist wünschenswert."* **Anmerkung:** Die mittels Poisson-Regression adjustierten Raten der Hospitalisierung in der Studie ATTR-ACT wurden nach Beobachtungsdauer und nicht nach Behandlungsdauer adjustiert. Als Cut-off ging der Tag des Studienabbruchs und nicht der letzte Tag der Behandlung in die Analyse ein. Es handelt sich im statistischen Analyseplan (SAP) bzw. Studienbericht und auch in Modul 4 des Dossiers um einen Tippfehler.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. *Hospitalisierungen* In der Studie ATTR-ACT waren Hospitalisierungen definiert als jegliche nicht-elektive Aufnahme in eine Akutklinik zur medizinischen Behandlung, die zu einem stationären Aufenthalt von mindestens 24 Stunden oder über Nacht führten. Die Anzahl der Hospitalisierungen sowie die Ursache wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studienvisite erhoben. In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Für die Analyse der Häufigkeit wurde die jährliche Rate jeglicher Hospitalisierung aus der jeweiligen Anzahl der Hospitalisierungen pro Patient und der Jahre unter Beobachtung errechnet. Aus den (mittels Poisson-Regression) adjustierten Raten resultierte ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis zugunsten von Tafamidis, bei der Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen. Fehlende Werte wurden in den primären Analysen nicht ersetzt. Interaktionstests ergaben für die Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Es gibt für den Endpunkt Hospitalisierung keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte und das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.	NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III). In der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis. Dieser Effekt kehrte sich in der Subgruppe NYHA-Klasse III zuungunsten von Tafamids um; der Nachteil ist jedoch statistisch nicht signifikant. In der Gesamtschau resultiert bei den Hospitalisierungen zu Monat 30 für Tafamidis ein statistisch signifikanter Vorteil, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. Patienten mit NYHA-Stadium III profitieren im Endpunkt Hospitalisierungen nicht. Wie auch schon von der EMA[4] sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.
	9b) Endpunkt Hospitalisierung: Erläuterung und Analyse zur Abweichung der adjustierten Raten von den jährlichen Raten **Kritikpunkt des G-BA:** *„Für die Analyse der Häufigkeit wurde die jährliche Rate jeglicher Hospitalisierungen bzw. kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 9a)

[4] EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37 Zeile 28-30 S. 67 Zeile 8-12	*aus der jeweiligen Anzahl der Hospitalisierungen pro Person und der Jahre unter Beobachtung errechnet. Die jährliche Rate und die adjustierte Rate weichen dabei stark voneinander ab."* *„Das Ratenverhältnis, basierend auf den mittels Poisson-Regression ermittelten Raten, war letztendlich in beiden Analysen statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (0,82; 95%-KI: [0,71; 0,95]; p = 0,0089 und 0,70; 95%-KI: [0,57; 0,85]; p = 0,0005). Allerdings ist fraglich, weshalb die adjustierten Raten so stark von den jährlichen Raten abweichen."* **Anmerkung:** Die im Dossier dargestellten jährlichen Hospitalisierungsraten wurden berechnet, indem zunächst die jährliche Rate für jeden Patienten berechnet ([Anzahl der Hospitalisierungen]/[Patientenjahre unter Beobachtung]) und anschließend über alle Patienten je Behandlungsgruppe der Mittelwert gebildet wurde. Dieses Vorgehen führt dazu, dass manche Patienten, insbesondere jene mit kurzen Beobachtungszeiten, mit einer vergleichsweise überhöhten Zahl an Hospitalisierungen pro Jahr in die Rechnung eingehen und der Mittelwert der jährlichen Rate so verzerrt wird. Alternativ kann ein Mittelwert an jährlichen Hospitalisierungen berechnet werden, indem für jede Behandlungsgruppe die Summe	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>aller Hospitalisierungen über alle Patienten durch die Summe der Beobachtungszeit über alle Patienten geteilt wird. Die Ergebnisse für die auf diese Weise berechneten jährlichen Hospitalisierungsraten sind zusammen mit den adjustierten Raten in Tabelle 4 dargestellt und zeigen eine Übereinstimmung mit den adjustierten Raten. Diese Übereinstimmung lässt darauf schließen, dass die Adjustierung der Hospitalisierungsraten in den einzelnen Armen kaum einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. (17).

Tabelle 4: Ergebnisse zu Hospitalisierung in der Studie ATTR-ACT mit neu berechneten jährlichen Raten
<table>
<tr><th colspan="3">Tafamidis (N = 176)</th><th colspan="3">Placebo (N = 177)</th></tr>
<tr><th>n[a]/N (%)</th><th>Jährliche Rate[b] MW</th><th>Rate [95 %-KI][c]</th><th>n[a]/N (%)</th><th>Jährliche Rate[b] MW</th><th>Rate [95 %-KI][c]</th></tr>
<tr><td colspan="6">Hospitalisierung</td></tr>
<tr><td>125/176 (71,0)</td><td>0,9563</td><td>0,9557 [0,8578; 1,0647]</td><td>136/177 (76,8)</td><td>1,1572</td><td>1,1635 [1,0524; 1,2863]</td></tr>
<tr><td colspan="6">a: Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b: Die jährliche Rate wurde berechnet als (Summe der Anzahl an Hospitalisierungen)/(Summe der Patientenjahre unter Beobachtung). c: Die Rate mit dem zugehörigem 95 %-KI sowie das Ratenverhältnis wurden mithilfe einer Poisson-Regression adjustiert nach der Beobachtungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen, die Interaktion Behandlung*TTR-Genotyp, die Interaktion Behandlung*NYHA-Klassifikation als Kovariablen analysiert. KI: Konfidenzinterval; MW: Mittelwert **Vorgeschlagene Änderung:** Es gibt für den Endpunkt Hospitalisierung keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte und das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.	
S. 20	**9c) Endpunkt Hospitalisierung: Erläuterung zu regionalen Unterschieden bei der Anzahl der Hospitalisierungen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Eine Stratifikation der Randomisierung nach Ländern oder Zentren war nicht vorgesehen.*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 9a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 18-23 S. 67 Zeile 26-29	*Zudem finden sich keine Informationen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext."* *„Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei der Studie ATTR-ACT um eine internationale, multizentrische Studie mit nur 2 Studienzentren in Deutschland handelt. Informationen dazu, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können, konnten nicht identifiziert werden."* **Anmerkung:** Hinsichtlich Hospitalisierungsraten in der Studie ATTR-ACT ist zu erwarten, dass es zu regionalen Unterschieden kommt, selbst zwischen den Zentren innerhalb Deutschlands. Dies kann unter Umständen Auswirkungen auf die Varianz der Ergebnisse zu den Hospitalisierungsraten haben und das Konfidenzintervall um die Effektschätzer vergrößern. Jedoch handelte es sich bei der ATTR-ACT um eine randomisierte und verblindete Studie. Da die Studienmedikation auch für die behandelnden Ärzte verblindet war, wurden die Patienten in den beiden Studienarmen innerhalb der einzelnen Zentren und Regionen gleich behandelt. Somit sind etwaige regionale Unterschiede in beiden Studienarmen gleich und der Effektschätzer für den Vergleich der beiden Studienarme bleibt so unverzerrt. Entsprechend ist, wie auch beim Endpunkt	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kardiovaskuläre Hospitalisierung (p= 0,0832), für die Gesamt-hospitalisierung der p-Wert für den Interaktionstest hinsichtlich Region nicht statistisch relevant (p = 0,2333) (17). **Vorgeschlagene Änderung:** Die Rate der Hospitalisierung, wie sie in der Studie ATTR-ACT erhoben wurde, stellt einen validen Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patienten mit ATTR-CM dar. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ist als „niedrig“ einzustufen.	
S. 20 Zeile 10-15	**9d) Endpunkt Hospitalisierung: Erläuterung zur Operationalisierung der Hospitalisierungsraten** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Operationalisierung des Endpunktes ist nicht vollständig nachvollziehbar. Neben den jährlichen Raten präsentiert der Hersteller eine adjustierte Rate. Aus den Studienunterlagen und den Ausführungen in Modul 4 geht nicht eindeutig hervor, ob sich die Raten auf alle Personen eines Studienarms beziehen oder lediglich Personen mit mindestens einer Hospitalisierung im Studienverlauf. Der Bezug auf alle, sich im Studienarm befindlichen Personen wird jedoch angenommen.“*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 9a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 66 Zeile 38 bis S. 67 Zeile 2	*„Weiterhin bestehen Unklarheiten bei der Analyse des Endpunkts. So werden neben den jährlichen Raten auch adjustierte Raten präsentiert. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Raten auf alle im Studienarm befindlichen Personen beziehen und nicht ausschließlich auf alle Personen des jeweiligen Studienarms mit mindestens einer Hospitalisierung. Den Ausführungen in den Studienunterlagen und in Modul 4 ist diese Information jedoch nicht eindeutig zu entnehmen.“* **Anmerkung:** Die im Dossier dargestellten, mittels einer Poisson-Regression adjustierten Raten der Hospitalisierungen beziehen sich auf alle Patienten im jeweiligen Studienarm. **Vorgeschlagene Änderung:** Es bestehen keine Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	10) Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierung/ kardiovaskuläre Mortalität: Erläuterung zu Änderungen in der EAC-Charta **Kritikpunkt des G-BA:**	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 9a)
S. 17 Zeile 18-24	*„Es existieren insgesamt 5 Versionen der EAC-Charter (Inkrafttreten der Versionen zwischen 25.11.2013 und 27.09.2016), in denen definiert ist, welche Ereignisse als kardiovaskulär bedingte Todesfälle angesehen werden. In den verschiedenen Versionen wurden teilweise andere Ereignisse als kardiovaskulär angesehen, teilweise änderte sich die Definition der einzelnen Ereignisse. Der Einfluss dieser Änderungen auf die Anzahl an kardiovaskulär bedingten Todesfällen kann nicht abschließend beurteilt werden.“*	
S. 20 Zeile 27-33	*„Es existieren insgesamt 5 Versionen der EAC-Charter (Inkrafttreten der Versionen zwischen 25.11.2013 und 27.09.2016), in denen definiert ist, welche Ereignisse als kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen angesehen werden. In den verschiedenen Versionen wurden teilweise andere Ereignisse als kardiovaskulär angesehen, teilweise änderte sich die Definition der einzelnen Ereignisse. Der Einfluss dieser Änderungen auf die Anzahl an kardiovaskulär bedingten Todesfällen kann nicht abschließend beurteilt werden.“*	
S. 63	*„Um den kardiovaskulären Bezug bestimmter Ereignisse wie Todesfälle oder Hospitalisierungen zu bestimmen, wurde eigens ein*	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 2-10	*vom pU unabhängiges Endpoint Adjudication Committee (EAC) gegründet, dessen Vorgehen, Verantwortung sowie prädefinierte Entscheidungskriterien in einer Charta und Leitlinien festgeschrieben waren. Von dieser Charta existieren jedoch mehrere Versionen, wobei sich der Inhalt auch während des Studienverlaufs veränderte. So wurden in den verschiedenen Versionen teilweise andere Ereignisse als kardiovaskulär angesehen, teilweise änderte sich auch die Definition der einzelnen Ereignisse. Der Einfluss dieser Änderungen auf die entsprechenden Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität“ und „Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen“ kann nicht abschließend beurteilt werden.“* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT beurteilte ein unabhängiges EAC, ob ein Todesfall oder eine Hospitalisierung kardiovaskulär bedingt war. Entsprechende Definitionen wurden in einer EAC-Charta festgelegt. An dieser Charta wurden, ausgehend von der ersten finalen Version vom 25. November 2013, insgesamt 4 Revisionen vorgenommen (18). Änderungen der Charta, welche die Definition kardiovaskulärer Ereignisse betreffen, und Anmerkungen zu jeder Änderung sind im Folgenden aufgelistet:	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• In Version 2.0 vom 24. September 2014 änderte sich die Definition einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. A. Diese Änderung erfolgte vor Beginn des Beurteilungsprozesses. Die erste Fallbeurteilung einer Hospitalisierung wurde am 08. Januar 2015 an das EAC übermittelt. Somit ist nicht davon auszugehen, dass diese Änderung einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hatte. • In Version 3.0 vom 22. Januar 2016 wurde ein Kapitel zu peripheren vaskulären Erkrankungen als Beurteilungskriterium entfernt. B. Es kann hier davon ausgegangen werden, dass entsprechende Ereignisse in der Folge als andere kardiovaskuläre Ursache gewertet wurden (diese schließen in der finalen Version des EAC sowohl für die Mortalität als auch die Hospitalsierungen periphere vaskuläre Erkrankungen mit ein). Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Änderung einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hatte, da für die Auswertung der Ergebnisse nur von Relevanz war, ob ein Ereignis als kardiovaskulär eingestuft	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde und nicht welche spezifische Ursache der Beurteilung zugrunde lag. • In Version 3.0 vom 22. Januar 2016 änderte sich die Definition eines kardiovaskulär bedingten Todes. C. Hier erfolgte eine Formulierungsänderung hinsichtlich der Kategorie Myokardinfarkt sowie die Entfernung der Kategorien kardiovaskuläre Eingriffe und kardiovaskuläre Blutungen sowie die Entfernung eines Hinweises zu zerebrovaskulären und kardiovaskulären Blutungen. D. Die erste Fallbeurteilung eines Todesfalls wurde am 09. Februar 2016 an das EAC übermittelt. Somit ist nicht davon auszugehen, dass diese Änderung einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hatte. E. Zudem war in der Studie ATTR-ACT der größte Teil der aufgetretenen kardiovaskulären Todesfälle auf Herzinsuffizienz zurückzuführen, gefolgt von plötzlichem Herztod (19). Diese Ursachen blieben von den Änderungen der Charta unberührt.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• In Version 4.0 vom 03. Mai 2016 änderte sich die Definition einer Hospitalisierung aufgrund anderer kardiovaskulärer Ereignisse. F. Das Kriterium Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris wurde entfernt und diese Diagnose stattdessen anderen kardiovaskulären Ereignissen hinzugefügt. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Änderung einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hatte, da für die Auswertung der Ergebnisse nur von Relevanz war, ob ein Ereignis als kardiovaskulär eingestuft wurde und nicht welche spezifische Ursache der Beurteilung zugrunde lag. **Vorgeschlagene Änderung:** <u>Bewertung des Einflusses der Änderungen der EAC auf die kardiovaskuläre Mortalität:</u> Zu den kardiovaskulär bedingten Todesfällen gehören Todesfälle aufgrund von Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und anderer kardiovaskulärer Ursachen (siehe Abschnitt 3.1 der EAC) (18). Die Definition der Ursachen wurden zu keinem Zeitpunkt dahingehen geändert, dass die Änderungen einen Einfluss auf die Beurteilung	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eines Ereignisses als kardiovaskulär oder nichtkardiovaskulär hatten. Somit haben die Änderungen der EAC-Charta keinen nennenswerten Einfluss auf den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität. <u>Bewertung des Einflusses der Änderungen der EAC auf die kardiovaskulären Hospitalisierungen:</u> Nach Beginn des Beurteilungsprozesses wurde die Definition der Hospitalisierungen zu keinem Zeitpunkt dahingehen geändert, dass die Änderungen einen Einfluss auf die Beurteilung eines Ereignisses als kardiovaskulär oder nichtkardiovaskulär hatten. Somit haben die Änderungen der EAC-Charta keinen nennenswerten Einfluss auf den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung.	
S. 37 Zeile 32 S. 67	**11a) Endpunkt 6MWT: Angepasste Analyse der Rücklaufquoten** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zu jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind unklar."* *„Die Rücklaufquoten, bezogen auf alle Personen der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, sind nicht bekannt."* **Anmerkung:**	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. *Gehfähigkeit (6MWT)* Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) erfasst. Der 6MWT wurde zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten bzw. körperlichen Fitness entwickelt. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren, das zu Diagnostik und Verlaufskontrolle bei einer

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>Zeile 39-40</td><td>Die im Dossier angegeben Rücklaufquoten zum 6MWT bezogen sich auf die Patienten, die sich zum angegeben Zeitpunkt noch in der Studie befanden (14). Rücklaufquoten zum 6MWT in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind in Tabelle 5 dargestellt.Tabelle 5: Rücklaufquote für den 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)
<table>
<tr><th>Zeitpunkt</th><th>Tafamidis

Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]</th><th>Placebo

Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]</th></tr>
<tr><td colspan="3">6MWT</td></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>176/176 (100,0)</td><td>177/177 (100,0)</td></tr>
<tr><td>Monat 6</td><td>156/172 (90,7)</td><td>147/171 (86,0)</td></tr>
<tr><td>Monat 12</td><td>144/161 (89,4)</td><td>136/163 (83,4)</td></tr>
<tr><td>Monat 18</td><td>128/150 (85,3)</td><td>111/147 (75,5)</td></tr>
<tr><td>Monat 24</td><td>107/138 (77,5)</td><td>85/124 (68,5)</td></tr>
<tr><td>Monat 30</td><td>101/128 (78,9)</td><td>70/107 (65,4)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Quelle: (17)
a: alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben waren</td></tr>
</table></td><td>Vielzahl von Indikationen zum Einsatz kommt. Die Durchführung des 6MWT erfolgte in der vorliegenden Studie ATTR-ACT standardisiert.

In der Studie ATTR-ACT variierten zu Baseline die Gehstrecken im 6MWT stark zwischen den Patienten. Aufgrund von Limitationen der verwendeten post hoc definierten Relevanzschwellen werden für die Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke herangezogen.

Für die Analyse wurden alle Testpersonen berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung Post-Baseline. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 90 % der mit Tafamidis behandelten Patienten und 86 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein. Zur letzten geplanten Visite zu Monat 30 liegen bezogen auf die ITT-Population lediglich Ergebnisse für 57 % der Tafamidis-Gruppe und 40 % der Kontrollgruppe vor. Die Rücklaufquoten bezogen auf alle Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, liegen zu Monat 30 bei 79 % in der Tafamidis-Gruppe und 65 % der Kontrollgruppe; zu Monat 18 war die Rücklaufquote bei 88 % unter Tafamidis bzw. bei 84 % unter Placebo. Für die Nutzenbewertung wird für den 6MWT aufgrund der nach Monat 18 auf unter 70 % fallenden Rücklaufquoten primär die Analyse der</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6MWT: 6-Minuten-Gehtest Es zeigt sich, dass die Rücklaufquoten für den 6MWT entsprechend gemäß der Spruchpraxis des G-BA den Anforderungen zu nahezu jedem Zeitpunkt höher als 70 % waren. Der Unterschied der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen lag immer unter 15 %. Im Placebo-Arm lagen die Rücklaufquoten zu Monat 24 und Monat 30 knapp unter 70 %. Da zu Monat 18 noch in beiden Studienarmen die Rücklaufquoten über 70 % lagen, wurde eine Sensitivitätsanalyse der mittleren Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 18 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Auch zu diesem Zeitpunkt war der Behandlungsunterschied zwischen Tafamidis (adjustierte Veränderung: Mittelwert (MW) [Standardfehler (SE)]: -39,02 [6,74]) und Placebo (adjustierte Veränderung: MW [SE]: -84,07 [8,49]) statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz [MWD] [95 %-KI]: 45,04 [27,30; 62,79]; p < 0,0001). Der Behandlungsunterschied war zudem klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: 0,54 [0,28; 0,80]) (17).	mittleren Veränderung der Gehstrecke zu Monat 18 herangezogen, während die Analysen zu Monat 30 supportiv berücksichtigt werden. Zu Monat 18 verschlechterten sich die Patienten in der Interventionsgruppe während der Studie im Mittel um 39 m und damit weniger stark als Patienten aus der Kontrollgruppe mit einer Abnahme der Gehstrecke um 84 m. Für die mittlere Veränderung der Gehstrecke ggü. Baseline liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis vor (LS-MWD: 45,04 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Für die ergänzend berücksichtigte mittlere Veränderung der Gehstrecke von Baseline zu Monat 30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 18 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Dieser Vorteil bestätigt sich durch die supportiv herangezogenen Analysen zu Monat 30.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 6: Ergebnisse der mittlere Veränderung des 6MWT von Baseline bis Monat 18 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)
<table>
<tr><th></th><th>Tafamidis
Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)</th><th>Placebo
Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)</th><th>Tafamidis vs. Placebo
MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]</th></tr>
<tr><td colspan="4">Mittlere Veränderung des 6MWT</td></tr>
<tr><td>ITT-Population</td><td>-39,02 [6,74]</td><td>-84,07 [8,49]</td><td>45,04 [27,30; 62,79]; p < 0,0001
Hedges’ g: 0,54 [0,28; 0,80]</td></tr>
<tr><td colspan="4">Quelle: (17)
a: Die adjustierte Veränderung und die MWD mit 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe eines MMRM mit Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und der Patient innerhalb des Zentrums als zufällige Effekte analysiert.
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE Standardfehler; TTR: Transthyretin</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin wird die Robustheit der Ergebnisse zur mittleren Veränderung im 6MWT zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline wird durch Sensitivitätsanalysen mit Pattern-Mixture-Modellen gezeigt (siehe 11b) Endpunkt 6MWT: Unterstützung der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen). **Vorgeschlagene Änderung:** Die Rücklaufquoten des 6MWT sind zu Monat 24 und Monat 30 im Placebo-Arm knapp unter 70 %. Jedoch wird die Robustheit der Ergebnisse zur mittleren Veränderung im 6MWT zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline durch diverse Sensitivitätsanalysen gezeigt. Somit kann für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT das Verzerrungspotenzial als „niedrig" eingestuft werden.	
S. 68 Zeile 2-4	**11b) Endpunkt 6MWT: Unterstützung der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„In beiden Studienarmen hat ein relevanter Anteil an Personen die Studie abgebrochen. Unklar ist, ob das Fehlen der Daten zufällig ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden."*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 11a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Im Dossier wurde neben Responderanalysen zum 6MWT auch die mittlere Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 30 supportiv dargestellt. Diese wurde vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo (MWD [95 %-KI]: 75,77 m [55,99; 95,55]; p < 0,0001) (14). Um die Robustheit dieser Analyse bezüglich der fehlenden Werte zu überprüfen, wurden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen basierend auf Pattern-Mixture-Modellen durchgeführt (13). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. In der Pattern-Mixture-Analyse wird kein zufälliges Fehlen von Werten angenommen, sondern zwischen Patienten mit verschiedenen Mustern fehlender Werte, sog. „Patterns“, unterschieden (20). In den zwei durchgeführten Analysen wurden zwei Operationalisierungen mit jeweils zwei „Patterns“, basierend auf Drop-out-Status oder den sonstigen fehlenden Werten, definiert: • Pattern-Mixture-Analyse 1: Alle Patienten, die zum Zeitpunkt Monat 30 einen Wert haben gegenüber allen Patienten, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 30 haben • Pattern-Mixture-Analyse 2: Alle Patienten, die zum Zeitpunkt Monat 15 oder später einen Wert haben gegenüber allen Patienten, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 15 oder später haben	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Datensatz wird eine ja/nein-Variable ins Modell eingefügt die anzeigt, ob die Patienten Werte von Studienbeginn bis einschließlich Monat 15/30 haben. Die statistische Analyse erfolgte ähnlich wie die maßgebliche Analyse mittels MMRM. Zusätzlich wurde als fester Effekt die Interaktion Pattern*Behandlung betrachtet, während die anderen Faktoren unverändert blieben. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der maßgeblichen Analyse der mittleren Veränderung im 6MWT, da sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis zeigte (MWD [95 %-KI]: 61,31 [36,00; 86,62]; p < 0,0001 und 63,36 [29,25; 97,47]; p = 0,0003). Für beide Analysen liegt zudem das Hedges' g über der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g [95 %-KI]: 0,76 [0,45; 1,08] und 0,51 [0,27; 0,75]) (17). Die Ergebnisse zur mittleren Veränderung im 6MWT sind somit bei allen drei Analysen von klinischer Relevanz. Tabelle 7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die mittlere Veränderung des 6MWT von Baseline bis Monat 30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

	Tafamidis	**Placebo**	**Tafamidis vs. Placebo**
	Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)	**Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)**	**MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]**
Mittlere Veränderung des 6MWT (Pattern–Mixture-Modell 1)			
ITT-Population	-64,40 (8,51)	-125,91 (8,56)	61,31 [36,00; 86,62]; < 0,0001 Hedges' g: 0,76 [0,45; 1,08]
Mittlere Veränderung des 6MWT (Pattern-Mixture-Modell 2)			
ITT-Population	-79,60 (8,79)	-143,18 (12,08)	63,36 [29,25; 97,47]; 0,0003 Hedges' g: 0,51 [0,27; 0,75]

Quelle: (17)

a: Die adjustierte Veränderung und die MWD mit 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe eines MMRM mit Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung und Pattern*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und der Patient innerhalb des Zentrums als zufällige Effekte analysiert.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE Standardfehler; TTR: Transthyretin **Vorgeschlagene Änderung:** Die Robustheit der Ergebnisse zur mittleren Veränderung im 6MWT zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline wird durch Sensitivitätsanalysen mit Pattern-Mixture-Modellen gezeigt. Somit kann für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT das Verzerrungspotenzial als „niedrig" eingestuft werden.	
S. 21 Zeile 23-25	**11c) Endpunkt 6MWT: Erläuterung zur Operationalisierung** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Ob die Durchführung des Tests zu einer einheitlichen Tageszeit erfolgte, wie gemäß Vorgaben der ATS zur Reduktion der Variabilität gefordert, ist unklar."* **Anmerkung:**	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 11a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Appendix 4 des Studienprotokolls zur Studie ATTR-ACT ist festgelegt, dass der 6MWT wenn möglich immer zur gleichen Tageszeit durchgeführt werden sollte, um die Variabilität zu minimieren. Dies war auch Gegenstand der Schulung gemäß Standardprotokoll, die für alle Prüfärzte und ihre Mitarbeiter verpflichtend war (13). Des Weiteren verteilen sich eventuelle Abweichungen durch die Randomisierung der Studie gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen. Abweichungen würden daher möglicherweise zu breiteren Konfidenzintervallen führen, aber nicht den Effektschätzer zugunsten oder zuungunsten von Tafamidis verzerren. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine.	
S. 37	**12a) Endpunkt EQ-5D VAS: Angepasste Analyse der Rücklaufquoten** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zu jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind unklar."*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. *EQ-5D-VAS*

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>Zeile 32
S. 68
Zeile 15-16</td><td>„Die Problematik unklarer Rücklaufquoten analog zum Endpunkt 6MWT besteht auch für die EQ-5D-VAS. Allerdings waren die Rückläufe zu allen Zeitpunkten etwas höher.“

Anmerkung:
Die im Dossier angegeben Rücklaufquoten zur EQ-5D VAS bezogen sich auf die Patienten, die sich zum angegeben Zeitpunkt noch in der Studie befanden (14). Rücklaufquoten zur EQ-5D VAS in Bezug auf alle Personen, die zu jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Rücklaufquote für den EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)
<table>
<tr><th>Zeitpunkt</th><th>Tafamidis

Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]</th><th>Placebo

Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]</th></tr>
<tr><td colspan="3">EQ-5D VAS</td></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>173/176 (98,3)</td><td>177/177 (100,0)</td></tr>
</table>
</td><td>Bei der EQ-5D-VAS handelt es sich um ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes, das bereits in verschiedenen Indikationen evaluiert und eingesetzt wurde, darunter auch bei Patienten mit Herzerkrankungen.

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D lagen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt in den Behandlungsarmen oberhalb von 70 %.

Für die Analyse wurden in der Studie ATTR-ACT alle Testpersonen mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung zu Post-Baseline berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 91 % der mit Tafamidis behandelten Patienten und 90 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein. Fehlende Werte wurden in der primären Analyse nicht ersetzt. Für die Nutzenbewertung werden die Analysen der mittleren Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu Monat 30 herangezogen. Responderanalysen zur Auswertung des Endpunktes wurden nicht vorgelegt.

Im Vergleich zu Baseline verschlechterte sich in der ATTR-ACT-Studie der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS zu Monat 30 in der Interventionsgruppe um 2,21 Punkte und in der Kontrollgruppe um 9,96 Punkte. Die Veränderung über den</td></tr>
</table>

Monat 6	161/172 (93,6)	158/171 (92,4)
Monat 12	146/161 (90,7)	145/163 (89,0)
Monat 18	132/150 (88,0)	123/147 (83,7)
Monat 24	120/138 (87,0)	96/124 (77,4)
Monat 30	109/128 (85,2)	84/107 (78,5)

Quelle: (17)

a: alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben waren

Es zeigt sich, dass die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS entsprechend den gemäß der Spruchpraxis des G-BA Anforderungen zu jedem Zeitpunkt höher als 70 % waren. Der Unterschied der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen lag immer deutlich unter 15 %.

Die Robustheit der Ergebnisse zur mittleren Veränderung der EQ-5D VAS zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline wird durch die bereits im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen gezeigt (14).

Vorgeschlagene Änderung:

Es gibt für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte und das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Studienzeitraum mittels ANCOVA (MMRM) betrug im Tafamidis-Arm -3,43 Punkte und in der Placebo-Gruppe -12,92. Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Das Konfidenzintervall des Effekts liegt basierend auf Hedges‘ g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, so dass zu Monat 30 ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo im Gesundheitszustand abgeleitet wird.

Darüber hinaus wurden in zwei Sensitivitätsanalysen fehlende Werte basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzt, die im Ergebnis den Vorteil von Tafamidis zu Monat 30 in der EQ-5D-VAS bekräftigen. In beiden Analysen zeigte sich analog zur Primäranalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis, der zudem bei der Analyse des Pattern-Mixture-Modells 1 nach Hedges‘ g auch als klinisch relevant beurteilt werden kann.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 68 Zeile 17-19	**12b) Endpunkt EQ-5D VAS: Unterstützung der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Auch hier hat in beiden Studienarmen ein relevanter Anteil an Personen die Studie abgebrochen. Unklar ist, ob das Fehlen der Daten zufällig ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden."* **Anmerkung:** Im Dossier wurden Analysen zur mittleren Veränderung des Gesundheitszustands, erhoben mittels der EQ-5D VAS, von Baseline bis Monat 30 vorgelegt. Es zeigte sich in der maßgeblichen Analyse mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MRMM), dass nach 30 Monaten im Tafamidis-Arm kaum eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes vorlag (lediglich um 3,43 Punkte), während sich der Gesundheitszustand bei Patienten im Placebo-Arm um 12,92 Punkte verschlechterte. Dies äußerte sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Tafamidis (MWD [95 %-KI]: 9,49 [6,05; 12,94]; $p < 0,0001$), der zudem klinisch relevant war (Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,94]) (14).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 12a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus wurden zwei präspezifizierte Sensitivitätsanalysen basierend auf Pattern-Mixture-Modellen durchgeführt (13). In der Pattern-Mixture-Analyse wird kein zufälliges Fehlen von Werten angenommen, sondern zwischen Patienten mit verschiedenen Mustern fehlender Werte, sog. „Patterns“, unterschieden (20). In den zwei durchgeführten Analysen wurden zwei Operationalisierungen mit jeweils zwei „Patterns“, basierend auf Drop-out-Status oder den sonstigen fehlenden Werten, definiert: • Pattern-Mixture-Analyse 1: Alle Patienten, die zum Zeitpunkt Monat 30 einen Wert haben gegenüber allen Patienten, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 30 haben • Pattern-Mixture-Analyse 2: Alle Patienten, die zum Zeitpunkt Monat 15 oder später einen Wert haben gegenüber allen Patienten, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 15 oder später haben Im Datensatz wird eine ja/nein-Variable ins Modell eingefügt die anzeigt, ob die Patienten Werte von Studienbeginn bis einschließlich Monat 15/30 haben. Die statistische Analyse erfolgte ähnlich wie die maßgebliche Analyse mittels MMRM. Zusätzlich wurde als fester Effekt die Interaktion Pattern*Behandlung betrachtet, während die anderen Faktoren unverändert blieben. Diese Analysen bestätigten das Ergebnis der maßgeblichen Analyse, da sich auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis zeigte (MWD [95 %-KI]: 7,30 [1,24; 13,36];	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	p = 0,0182 und 14,37 [4,20; 24,55]; p = 0,0056). Nur die Analyse des Pattern-Mixture-Modells 1 zeigte hierbei einen klinisch relevanten Effekt (Hedges' g [95 %-KI]: 0,54 [0,25; 0,84]) (14). **Vorgeschlagene Änderung:** Die Robustheit der Ergebnisse zur mittleren Veränderung der EQ-5D VAS zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline wurde durch Sensitivitätsanalysen mit Pattern-Mixture-Modellen gezeigt. Somit kann für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS das Verzerrungspotenzial als „niedrig" eingestuft werden.	
S. 37 Zeile 32 S. 69 Zeile 25-32	**13a) Endpunkt KCCQ-OSS: Angepasste Analyse der Rücklaufquoten** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zu jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind unklar."* *„Darüber hinaus sind auch die Rücklaufquoten, bezogen auf die Personen der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, un- bekannt. Der pU präsentiert im Dossier ausschließlich Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen der ITT-Population, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befanden. Aus den vorliegen Unterlagen ist lediglich eine Approximation der Rücklaufquoten bezogen auf alle*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. **Lebensqualität** *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* Die Lebensqualität wurde in der Studie ATTR-ACT über den KCCQ erhoben. Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Betrachtet werden die beiden vergangenen Wochen. Das Instrument besteht aus 23 Items, die sich in 6 Domänen

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
noch lebenden Personen der ITT-Population möglich, unter Einbezug der Studienabbrüche aufgrund von Todesfällen. Basierend darauf liegen die Rücklaufquoten an jedem Erhebungszeitpunkt wahrscheinlich bei über 70 %. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.“

Anmerkung:

Die im Dossier angegeben Rücklaufquoten zum KCCQ bezogen sich auf die Patienten, die sich zum angegeben Zeitpunkt noch in der Studie befanden (14). Rücklaufquoten zum KCCQ in Bezug auf alle Personen, die zu jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Rücklaufquote für den KCCQ-OSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)
<table>
<tr><th>Zeitpunkt</th><th>Tafamidis

Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]</th><th>Placebo

Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]</th></tr>
<tr><td colspan="3">KCCQ-OSS</td></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>176/176 (100.0)</td><td>177/177 (100,0)</td></tr>
</table>
</td><td>unterteilen: Körperliche Einschränkungen (6 Items), Symptome bestehend aus Symptomhäufigkeit und -last (7 Items), Symptomstabilität (1 Item), Soziale Beeinträchtigung (4 Items), Selbstwirksamkeit (2 Items) und Lebensqualität (3 Items). Die Antwortoptionen befinden sich auf einer Likert-Skala von 5 bis 7 Punkten, abhängig vom jeweiligen Item. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Die einzelnen Domänen lassen sich über ihren Mittelwert zu zwei aggregierten Gesamtwerten zusammenfassen: einerseits zu dem KCCQ-CSS (Clinical Summary Score), bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen und Symptome, sowie andererseits zu dem KCCQ-OSS (Overall Summary Score): bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen, Symptome, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität. Im Studienprotokoll waren neben der Auswertung des KCCQ-OSS und des KCCQ-CSS auch Auswertungen für die einzelnen Domänen geplant. Der CSS des KCCQ wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die darin enthaltenen Domänen bereits Bestandteil des KCCQ-OSS sind. Die Rücklaufquoten für den KCCQ-OSS lagen in den Behandlungsarmen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt oberhalb von 70%.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Monat 6	161/172 (93,6)	159/171 (93.0)
Monat 12	147/161 (91.3)	145/163 (89,0)
Monat 18	132/150 (88,0)	123/147 (83,7)
Monat 24	120/138 (87,0)	96/124 (77,4)
Monat 30	110/128 (85.9)	84/107 (78,5)

Quelle: (17)
a: alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben waren
KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

Es zeigt sich, dass die Rücklaufquoten für den KCCQ-OSS entsprechend den gemäß der Spruchpraxis des G-BA Anforderungen zu jedem Zeitpunkt höher als 70 % waren. Der Unterschied der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen lag immer deutlich unter 15 %.

Vorgeschlagene Änderung:

Es gibt für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS keine sonstigen, das

Zur Auswertung führte der pharmazeutische Unternehmer *post hoc* Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS durch. 105 Patienten (59,7 %) der Interventionsgruppe verschlechterten sich im Studienverlauf um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS verglichen mit 128 Patienten (72,3 %) der Kontrollgruppe. Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis. In der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte verbesserten sich numerisch mehr Patienten aus dem Tafamidis-Arm, dieser Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant. Neben der Relevanzschwelle von 5 Punkten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer außerdem Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten für die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung im KCCQ-OSS untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen waren für die Zeit bis zur Verschlechterung statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (HR: 0,61; 95%-KI: [0,46; 0,79]; p = 0,0002 und HR: 0,54; 95%-KI: [0,40; 0,72]; p < 0,0001) und nicht statistisch signifikant für die Zeit bis zur Verbesserung (HR: 1,27; 95%-KI: [0,89; 1,80]; p = 0,1895 und HR: 1,23; 95%-KI: [0,82; 1,86]; p = 0,3226). Die Analysen waren somit konsistent zu den Ergebnissen der Relevanzschwelle von 5 Punkten.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte und das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.	Bei den primär eingereichten und in der Nutzenbewertung dargestellten Analysen zeigten sich zumindest für einen Teil der Testpersonen fluktuierende Werte im KCCQ-OSS, so dass diese sowohl als „verbessert“, als auch als „verschlechtert“ in die Analysen eingingen. Um der Frage nach der Relevanz des Responsekriteriums „Zeit bis zur ersten Verbesserung/ Verschlechterung“ zu begegnen, wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Ereigniszeitanalysen zur „dauerhaften Verschlechterung“ vorgelegt. Zur „dauerhaften Verbesserung“ hingegen wurden keine Analysen nachgereicht. In den nachgereichten Ereigniszeitanalysen wurden Responsekriterien gewählt, die die Dauerhaftigkeit der Verschlechterung reflektieren sollten. Das gewählte Kriterium einer Verschlechterung an drei Folgevisiten um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS im Vergleich zu Baseline erscheint im vorliegenden Fall ausreichend zur Erfassung einer relevanten Veränderung der Lebensqualität. Für diese Operationalisierung einer „dauerhaften Verschlechterung“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich – analog zur ersten Verschlechterung – ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis. Unsicherheiten resultieren aus der *post hoc* definierten und nicht begründeten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Operationalisierung des Kriteriums von drei Folgezeitpunkten und den weiterhin unklaren Zensierungsgründen. Hinsichtlich der weiteren *post hoc* definierten Operationalisierung einer „dauerhaften" Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte (nach Verschlechterung keine Verbesserung mehr) bestehen Unklarheiten, auf welche Personen sich die dauerhafte Verschlechterung ohne Verbesserung in eine der Folgevisiten bezieht. Diese Analyse wird nicht berücksichtigt. Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wurde die mittlere Veränderung im KCCQ-OSS zwischen Baseline und Monat 30 ausgewertet. Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen und basierend auf Hedges' g zudem als klinisch relevant einzuordnen. Weder für die Ereigniszeitanalysen, noch für die Auswertung der Veränderung zwischen Baseline und Monat 30 zeigten sich in den Subgruppenanalysen Effektmodifikationen. Insgesamt wird für Tafamidis gegenüber Placebo in der Lebensqualität zu Monat 30 ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil abgeleitet.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37 Zeile 37 S. 70 Zeile 21-23	**13b) Endpunkt KCCQ-OSS: Erläuterung und Analysen zu Anzahl und Gründen für Zensierungen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Anzahl und Gründe für Zensierungen konnten nicht identifiziert werden."* *„Aufgrund unklarer Rücklaufquoten und fehlender Daten etwaiger Zensierungen kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotential als unklar eingestuft wird."* **Anmerkung:** Bei der im Dossier dargestellten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS erfolgte die Zensierung bei der letzten verfügbaren Messung (14). Da es sich hierbei um Analysen handelt, die gemäß Anlage II.6 zum 5. Kapitel der G-BA Verfahrensordnung gefordert werden und extra für das Dossier durchgeführt wurden, liegen keine Informationen zu den Gründen der Zensierung vor; warum ein Patient den Fragebogen zu gegebener Zeit nicht mehr ausgefüllt hat, ist nicht bekannt. Die Anzahl der Zensierungen insgesamt bis zu Monat 30 ergibt sich aus der Anzahl N der Patienten im jeweiligen Studienarm minus der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis. In Tabelle 10	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 13a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

ist die Anzahl der Zensierungen für die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS dargestellt, insgesamt sowie zu den unterschiedlichen Visiten. Angegeben ist die Anzahl der Patienten, die zur jeweiligen Visite das letzte gemessene Ergebnis (den letzten ausgefüllten/auswertbaren Fragebogen) im KCCQ-OSS hatten und zu diesem Zeitpunkt zensiert wurden (17).

Tabelle 10: Anzahl der Zensierungen bei den Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung/ Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS

Visite	Tafamidis (N = 176)		Placebo (N = 177)	
	n/N (%)	Anzahl Zensierungen	n/N (%)	Anzahl Zensierungen
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte				
Anzahl der Zensierungen insgesamt bis zu Monat 30 (N - n)				
	105/176 (59,7)	71	128/177 (72,3)	49
Anzahl der Zensierungen nach Visite[a]				
Tag 1		13		17
Monat 6		5		6
Monat 12		5		5

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Monat 18		3		4
Monat 24		2		1
Monat 30		43		16
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte				
Anzahl der Zensierungen insgesamt bis zu Monat 30 (N - n)				
	76/176 (43,2)	100	61/177 (34,5)	116
Anzahl der Zensierungen nach Visite[a]				
Tag 1		13		16
Monat 6		16		12
Monat 12		9		12
Monat 18		7		19
Monat 24		4		10
Monat 30		51		47

Quelle: (17)

a: Die Anzahl der Zensierungen bezieht sich auf Patienten ohne Ereignis (Verbesserung/ Verschlechterung um ≥ 5 Punkte). Angegeben ist die Anzahl der Patienten, die zur jeweiligen Visite das letzte gemessene Ergebnis im KCCQ-OSS hatten und zu diesem Zeitpunkt zensiert wurden.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire In der Studie ATTR-ACT zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,47; 0,80]; p = 0,0003) (14). Entsprechend ist in dieser Analyse der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Tafamidis-Arm geringer als im Placebo-Arm. Der Großteil der Zensierungen erfolgte im Tafamidis-Arm am Ende der Studie zu Monat 30. Im Placebo-Arm wurde ebenfalls ein großer Teil der Patienten ohne Ereignis zum Ende der Studie zensiert; es beendeten jedoch deutlich weniger Patienten der Placebo-Gruppe die Studie ohne ein Ereignis der Verschlechterung. Zu den übrigen Visiten war die Anzahl der Zensierungen in den beiden Studienarmen vergleichbar. Hinsichtlich einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS hatten im Tafamidis-Arm mehr Patienten als im Placebo-Arm mindestens ein Ereignis. Unter den Patienten ohne Ereignis erfolgte in beiden Studienarmen für einen Großteil der Patienten eine Zensierung am Ende der Studie zu Monat 30. Die Anzahl der Zensierungen zu den unterschiedlichen Visiten war in den beiden Studienarmen vergleichbar.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Um den Einfluss der Zensierungen auf das Ergebnis der Time-to-Event (TTE)-Analysen zu untersuchen, wurden für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS zwei Competing-Risk-Analysen als Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wobei Patienten zu ihrer letzten Messung ein Competing Risk erhielten. Die Ergebnisse der Analysen sind in Tabelle 11 dargestellt und zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tafamidis (17). Dies lässt darauf schließen, dass die Zensierungen bei der TTE-Analyse des KCCQ-OSS wenig Einfluss auf das Ergebnis der Analyse hat. Tabelle 11: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) - Sensitivitätsanalysen	

	Tafamidis		**Placebo**		**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**
	Event/N (%)	**Competing event /N (%)**	**Event/N (%)**	**Competing event /N (%)**	
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte (Wenn die letzte Messung zu Monat 30 war wurde zensiert, alle weiteren Patienten ohne Event erhielten zu ihrer letzten Messung vor Monat 30 ein Competing Risk)					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

ITT-Population	105/176 (59,7)	28 /176 (15,9)	128/177 (72,3)	33/177 (18,6)	0,68 [0,53; 0,88]; 0,0149
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte (siehe oben, zusätzlich wurden aber noch Patienten zensiert, die vor Monat 30 abgebrochen haben)					
ITT-Population	105/176 (59,7)	1/176 (0,6)	128/177 (72,3)	0/177 (0,0)	0,62 [0,48; 0,80] 0,0008

Quelle: (17)

a: Das HR und das 95 %-KI wurden mithilfe einer Cox- Regression adjustiert nach dem Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp analysiert.
b:p-Wert mittels Fine & Gray

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; TTR: Transthyretin

Vorgeschlagene Änderung:

Es gibt für den Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte, zudem bestätigen Competing-Risk-Analysen die Robustheit der Ergebnisse für die

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verschlechterung um ≥ 5 Punkte. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.	
S. 28 Zeile 49 bis S. 29 Zeile 2 S. 69	**13c) Endpunkt KCCQ-OSS: Analysen zur Relevanz fluktuierender Veränderungen** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die kumulierten Ereigniszahlen aus den Studienarmen für Verbesserungen (n = 105 und n = 128) und Verschlechterungen (n = 76 und n = 61) im KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte bei einer Studienpopulation von n = 176 und n = 177 lassen erkennen, dass sich einzelne Personen im Studienverlauf sowohl verbessert als auch verschlechtert haben müssen. Die Veränderungen, die in die Ereigniszeitanalysen als Ereignisse eingehen, scheinen zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen. Auf wie viele Personen dies zutrifft ist nicht bekannt. Es ist fraglich wie relevant solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen für die Patientinnen und Patienten sind“* *„Aus den kumulierten Ereigniszahlen der Studienarme für Verbesserungen (n = 105 und n = 128) und Verschlechterungen (n = 76 und n = 61) im KCCQ-OSS um jeweils mindestens 5 Punkte bei einer ITT-Population von jeweils n = 176 und n = 177 folgt, dass sich einzelne Personen im Studienverlauf sowohl verbessert als auch*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 13a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 43 bis S. 70 Zeile 7	*verschlechtert haben müssen. Veränderungen, die in die Ereigniszeitanalysen als Ereignisse eingehen, scheinen zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen. Auf wie viele Personen dies zutrifft ist nicht bekannt. Da fraglich ist, wie relevant solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen für die Patientinnen und Patienten sind, wurde in der Nutzenbewertung zusätzlich die mittlere Veränderung von Baseline bis Monat 30 dargestellt."* **Anmerkung:** In der Studie ATTR-ACT trat bei der Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung nach 17,81 Monaten eine Verschlechterung um ≥ 5 Punkten im KCCQ-OSS ein, während die Patienten im Placebo-Arm bereits nach 11,99 Monaten diese Verschlechterung zeigten. Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkten im KCCQ-OSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,47; 0,80]; p = 0,0003) (14). Um die Relevanz fluktuierender Veränderungen für die Patienten zu untersuchen, werden in der vorliegenden Stellungnahme zusätzliche Analysen zur dauerhaften Verschlechterung des KCCQ-OSS vorgelegt (Tabelle 12). Die dauerhafte Verschlechterung wurde dabei auf zwei verschiedene Weisen operationalisiert: Zum einen als 3 aufeinanderfolgende Visiten, bei denen sich eine Verschlechterung im Vergleich zum	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Baseline um ≥ 5 Punkte zeigte; zum anderen als Verschlechterung im Vergleich zum Baseline um ≥ 5 Punkte, nach der sich keine Verbesserung mehr zeigte (17).

Tabelle 12: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

	Tafamidis		**Placebo**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	
Maßgebliche Analyse					
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (bei 3 aufeinander folgenden Visiten zeigt sich eine Verschlechterung um ≥ 5 Punkte)					
ITT-Population	35/176 (19,9)	NE [NE; NE]	54/177 (30,5)	NE [NE; NE]	0,50 [0,33; 0,77]; 0,0016
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (nach einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte keine Verbesserung mehr)[b]					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

ITT-Population	83/176 (47,2)	29,9 [24,0; 30,4]	113/177 (63,8)	17,7 [12,1; 23,5]	0,48 [0,36; 0,64]; <0,0001

Quelle: (17)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach dem Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp analysiert.

b: Hatte ein Patient bei seiner letzten Visite als letzten gemessenen Wert eine Verschlechterung um ≥ 5 Punkte, wurde dies hier auch als dauerhafte Verschlechterung gezählt.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; TTR: Transthyretin

Beide Analysen zeigen, dass in der Placebo-Gruppe signifikant mehr Patienten eine dauerhafte Verschlechterung um ≥ 5 Punkte hatten als in der Tafamidis-Gruppe. Auch für eine dauerhafte Verschlechterung um ≥ 6 bzw. ≥ 10 Punkte zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tafamidis (siehe Anhang). Diese Ergebnisse zeigen, dass die fluktuierenden Veränderungen im KCCQ-OSS die Ausnahme sind und keinen relevanten Einfluss auf die im Dossier dargestellten TTE-Analysen haben. Diese Sensitivitätsanalysen unterstreichen die Vorteile zugunsten von Tafamidis hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des KCCQ-OSS zeigen, dass kurzzeitige bzw. fluktuierende Veränderungen im KCCQ-OSS keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der im Dossier dargestellten TTE-Analysen haben.	
S. 27 Zeile 13-16	**13d) Endpunkt KCCQ-OSS: Erläuterung zur Ersetzung fehlender Werte bei der Berechnung der Domänenscores** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Fraglich ist, ob fehlende Werte einzelner Items bei der Berechnung der Domänenscores durch den Mittelwert der beantworteten Items ersetzt wurden, wie es die Originalpublikation vorsieht, oder ob eine andere Imputationsmethode vorgesehen war.“* **Anmerkung:** Die Operationalisierung des KCCQ-OSS in der Studie ATTR-ACT sah vor, dass bei der Berechnung der Scores von Domänen, die aus mehr als einer Frage bestehen, bei fehlenden Werten der Mittelwert der beantworteten Items herangezogen wird (21). Dies entspricht	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 13a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Vorgehen bezüglich fehlender Werte aus der Originalpublikation (22). **Vorgeschlagene Änderung:** Es bestehen keine Unklarheiten hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte bei der Berechnung der Domänenscores des KCCQ.	
S. 37 Zeile 38-41 S. 70 Zeile 42	**14a) Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Darstellung der UE aus Erratum zur Studie ATTR-ACT und weitere Auswertungen mittels RR** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen (30,64 Monate unter Tafamidis und 27,96 Monate unter Placebo im Median) führt der pU Ereigniszeitanalysen durch, die nicht a priori geplant waren. Dies ist nur bedingt nachvollziehbar, da der Unterschied mit 2,68 Monaten weniger als 10 % der medianen Beobachtungsdauer beträgt. Weitere Auswertungen zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse (Relatives Risiko) liegen nicht vor.“* *„Zu beachten ist zudem, dass aufgrund einer fehlerhaften Datenquelle einige UE nicht an das Studienzentrum gemeldet wurden und daher nicht in den Studienbericht einflossen, sondern lediglich in einem Erratum dargestellt wurden; und somit vermutlich*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. **Nebenwirkungen** In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und der Beendigung der Studienteilnahme auftraten (TEAE). Gemäß SAP wurden UE nach MedDRA kodiert. Die Sicherheitspopulation besteht aus 353 Patienten, verteilt auf die Studienarme Tafamidis (N = 176) und Placebo (N = 177); die Sicherheitspopulation entspricht somit der ITT-Population. Die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen war mit 30,6 Monaten unter Tafamidis und 28 Monaten unter Placebo weitestgehend vergleichbar. Der pharmazeutische Unternehmer führte aufgrund dieses Unterschieds von 2,6 Monaten Ereigniszeitanalysen zur Auswertung der UE

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>bis
S. 71
Zeile 4</td><td>auch nicht in die Auswertungen für das Dossier eingingen. Laut Darstellungen des pU handelt es sich nur um einige wenige UE bzw. SUE, ohne Auswirkungen auf die statistische Signifikanz der präsentierten Analysen. Diese Aussage kann jedoch nicht verifiziert werden.“

Anmerkung:

Tabelle 13 zeigt die Gesamtraten der UE, nicht schweren UE, schweren UE, schwerwiegenden UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten sowie UE, die zur Dosisreduktion führten auf Basis des Erratums zur Studie ATTR-CM, wobei sowohl die Ergebnisse der TTE-Analyse als auch das RR dargestellt werden.

Tabelle 13: Ergebnisse für UE (aus dem Erratum) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Tafamidis</th><th colspan="2">Placebo</th><th rowspan="2">HR
[95 %-KI]
p-Wert[a]</th><th rowspan="2">RR
[95 %-KI]
p-Wert[b]</th></tr>
<tr><th></th><th>n/N
(%)</th><th>Median in Monaten
[95 %-KI]</th><th>n/N
(%)</th><th>Median in Monaten
[95 %-KI]</th></tr>
<tr><td colspan="7">UE</td></tr>
</table>
</td><td>durch. Patienten ohne Ereignis wurden 28 Tage nach Behandlungsende oder zum Todeszeitpunkt zensiert, sofern dieser früher eintreten sollte. Im Fall einer Teilnahme an der Extentionsstudie erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase. Dabei geht jeweils die Zeit bis zum ersten aufgetretenen UE in die Analyse ein. Anzahl und Gründe für Zensierungen während der Studie konnten nicht identifiziert werden. Lediglich 113 Patienten (64,2 %) der Tafamidis-Gruppe und 85 Patienten (48,0 %) der Placebo-Gruppe beendeten die Studie ohne Studienabbruch oder ohne vorzeitig zu versterben.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen mit Effektschätzer RR wurden als Sensitivitätsanalyse im Amendment abgebildet und zeigten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede gegenüber den Analysen mit HR als Effektschätzer.

Gesamtraten

98,3 % der Patienten aus der Tafamidis-Gruppe erlitten mindestens ein UE, verglichen mit 98,9 % in der Placebo-Gruppe. Weder bei der Zeit bis zum ersten schweren UE, noch bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Safety-Population	173/176 (98,3)	0,92 [0,59; 1,15]	175/177 (98,9)	0,95 [0,69; 1,22]	0,97 [0,78; 1,19]; 0,7505	0,99 [0,94; 1,04]; 0,6136
Nicht schwere UE						
Safety-Population	171/176 (97,2)	0,94 [0,62; 1,18]	173/177 (97,7)	1,02 [0,76; 1,45]	0,97 [0,79; 1,20]; 0,8042	0,99 [0,96; 1,02] 0,5442
Schwere UE						
Safety-Population	110/176 (62,5)	20,04 [14,72; 24,54]	115/177 (65,0)	19,15 [14,32; 23,23]	0,93 [0,72; 1,21]; 0,5927	0,97 [0,84; 1,13] 0,7162
SUE						
Safety-Population	133/176 (75,6)	12,39 [8,74; 16,49]	140/177 (79,1)	10,64 [8,80; 15,38]	0,92 [0,72; 1,17]; 0,4837	0,96 [0,86; 1,08]; 0,5236
UE, die zum Therapieabbruch führten						

Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten etwas häufiger in der Kontrollgruppe auf, doch auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem zeigten sich in den Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Im Detail traten bezogen auf Systemorganklassen die häufigsten UE in den Bereichen „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 10 % zwischen den Behandlungsgruppen zeigt das Hazard Ratio für die Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis. In den Preferred Terms ergeben sich mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einer der beiden

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Safety-Population	40/ 176 (22,7)	NA [NA; NA]	51/ 177 (28,8)	NA [NA; NA]	0,75 [0,49; 1,13]; 0,1665	0,79 [0,57; 1,11]; 0,1737
UE, die zur Dosisreduktion führten[c]						
Safety-Population	2/ 176 (1,1)	NA [NA; NA]	4/ 177 (2,3)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,75]; 0,4285	0,51 [0,10; 2,73]; 0,4315

Quelle: (17)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines Cox Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert.

b: Das RR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines generalisierten linearen Modell adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert.

c: Insgesamt zwei Patienten im Tafamidis-Arm erhielten aufgrund von den UE Schmerzen im Harnwegsbereich und Kopfschmerz eine Dosisreduktion von 80 mg auf 40 mg.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis

Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 10 % zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Hazard Ratio bei „Dyspnoe“ und „Pleuraerguss“ ebenfalls zugunsten von Tafamidis. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ liegen für die Systemorganklassen und Preferred Terms nicht vor.

Bei den schweren UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen ergab die Analyse mittels Hazard Ratio keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Rund die Hälfte aller Patienten erlitten während der Studie mindestens ein SUE der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“. Bei den SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen ergab die Analyse mittels Hazard Ratio ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Auswertung des Erratums zeigt keine Änderungen bei der Gesamtrate UE, den SUE, den nicht-schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Lediglich bei einem Patienten in der Placebo-Gruppe zeigte sich ein zusätzliches Ereignis hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE. Dieses Ereignis hat keinen Einfluss auf die statistische Signifikanz dieses Endpunkts (17). Das HR als Ergebnis der TTE-Analyse lässt sich wie ein RR interpretieren, auch wenn es rechnerisch nicht identisch ist. Beim HR ist die Zielgröße Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis, beim RR wird die Zeit nicht berücksichtigt und ist ein Verhältnis der Ereignisraten in Behandlungs- und Kontrollgruppe. Ist die Beobachtungszeit zwischen den Gruppen ähnlich, gibt es kaum Unterschiede zwischen HR und RR. Dementsprechend merkt auch der G-BA an, dass ein Vergleich der Raten angesichts der aufgetretenen Ereignisse in den Studienarmen bei geringer Unterschied der medianen Beobachtungsdauer keine grundverschiedenen Ergebnisse erwarten lässt. In der Studie ATTR-ACT bestand zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Beobachtungszeiten von ca. 3 Monaten. Um eine mögliche Relevanz dieses Unterschieds für Patienten mit einer progredienten Erkrankung wie der ATTR-CM zu berücksichtigen, wurden im Dossier als primäre Analysen der UE TTE-Analysen durchgeführt. Die hier nachgereichten Analysen des RR bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Analysen zu UE nach SOC und PT sind im Anhang der Stellungnahme zu finden, es ergeben sich keine bedeutsamen Änderungen zu den Analysen im Modul 4 des Dossiers (14). Weiterhin zeigen sich hinsichtlich der UE auf SOC- und PT-Ebene statistisch signifikante Unterscheide zugunsten von Tafamidis (17). Diese Ergebnisse sind beachtlich, da die Patienten im Vergleichsarm unter Placebo weder einer Wirkung eines Arzneimittels noch einer Nebenwirkung ausgesetzt waren. Sie unterstreichen das sehr gute Wirksamkeitsprofil von Tafamidis und liefern weitere Hinweise auf die Robustheit der im Dossier berichteten Wirksamkeitsergebnisse. **Vorgeschlagene Änderung:** Es liegen weitere Analysen der UE zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse vor. Zudem wurden in den vorliegenden Analysen die Daten aus dem Erratum zur Studie ATTR-ACT berücksichtigt.	
S. 31	**14b) Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Erläuterung zum Ausschluss der PT der SOC „Herzerkrankungen“ zur Berücksichtigung der Progression der Grunderkrankung** **Kritikpunkt des G-BA:** *„Für eine Sensitivitätsanalyse wurden die UE um die Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ bereinigt, um das Fortschreiten der Grunderkrankung von der Analyse*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 14a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 23-31 S. 71 Zeile 29-33	*auszuklammern. Unklar ist, ob dies alle Preferred Terms betrifft, die der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ allgemein zugeordnet sind, oder nur jene mit einer primären Zuordnung zur Systemorganklasse „Herzerkrankungen“. Insgesamt ist fraglich, ob lediglich über das Ausklammern aller Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ ein hinreichender Ausschluss aller mit der Grunderkrankung assoziierten UE gelingen kann. So enthalten auch andere Systemorganklassen solche Preferred Terms, die Bestandteil oder Folge der Grunderkrankung sein könnten.“* *„Für Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung dieser Effekte wurden alle Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ aus den Analysen der Gesamtraten ausgeklammert. Dabei ist unklar, ob dies alle Preferred Terms betrifft, die gemäß MedDRA-Klassifikation der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ zugeordnet sind, oder nur jene mit einer primären Zuordnung zur Systemorganklasse „Herzerkrankungen“.“* **Anmerkung** In der Studie ATTR-ACT zeigte der Vergleich von Tafamidis, einer biologisch aktiven Substanz, mit Placebo als inaktiven Komparator für die Gesamtraten der UE, nicht schweren UE, schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten,	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keinen signifikanten Unterschied. Im Placebo-Arm der Studie waren die Patienten weder einer Wirkung eines Arzneimittels noch einer Nebenwirkung ausgesetzt. Manche UE, die im Placebo-Arm statistisch signifikant häufiger auftraten, sind vermutlich auf die Progression der Grunderkrankung und die Wirksamkeit von Tafamidis zurückzuführen (14). Als Versuch, das Sicherheitsprofil von Tafamidis von der Progression möglichst abzugrenzen, wurde zusätzlich neben der Gesamtrate der UE, die alle UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation berücksichtigt, eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Um die Gesamtrate der UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, darzustellen, wurden alle PT mit primärer Zuordnung zu SOC „Herzerkrankungen“ ausgeschlossen. Allerdings wurde bereits im Dossier ausgeführt, dass systemische TTR-Amyloid-Ablagerungen und Progression in diversen Organklassen zu erwarten sind und somit die Progression der Grunderkrankung in den UE nur schwer abgebildet werden kann. Entsprechend können die Analysen, in denen nur die kardialen Ereignisse ausgeschlossen werden konnten, nur als Versuch der Annäherung an die alleinige Darstellung der Sicherheit ohne die Progression der Grunderkrankung hinsichtlich der Symptome der Kardiomyopathie betrachtet werden (14).	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Es bestehen keine Unklarheiten zur Durchführung der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt UE.	
S. 31 Zeile 12-16	**14c) Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Erläuterung zur SMQ „akutes Nierenversagen“ als UE von besonderem Interesse** **Kritikpunkt des G-BA:** *„In den Studienunterlagen wurde keine Definition von UE von besonderem Interesse identifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers wird das SMQ „Nierenversagen“ als UE von besonderem Interesse bezeichnet. Die Auswahl war nicht präspezifiziert und die Relevanz dieses SMQ ist nicht weiter begründet, weshalb die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht gesondert berücksichtigt werden.“* **Anmerkung** Im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Nutzenbewertung vom 11. April 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-031) führte der G-BA als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität bei der vorliegenden Indikation unter anderem auch Symptome der Niereninsuffizienz und Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Schweregrad auf (23). Da in	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 14a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Studie ATTR-ACT keine entsprechenden Endpunkte erhoben wurden, war es die Intention Pfizers, im Dossier die Symptomatik der Niereninsuffizienz im Rahmen der UE durch Analyse der SMQ „akutes Nierenversagen“ als UE von besonderem Interesse abzubilden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,38; 0,86]; p = 0,0068). Im Tafamidis-Arm war die Anzahl an Patienten mit einem SMQ „akutes Nierenversagen“ geringer als im Placebo-Arm (22,2 % gegenüber 33,9 %) (14). **Vorgeschlagene Änderung:** Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Relevanz des SMQ „akutes Nierenversagen“. Die entsprechenden Ergebnisse sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
S. 31 Zeile 16-20	**14d) Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Erläuterung zum Safety Review Plan** **Kritikpunkt des G-BA:** *„UE von klinischer Bedeutung („events of clinical importance“) sollten laut Studienprotokoll in einem separaten Safety Review Plan definiert werden; gemäß Studienbericht waren dies „Diarrhö“ und „Harnwegsinfektionen“. Der Safety Review Plan konnte in den Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden.“*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 14a)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung Die in der Studie ATTR-ACT spezifizierten UE von klinischer Bedeutung sind Teil einer Gruppe von PT, die für Tafamidis als Target Medical Events (TME) identifiziert wurden und in einem Safety Review Plan aufgelistet wurden (24, 25). Im Rahmen der Studie wurden alle dort aufgeführten TME bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens und ihrer Schwere untersucht. Auf Basis dieser Untersuchung wurden in der Studie Diarrhö und Harnwegsinfektionen als UE von klinischer Bedeutung identifiziert (9). **Vorgeschlagene Änderung:** Die im Safety Review Plan aufgelisteten TME, auf deren Basis die UE von klinischer Bedeutung identifiziert wurden, liegen vor.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e000098.
2. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20.
3. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. Circulation. 2016;133(3):282-90.
4. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2017;135(14):1357-77.
5. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.
6. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. Akt Neurol. 2018;45(08):605-16.
7. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.2.2020 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2011)8519(final) unter besonderen Bedingungen erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Vyndaqel - Tafamidis“. 2020.
8. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report - Vyndaqel (tafamidis). 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 08.05.2020]
9. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report B3461028 (ATTR-ACT): A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM). 2018.
10. Pfizer Inc. Randomization Schedule Request - Protocol B3461028. 2013.
11. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report B3461028 (ATTR-ACT): A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM) - Appendix 16.2.7.4. 2018.
12. Pfizer Inc. Final Clinical Study Protocol (ATTR-ACT): A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM). Protocol Number: B3461028. Final Protocol Amendment 3, 24 May 2016.

13. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan B3461028 (ATTR-ACT): A multicenter, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of daily oral dosing of Tafamidis meglumine (pf-06291826) 20 mg or 80 mg in comparison to placebo in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (ttr-cm). Version 5. 2018.

14. Pfizer Pharma GmbH. Tafamidis (Vyndaqel®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3572/2020-02-21_Modul4A_Tafamidis.pdf. [Zugriff am: 17.06.2020]

15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 3. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-006. 2019.

16. Grogan M, Dispenzieri A, Carlsson M, Stewart M, Schumacher J. A Survival Analysis of Subjects with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy From the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. Journal of Cardiac Failure. 2017;23(8):S41.

17. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studie ATTR-ACT (B3461028), Patientenpopulation P2 (Tafamidis 80 mg). 2020.

18. Pfizer Inc. Endpoint Adjudication Committee Charter v5.0 - Protocol B3461028. 2016.

19. Miller A, Januzzi J, O'Neill BJ, Gundapaneni B, Patterson TA, Sultan MB, et al. Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). American College of Cardiology 69th Scientific Session and Expo 2020.

20. Ratitch B, O'Kelly M, Tosiello R. Missing data in clinical trials: from clinical assumptions to statistical analysis using pattern mixture models. Pharm Stat. 2013;12(6):337-47.

21. Spertus J. The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Scoring Instructions. 2001.

22. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;35(5):1245-55.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-031. Tafamidis zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose. Stand: 06. Juni 2019.

24. Pfizer Inc. B346 - Target Medical Events. 2020.

25. Pfizer Inc. Tafamidis Meglumine (PF-0691826) Clinical Program - Safety Narrative Plan. 2016.

III. Anhang

Inhaltsverzeichnis des Anhangs zur Stellungnahme von Pfizer zu Tafamidis

Ergänzende Analysen zur Mortalität 133
Ergänzende Analysen zur Kardiovaskulären Mortalität 134
Ergänzende Analysen zum KCCQ-OSS 136
Analyse der UE aus Erratum zur Studie ATTR-ACT 142
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (including Errata) 143
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (including Errata) 145
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (including Errata) 147
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event (including Errata) 149
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug (including Errata) 151
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to dose reduction (including Errata) 153
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of SMQ Acute Renal Failure (including Errata) 155
Analysis of Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) 157
Analysis of Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) 165
Analysis of Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) 167
Analysis of Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) 169
Analysis of Adverse Event leading to discontinuation of study drug by SOC, PT 179

§ 1 Ergänzende Analysen zur Mortalität

Tabelle 14: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

	Tafamidis (N = 176)		Placebo (N = 177)		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	
Mortalität (jeglicher Ursache, ohne Berücksichtigung einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung)					
ITT-Population	49/176 (25,6)	NE [NE; NE]	72/177 (35,6)	NE [NE; NE]	0,65 [0,45; 0,93]; 0,0199

Quellen: (17)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; TTR: Transthyretin

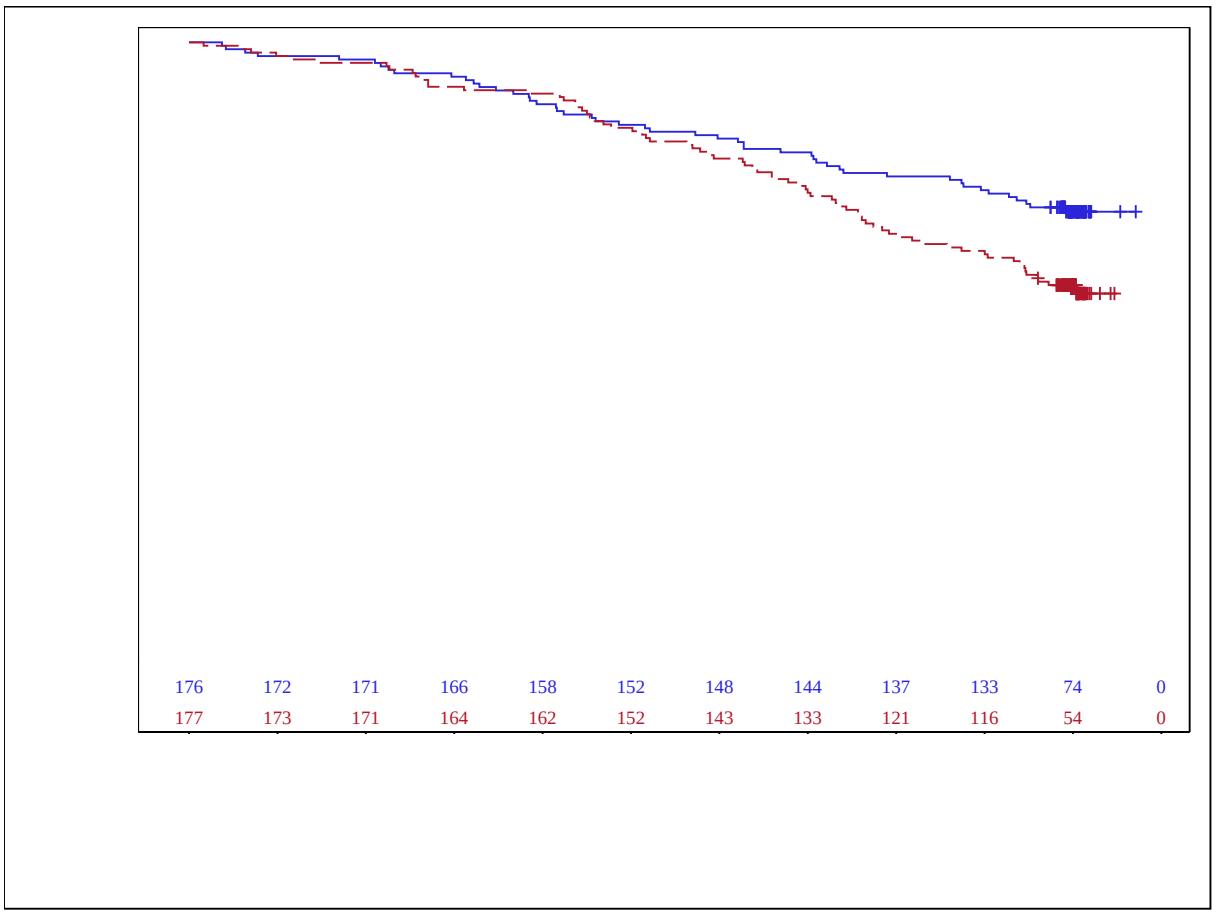

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität (ausschließlich Todesfälle sind Ereignisse; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, wurden nicht zensiert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

§ 2 Ergänzende Analysen zur Kardiovaskulären Mortalität

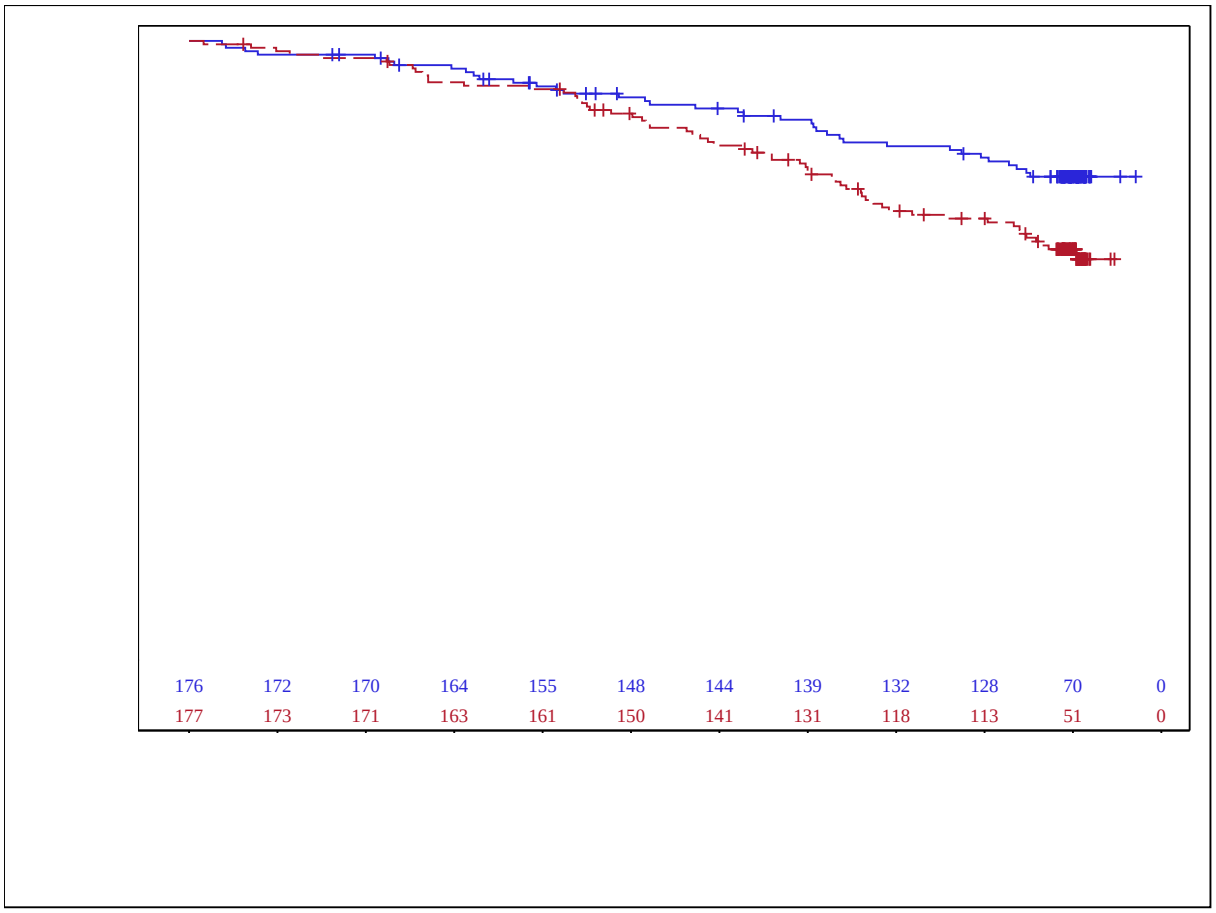

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Kardiovaskuläre Gesamtmortalität (ausschließlich kardiovaskuläre Todesfälle sind Ereignisse; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, gingen hier nicht als Todesfall in die Analyse ein, sondern wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

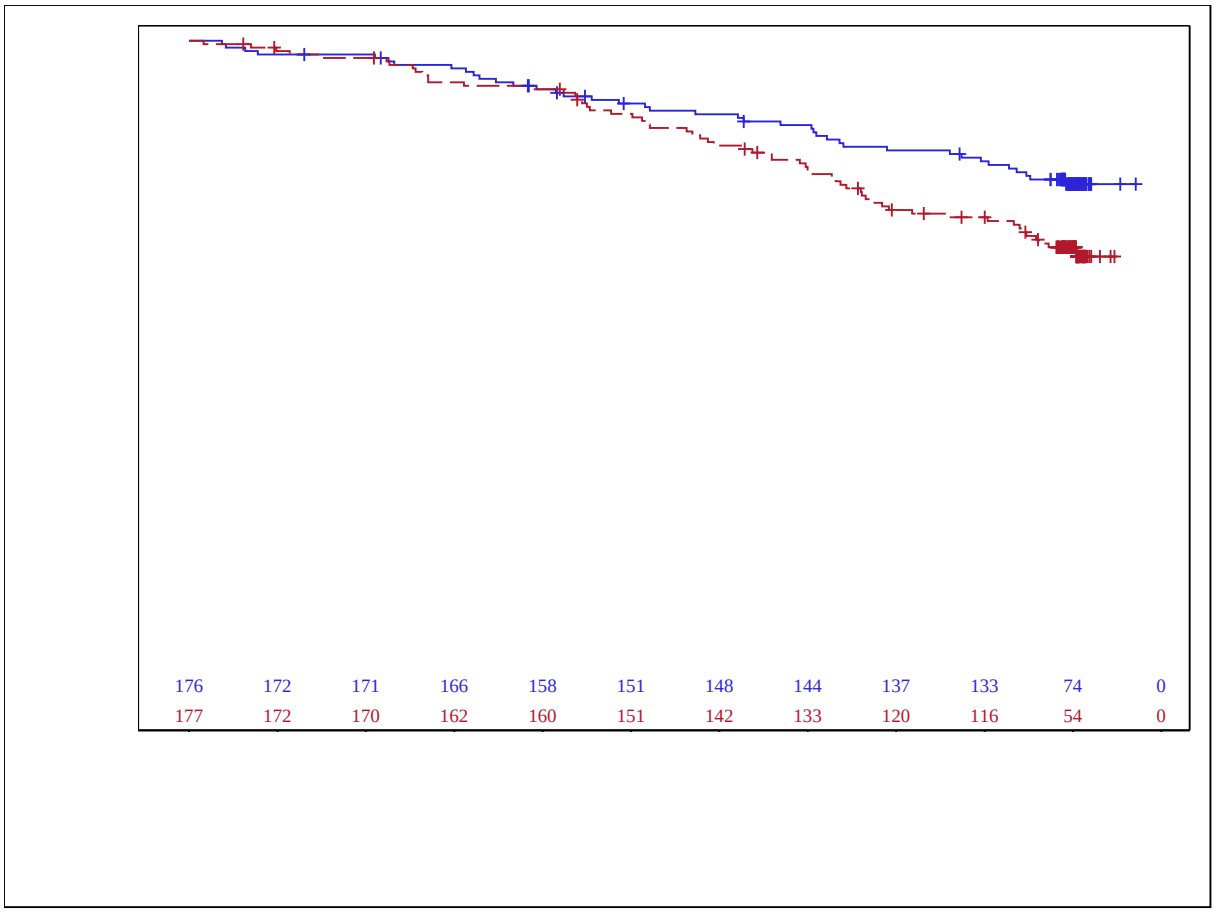

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Kardiovaskuläre Mortalität (ausschließlich kardiovaskuläre Todesfälle sind Ereignisse; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, wurden nicht zensiert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

§ 3 Ergänzende Analysen zum KCCQ-OSS

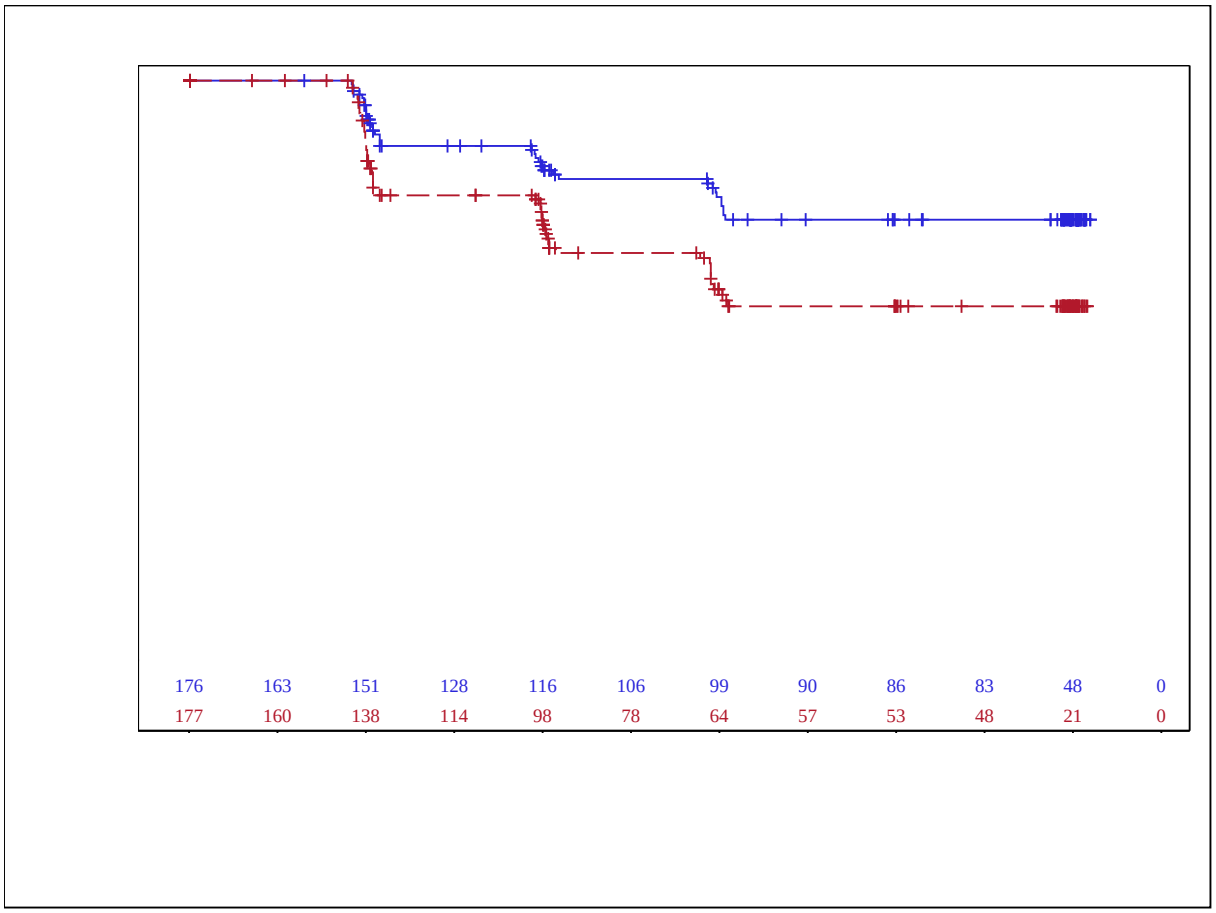

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (bei 3 aufeinander folgenden Visiten zeigt sich eine Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

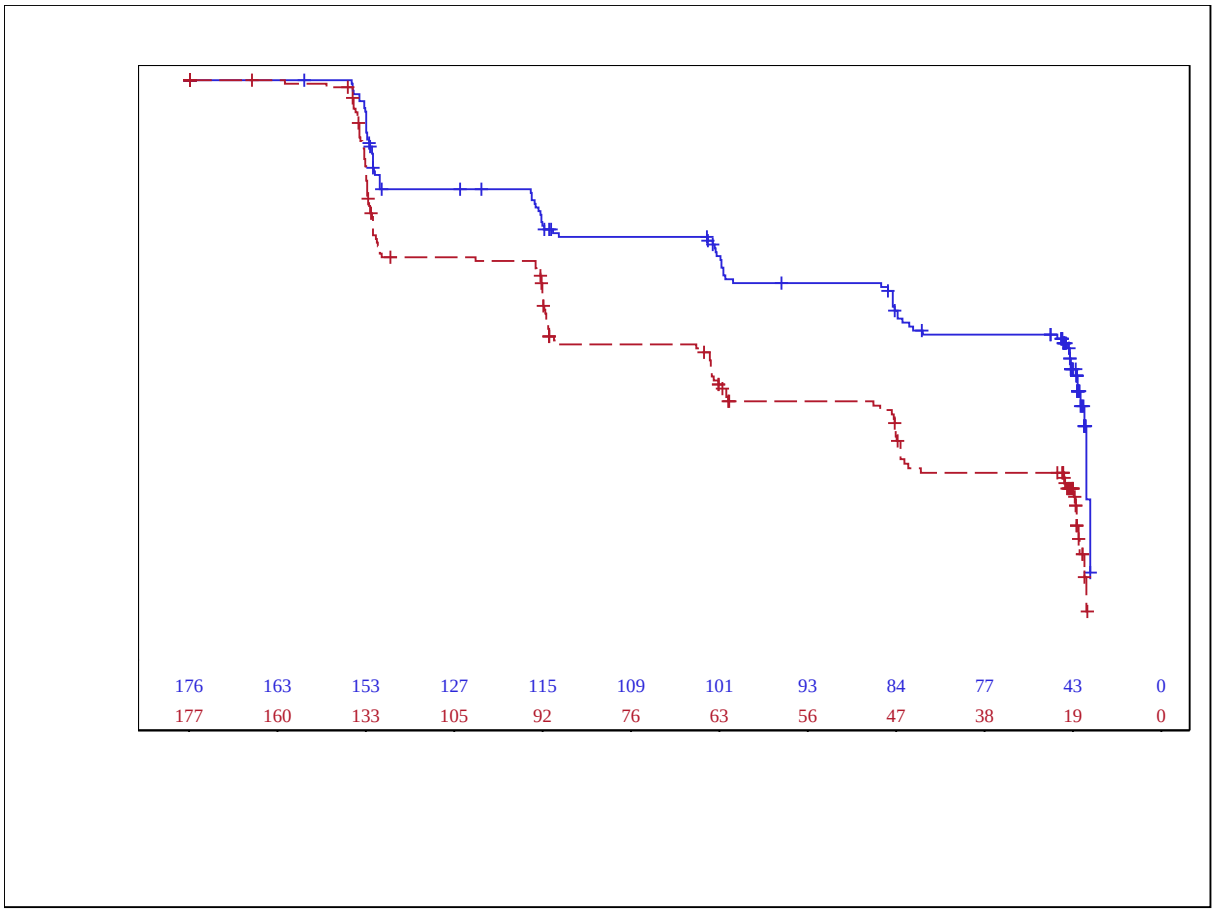

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (nach einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte keine Verbesserung mehr) im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 15: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

	Tafamidis		**Placebo**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (bei 3 aufeinander folgenden Visiten zeigt sich eine Verschlechterung um ≥ 6 Punkte)					
ITT-Population	30/176 (17,0)	NE [NE; NE]	49/177 (27,7)	NE [NE; NE]	0,47 [0,30; 0,74] 0,0012
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (nach einer Verschlechterung um ≥ 6 Punkte keine Verbesserung mehr)[b]					
ITT-Population	79/176 (44,9)	30,2 [24,1; NE]	109/177 (61,6)	17,7 [12,2; 24,0]	0,49 [0,36; 0,65] <0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (bei 3 aufeinander folgenden Visiten zeigt sich eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)					
ITT-Population	18/176 (1,2)	NE [NE; NE]	37/177 (20,9)	NE [NE; NE]	0,39 [0,22; 0,70] 0,0013

	Tafamidis		Placebo		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (nach einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte keine Verbesserung mehr)[b]					
ITT-Population	61/176 (34,7)	30,5 [30,2; 30,6]	87/177 (49,2)	24,2 [23,2 29,7]	0,45 [0,32; 0,63] <0,0001

Quelle: (17)

a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach dem Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp analysiert.

b: Hatte ein Patient bei seiner letzten Visite als letzten gemessenen Wert eine Verschlechterung um ≥ 6 bzw. 10 Punkte, wurde dies hier auch als dauerhafte Verschlechterung gezählt.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; TTR: Transthyretin

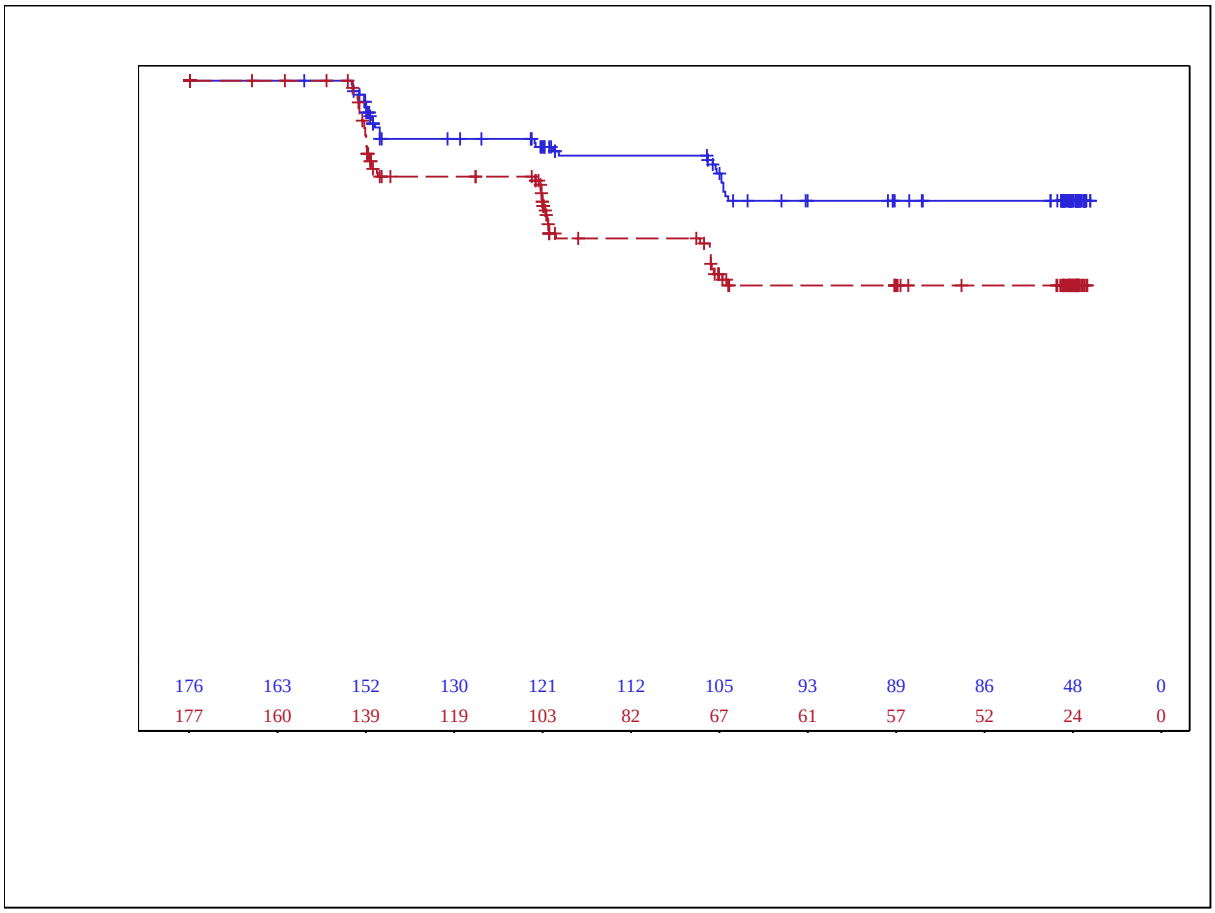

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (bei 3 aufeinander folgenden Visiten zeigt sich eine Verschlechterung um ≥ 6 Punkte) im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

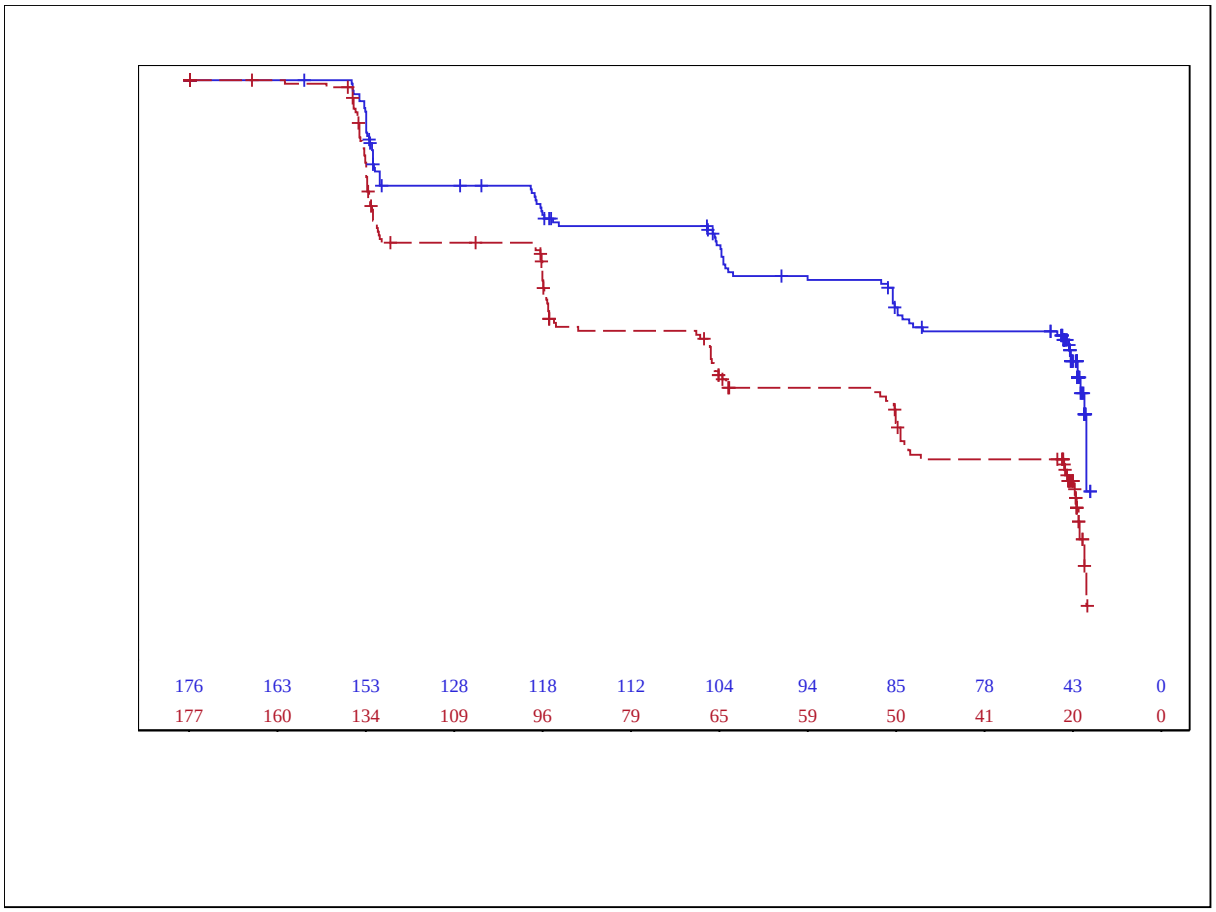

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (nach einer Verschlechterung um ≥ 6 Punkte keine Verbesserung mehr) im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

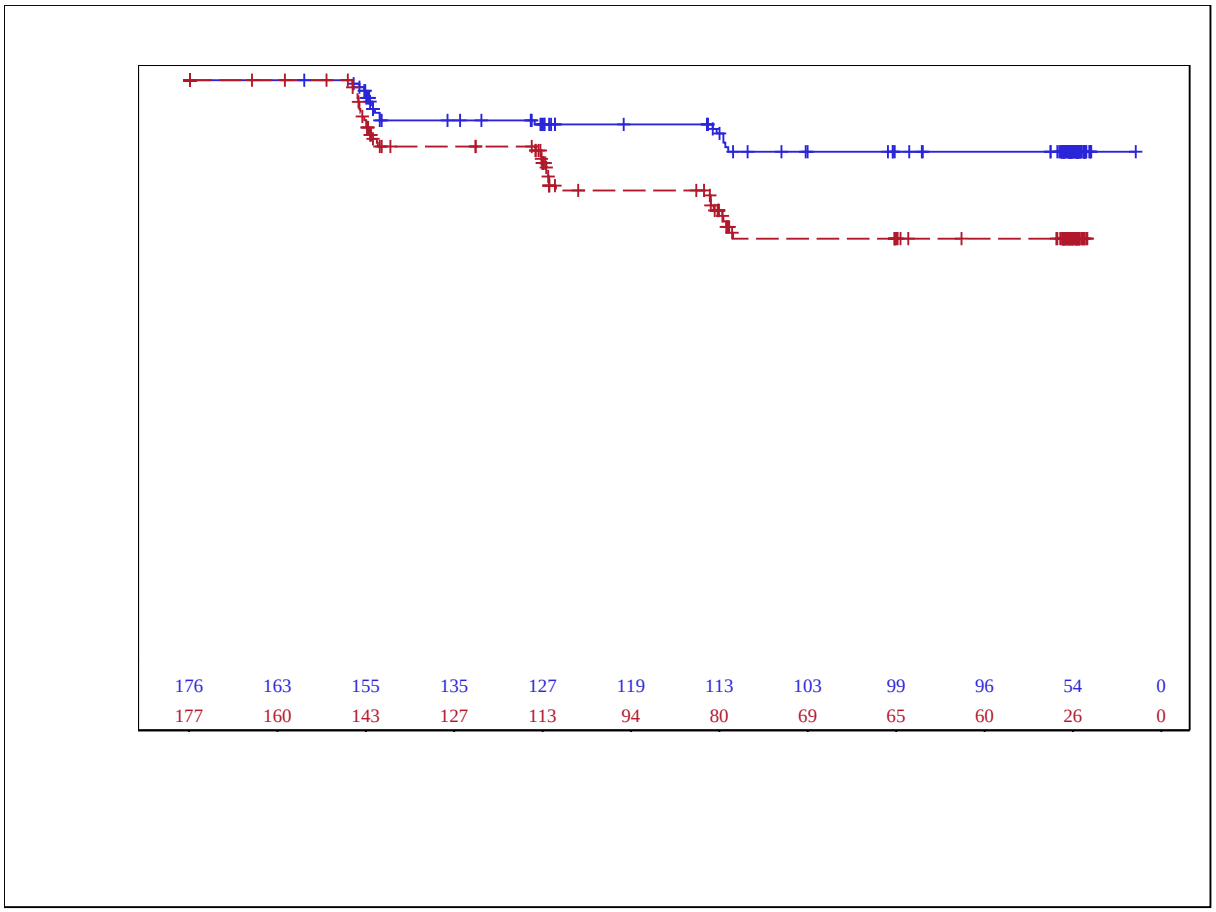

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (bei 3 aufeinander folgenden Visiten zeigt sich eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

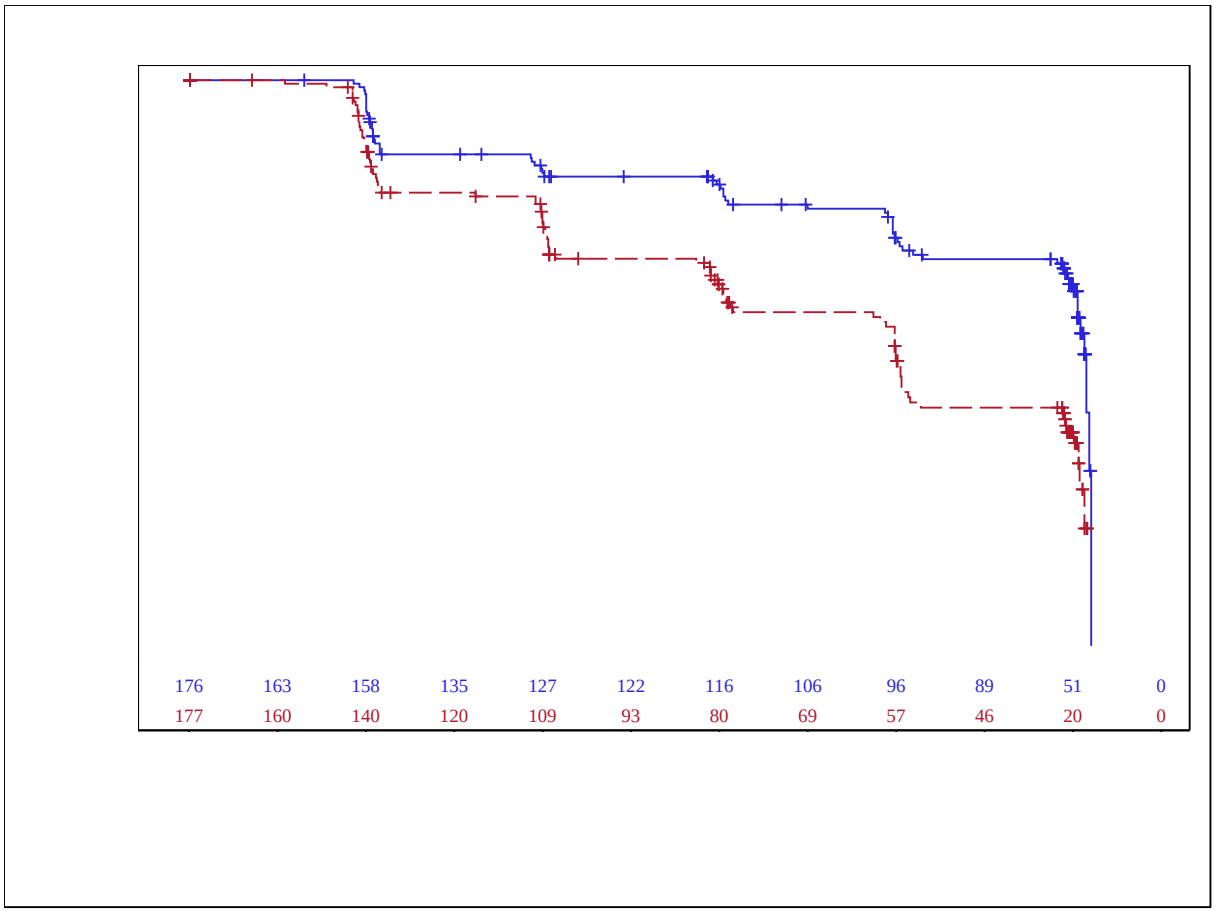

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (nach einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte keine Verbesserung mehr) im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

§ 4 Analyse der UE aus Erratum zur Studie ATTR-ACT

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (including Errata)

Safety Population

	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)		Placebo (N=177)					
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
Overall	173/176 (98.3)	0.92 (0.59, 1.15)	175/177 (98.9)	0.95 (0.69, 1.22)	0.97 (0.78, 1.19)	0.7505	0.99 (0.94, 1.04)	0.6136

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (including Errata)

Safety Population

	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)		Placebo (N=177)					
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
Overall	133/176 (75.6)	12.39 (8.74, 16.49)	140/177 (79.1)	10.64 (8.80, 15.38)	0.92 (0.72, 1.17)	0.4837	0.96 (0.86, 1.08)	0.5236

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (including Errata)

Safety Population

	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)		Placebo (N=177)					
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
Overall	110/176 (62.5)	20.04 (14.72, 24.54)	115/177 (65.0)	19.15 (14.32, 23.23)	0.93 (0.72, 1.21)	0.5927	0.97 (0.84, 1.13)	0.7162

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event (including Errata)

Safety Population

	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)		Placebo (N=177)					
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
Overall	171/176 (97.2)	0.94 (0.62, 1.18)	173/177 (97.7)	1.02 (0.76, 1.45)	0.97 (0.79, 1.20)	0.8042	0.99 (0.96, 1.02)	0.5442

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug (including Errata)

Safety Population

	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)		Placebo (N=177)					
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
Overall	40/176 (22.7)	NE (NE , NE)	51/177 (28.8)	NE (NE , NE)	0.75 (0.49, 1.13)	0.1665	0.79 (0.57, 1.11)	0.1737

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to dose reduction (including Errata)

Safety Population

	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)		Placebo (N=177)					
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
Overall	2/176 (1.1)	NE (NE , NE)	4/177 (2.3)	NE (NE , NE)	0.50 (0.09, 2.75)	0.4285	0.51 (0.10, 2.73)	0.4315

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of SMQ Acute Renal Failure (including Errata)

Safety Population

	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)		Placebo (N=177)					
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
Overall	39/176 (22.2)	NE (NE , NE)	60/177 (33.9)	NE (27.17, NE)	0.57 (0.38, 0.86)	0.0068	0.66 (0.46, 0.93)	0.0174

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Analysis of Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)

Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Placebo (N=177) Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	24/176 (13.6)	NE (NE , NE)	24/177 (13.6)	NE (NE , NE)	0.93 (0.53, 1.64)	0.7953	0.98 (0.58, 1.66)	0.9403
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: Anaemia	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.78 (0.35, 1.74)	0.5409	0.86 (0.40, 1.86)	0.6974
SOC: CARDIAC DISORDERS	125/176 (71.0)	11.76 (10.35, 15.24)	124/177 (70.1)	12.16 (8.61, 15.61)	0.97 (0.75, 1.24)	0.7924	1.03 (0.90, 1.19)	0.6495
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial fibrillation	35/176 (19.9)	NE (NE , NE)	33/177 (18.6)	NE (NE , NE)	0.98 (0.61, 1.57)	0.9226	1.04 (0.68, 1.59)	0.8665
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial flutter	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.59 (0.27, 1.32)	0.2018	0.64 (0.30, 1.39)	0.2622
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure	46/176 (26.1)	NE (NE , NE)	60/177 (33.9)	NE (NE , NE)	0.69 (0.47, 1.01)	0.0566	0.79 (0.57, 1.09)	0.1542
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure acute	24/176 (13.6)	NE (NE , NE)	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)	1.30 (0.70, 2.43)	0.4092	1.40 (0.78, 2.52)	0.2630
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure congestive	22/176 (12.5)	NE (NE , NE)	33/177 (18.6)	NE (NE , NE)	0.63 (0.37, 1.08)	0.0934	0.69 (0.42, 1.13)	0.1390
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Ventricular tachycardia	7/176 (4.0)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.45 (0.18, 1.12)	0.0860	0.52 (0.21, 1.27)	0.1502
SOC: EAR AND LABYRINTH DISORDERS	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	1.33 (0.59, 3.01)	0.4878	1.38 (0.63, 3.02)	0.4218
SOC: ENDOCRINE DISORDERS	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.84 (0.41, 1.70)	0.6219	0.92 (0.47, 1.80)	0.8129
SOC: ENDOCRINE DISORDERS - PT: Hypothyroidism	12/176 (6.8)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	1.08 (0.47, 2.52)	0.8493	1.19 (0.53, 2.67)	0.6795
SOC: EYE DISORDERS	30/176 (17.0)	NE (NE , NE)	23/177 (13.0)	NE (NE , NE)	1.20 (0.69, 2.06)	0.5214	1.26 (0.77, 2.06)	0.3667
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS	90/176 (51.1)	20.14 (15.90, NE)	101/177 (57.1)	15.11 (10.15, 21.22)	0.82 (0.62, 1.10)	0.1818	0.90 (0.74, 1.09)	0.2847
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Abdominal pain	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	1.14 (0.46, 2.81)	0.7751	1.16 (0.48, 2.78)	0.7426
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Constipation	26/176 (14.8)	NE (NE , NE)	30/177 (16.9)	NE (NE , NE)	0.81 (0.48, 1.37)	0.4279	0.86 (0.53, 1.40)	0.5464
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Diarrhoea	22/176 (12.5)	NE (NE , NE)	39/177 (22.0)	NE (NE , NE)	0.53 (0.31, 0.89)	0.0170	0.57 (0.36, 0.93)	0.0234
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Nausea	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	36/177 (20.3)	NE (NE , NE)	0.52 (0.30, 0.90)	0.0191	0.57 (0.34, 0.94)	0.0287
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Vomiting	7/176 (4.0)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.39 (0.16, 0.96)	0.0406	0.45 (0.19, 1.07)	0.0704
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	93/176 (52.8)	20.63 (14.26, 29.27)	103/177 (58.2)	15.51 (11.99, 20.99)	0.84 (0.63, 1.12)	0.2290	0.90 (0.75, 1.09)	0.2762
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Asthenia	18/176 (10.2)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	1.68 (0.79, 3.57)	0.1768	1.72 (0.84, 3.53)	0.1396
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	1.00 (0.43, 2.37)	0.9919	1.08 (0.47, 2.48)	0.8516

CONDITIONS - PT: Chest pain						
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE	29/176 (16.5)	NE (NE , NE)	33/177 (18.6)	NE (NE , NE)	0.79 (0.48, 1.30)	0.3474	0.85 (0.54, 1.34)	0.4912
CONDITIONS - PT: Fatigue								

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Table 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Gait disturbance	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.32 (0.10, 1.01)	0.0527	0.37 (0.12, 1.13)	0.0805
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	20/177 (11.3)	NE (NE , NE)	0.50 (0.24, 1.05)	0.0682	0.54 (0.27, 1.10)	0.0885
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema peripheral	30/176 (17.0)	NE (NE , NE)	31/177 (17.5)	NE (NE , NE)	0.93 (0.56, 1.54)	0.7788	0.95 (0.60, 1.50)	0.8306
SOC: HEPATOBILIARY DISORDERS	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.94 (0.46, 1.93)	0.8725	0.98 (0.50, 1.94)	0.9563
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS	117/176 (66.5)	12.39 (10.48, 15.57)	109/177 (61.6)	18.04 (13.93, 20.90)	1.09 (0.84, 1.41)	0.5365	1.09 (0.94, 1.27)	0.2587
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Bronchitis	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	19/177 (10.7)	NE (NE , NE)	1.04 (0.56, 1.95)	0.8909	1.11 (0.62, 1.99)	0.7190
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Cellulitis	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	0.68 (0.28, 1.67)	0.4035	0.69 (0.29, 1.63)	0.3928
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Nasopharyngitis	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)	0.74 (0.36, 1.51)	0.4094	0.79 (0.40, 1.55)	0.4961
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia	23/176 (13.1)	NE (NE , NE)	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)	1.30 (0.69, 2.44)	0.4123	1.37 (0.76, 2.47)	0.2949
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Sinusitis	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	9.12 (1.16, 71.47)	0.0353	9.70 (1.26, 74.96)	0.0294
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Upper respiratory tract infection	17/176 (9.7)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.99 (0.50, 1.95)	0.9687	1.06 (0.55, 2.01)	0.8706
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Urinary tract infection	16/176 (9.1)	NE (NE , NE)	27/177 (15.3)	NE (NE , NE)	0.54 (0.29, 1.00)	0.0502	0.59 (0.33, 1.05)	0.0729
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	68/176 (38.6)	NE (29.90, NE)	67/177 (37.9)	NE (24.18, NE)	0.95 (0.67, 1.33)	0.7459	1.01 (0.78, 1.31)	0.9399
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Contusion	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	2.23 (0.77, 6.46)	0.1393	2.27 (0.81, 6.37)	0.1208
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Fall	43/176 (24.4)	NE (NE , NE)	42/177 (23.7)	NE (NE , NE)	0.98 (0.64, 1.50)	0.9290	1.03 (0.72, 1.49)	0.8573
SOC: INVESTIGATIONS	75/176 (42.6)	NE (20.63, NE)	85/177 (48.0)	23.95 (20.67, 27.43)	0.84 (0.61, 1.14)	0.2587	0.89 (0.71, 1.11)	0.3003
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Gamma-glutamyltransferase increased	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.76 (0.31, 1.84)	0.5423	0.82 (0.35, 1.93)	0.6538
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight decreased	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	18/177 (10.2)	NE (NE , NE)	0.41 (0.18, 0.94)	0.0354	0.44 (0.20, 0.99)	0.0473
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight increased	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	1.09 (0.49, 2.40)	0.8340	1.11 (0.52, 2.34)	0.7923
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	74/176 (42.0)	NE (26.84, NE)	110/177 (62.1)	19.29 (15.15, 22.44)	0.54 (0.40, 0.72)	<.0001	0.68 (0.56, 0.84)	0.0003
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT:	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	25/177 (14.1)	NE (NE , NE)	0.50 (0.26, 0.97)	0.0411	0.55 (0.30, 1.02)	0.0590

Decreased appetite

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Table 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Placebo (N=177) Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid overload	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	29/177 (16.4)	NE (NE , NE)	0.66 (0.37, 1.16)	0.1481	0.70 (0.41, 1.19)	0.1876
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid retention	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.34 (0.13, 0.88)	0.0260	0.37 (0.15, 0.92)	0.0330
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Gout	18/176 (10.2)	NE (NE , NE)	29/177 (16.4)	NE (NE , NE)	0.55 (0.31, 1.00)	0.0494	0.61 (0.35, 1.06)	0.0823
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyperkalaemia	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.82 (0.37, 1.84)	0.6291	0.87 (0.40, 1.88)	0.7163
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hypokalaemia	16/176 (9.1)	NE (NE , NE)	19/177 (10.7)	NE (NE , NE)	0.78 (0.40, 1.51)	0.4570	0.84 (0.45, 1.59)	0.5971
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyponatraemia	12/176 (6.8)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.89 (0.41, 1.97)	0.7800	0.96 (0.45, 2.05)	0.9236
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	87/176 (49.4)	24.21 (17.51, 30.26)	86/177 (48.6)	19.06 (14.00, NE)	0.92 (0.69, 1.25)	0.6085	0.99 (0.81, 1.23)	0.9623
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Arthralgia	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	21/177 (11.9)	NE (NE , NE)	0.88 (0.48, 1.63)	0.6857	0.94 (0.53, 1.68)	0.8438
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Back pain	17/176 (9.7)	NE (NE , NE)	24/177 (13.6)	NE (NE , NE)	0.69 (0.37, 1.29)	0.2483	0.72 (0.40, 1.29)	0.2640
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscle spasms	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	14/177 (7.9)	NE (NE , NE)	0.96 (0.46, 2.00)	0.9207	1.05 (0.52, 2.10)	0.8954
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscular weakness	5/176 (2.8)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.35 (0.12, 0.98)	0.0464	0.38 (0.14, 1.05)	0.0629
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Musculoskeletal pain	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	1.16 (0.51, 2.60)	0.7249	1.20 (0.55, 2.60)	0.6482
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Pain in extremity	27/176 (15.3)	NE (NE , NE)	21/177 (11.9)	NE (NE , NE)	1.23 (0.69, 2.18)	0.4762	1.28 (0.75, 2.17)	0.3681
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	1.54 (0.77, 3.09)	0.2202	1.62 (0.84, 3.13)	0.1537
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS	81/176 (46.0)	29.27 (14.82, NE)	94/177 (53.1)	17.81 (12.55, 23.72)	0.79 (0.59, 1.06)	0.1218	0.86 (0.70, 1.06)	0.1643
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Balance disorder	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	7.45 (1.70, 32.65)	0.0077	7.50 (1.74, 32.35)	0.0069
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Dizziness	25/176 (14.2)	NE (NE , NE)	37/177 (20.9)	NE (NE , NE)	0.62 (0.37, 1.04)	0.0684	0.69 (0.43, 1.09)	0.1091
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Headache	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.80 (0.33, 1.94)	0.6253	0.83 (0.35, 1.94)	0.6611
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Neuropathy peripheral	3/176 (1.7)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	0.24 (0.07, 0.85)	0.0265	0.25 (0.07, 0.89)	0.0318
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Syncope	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.66 (0.30, 1.42)	0.2849	0.70 (0.33, 1.47)	0.3450

SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS	44/176 (25.0)	NE (NE , NE)	42/177 (23.7)	NE (NE , NE)	1.04 (0.68, 1.59)	0.8670	1.05 (0.73, 1.51)	0.7790

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Table 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS - PT: Insomnia	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	22/177 (12.4)	NE (NE , NE)	0.91 (0.50, 1.65)	0.7476	0.94 (0.54, 1.64)	0.8358
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	55/176 (31.3)	NE (NE , NE)	74/177 (41.8)	27.17 (22.51, NE)	0.65 (0.45, 0.92)	0.0148	0.74 (0.56, 0.99)	0.0398
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Acute kidney injury	17/176 (9.7)	NE (NE , NE)	29/177 (16.4)	NE (NE , NE)	0.51 (0.28, 0.94)	0.0301	0.59 (0.33, 1.03)	0.0639
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Haematuria	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)	0.55 (0.25, 1.19)	0.1291	0.59 (0.28, 1.25)	0.1685
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Renal failure	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	1.04 (0.42, 2.57)	0.9354	1.11 (0.46, 2.67)	0.8137
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Urinary retention	7/176 (4.0)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.49 (0.20, 1.24)	0.1336	0.53 (0.22, 1.30)	0.1676
SOC: REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	28/176 (15.9)	NE (NE , NE)	23/177 (13.0)	NE (NE , NE)	1.12 (0.64, 1.94)	0.6968	1.19 (0.72, 1.98)	0.5033
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	76/176 (43.2)	NE (18.40, NE)	111/177 (62.7)	15.01 (11.70, 19.55)	0.57 (0.42, 0.76)	0.0001	0.68 (0.56, 0.84)	0.0002
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Cough	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	30/177 (16.9)	NE (NE , NE)	0.60 (0.34, 1.05)	0.0755	0.69 (0.41, 1.15)	0.1530
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea	29/176 (16.5)	NE (NE , NE)	55/177 (31.1)	NE (31.08, NE)	0.46 (0.29, 0.73)	0.0009	0.52 (0.35, 0.77)	0.0013
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea exertional	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	14/177 (7.9)	NE (NE , NE)	0.64 (0.28, 1.44)	0.2816	0.70 (0.32, 1.54)	0.3764
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Epistaxis	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.88 (0.43, 1.84)	0.7428	0.92 (0.46, 1.84)	0.8058
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Pleural effusion	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	32/177 (18.1)	NE (NE , NE)	0.39 (0.21, 0.73)	0.0031	0.44 (0.24, 0.79)	0.0062
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	55/176 (31.3)	NE (NE , NE)	51/177 (28.8)	NE (NE , NE)	1.00 (0.68, 1.47)	0.9989	1.08 (0.79, 1.48)	0.6325
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Pruritus	12/176 (6.8)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.80 (0.37, 1.72)	0.5700	0.82 (0.40, 1.70)	0.5971
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Rash	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	0.47 (0.18, 1.26)	0.1336	0.51 (0.19, 1.32)	0.1645
SOC: VASCULAR DISORDERS	44/176 (25.0)	NE (NE , NE)	46/177 (26.0)	NE (NE , NE)	0.89 (0.59, 1.35)	0.5849	0.95 (0.67, 1.36)	0.7986
SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: Hypotension	19/176 (10.8)	NE (NE , NE)	19/177 (10.7)	NE (NE , NE)	0.94 (0.49, 1.77)	0.8406	1.00 (0.55, 1.82)	0.9990

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Table 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo

Analysis of Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)

Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Placebo (N=177) Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: CARDIAC DISORDERS	86/176 (48.9)	28.42 (23.33, NE)	97/177 (54.8)	21.88 (18.56, 26.22)	0.82 (0.61, 1.10)	0.1869	0.93 (0.76, 1.15)	0.5112
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial fibrillation	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	8/177 (4.5)	NE (NE , NE)	1.27 (0.51, 3.18)	0.6039	1.35 (0.56, 3.28)	0.5058
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure	34/176 (19.3)	NE (NE , NE)	39/177 (22.0)	NE (NE , NE)	0.81 (0.51, 1.29)	0.3828	0.93 (0.62, 1.40)	0.7363
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure acute	23/176 (13.1)	NE (NE , NE)	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)	1.24 (0.66, 2.33)	0.5013	1.34 (0.74, 2.43)	0.3288
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure congestive	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	32/177 (18.1)	NE (NE , NE)	0.59 (0.34, 1.04)	0.0690	0.65 (0.38, 1.09)	0.0999
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.81 (0.36, 1.81)	0.6115	0.85 (0.39, 1.86)	0.6906
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.90 (0.43, 1.91)	0.7891	0.94 (0.46, 1.90)	0.8547
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS	32/176 (18.2)	NE (NE , NE)	37/177 (20.9)	NE (NE , NE)	0.82 (0.51, 1.32)	0.4192	0.88 (0.58, 1.34)	0.5525
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	1.03 (0.47, 2.27)	0.9326	1.10 (0.52, 2.34)	0.8070
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	24/176 (13.6)	NE (NE , NE)	14/177 (7.9)	NE (NE , NE)	1.72 (0.89, 3.33)	0.1097	1.74 (0.93, 3.25)	0.0816
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Fall	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	1.94 (0.65, 5.83)	0.2374	1.89 (0.65, 5.49)	0.2418
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	24/177 (13.6)	NE (NE , NE)	0.57 (0.29, 1.10)	0.0942	0.62 (0.33, 1.15)	0.1266
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	0.75 (0.29, 1.94)	0.5505	0.83 (0.33, 2.07)	0.6880
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	1.92 (0.66, 5.63)	0.2331	1.99 (0.70, 5.68)	0.1966
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS	16/176 (9.1)	NE (NE , NE)	24/177 (13.6)	NE (NE , NE)	0.63 (0.34, 1.19)	0.1568	0.67 (0.37, 1.22)	0.1929
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Syncope	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	0.56 (0.20, 1.55)	0.2675	0.61 (0.23, 1.63)	0.3257
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	25/177 (14.1)	NE (NE , NE)	0.79 (0.44, 1.42)	0.4304	0.84 (0.49, 1.44)	0.5222
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Acute kidney injury	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.79 (0.38, 1.67)	0.5429	0.86 (0.42, 1.75)	0.6729
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	23/177 (13.0)	NE (NE , NE)	0.83 (0.45, 1.51)	0.5412	0.88 (0.50, 1.54)	0.6587
SOC: VASCULAR DISORDERS	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	0.63 (0.22, 1.77)	0.3793	0.68 (0.25, 1.88)	0.4601

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Analysis of Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)

Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: CARDIAC DISORDERS	61/176 (34.7)	NE (NE , NE)	75/177 (42.4)	30.06 (23.92, NE)	0.74 (0.53, 1.04)	0.0854	0.84 (0.64, 1.10)	0.2108
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	25/177 (14.1)	NE (NE , NE)	0.77 (0.43, 1.39)	0.3887	0.86 (0.50, 1.48)	0.5981
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure acute	12/176 (6.8)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.83 (0.38, 1.82)	0.6385	0.91 (0.43, 1.94)	0.8088
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure congestive	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	22/177 (12.4)	NE (NE , NE)	0.65 (0.34, 1.26)	0.2074	0.70 (0.38, 1.31)	0.2702
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.49 (0.18, 1.34)	0.1643	0.55 (0.21, 1.45)	0.2270
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	16/176 (9.1)	NE (NE , NE)	18/177 (10.2)	NE (NE , NE)	0.83 (0.42, 1.64)	0.5902	0.93 (0.49, 1.75)	0.8159
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS	23/176 (13.1)	NE (NE , NE)	22/177 (12.4)	NE (NE , NE)	0.99 (0.55, 1.77)	0.9611	1.05 (0.61, 1.81)	0.8644
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	7/177 (4.0)	NE (NE , NE)	1.39 (0.53, 3.68)	0.5016	1.44 (0.56, 3.68)	0.4495
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	19/176 (10.8)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	2.03 (0.92, 4.50)	0.0807	2.14 (0.99, 4.60)	0.0519
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Fall	12/176 (6.8)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	2.51 (0.88, 7.16)	0.0858	2.56 (0.93, 7.06)	0.0698
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	18/177 (10.2)	NE (NE , NE)	0.49 (0.22, 1.08)	0.0781	0.52 (0.24, 1.13)	0.0995
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS	17/176 (9.7)	NE (NE , NE)	23/177 (13.0)	NE (NE , NE)	0.68 (0.36, 1.28)	0.2335	0.74 (0.41, 1.33)	0.3124
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	17/176 (9.7)	NE (NE , NE)	20/177 (11.3)	NE (NE , NE)	0.81 (0.43, 1.56)	0.5365	0.87 (0.47, 1.60)	0.6541
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Acute kidney injury	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.77 (0.32, 1.86)	0.5563	0.81 (0.34, 1.91)	0.6305
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	19/177 (10.7)	NE (NE , NE)	0.73 (0.36, 1.46)	0.3707	0.78 (0.41, 1.49)	0.4502
SOC: VASCULAR DISORDERS	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	0.40 (0.12, 1.30)	0.1266	0.45 (0.14, 1.42)	0.1735

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Analysis of Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)

Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	23/176 (13.1)	NE (NE , NE)	24/177 (13.6)	NE (NE , NE)	0.89 (0.50, 1.58)	0.6868	0.94 (0.55, 1.60)	0.8221
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: Anaemia	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.72 (0.31, 1.64)	0.4344	0.78 (0.35, 1.73)	0.5374
SOC: CARDIAC DISORDERS	104/176 (59.1)	17.61 (13.47, 22.31)	103/177 (58.2)	16.95 (12.45, 20.93)	0.93 (0.71, 1.22)	0.5908	1.01 (0.84, 1.20)	0.9535
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial fibrillation	32/176 (18.2)	NE (NE , NE)	32/177 (18.1)	NE (NE , NE)	0.91 (0.56, 1.48)	0.6980	0.98 (0.63, 1.52)	0.9264
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial flutter	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.60 (0.26, 1.41)	0.2395	0.65 (0.29, 1.48)	0.3051
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure	33/176 (18.8)	NE (NE , NE)	48/177 (27.1)	NE (NE , NE)	0.61 (0.39, 0.96)	0.0318	0.69 (0.47, 1.02)	0.0637
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure acute	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	1.24 (0.55, 2.80)	0.6066	1.36 (0.62, 2.97)	0.4465
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure congestive	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	14/177 (7.9)	NE (NE , NE)	0.54 (0.23, 1.29)	0.1662	0.58 (0.25, 1.35)	0.2035
SOC: EAR AND LABYRINTH DISORDERS	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	1.33 (0.59, 3.01)	0.4878	1.38 (0.63, 3.02)	0.4218
SOC: ENDOCRINE DISORDERS	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.83 (0.41, 1.69)	0.6146	0.92 (0.47, 1.80)	0.8129
SOC: ENDOCRINE DISORDERS - PT: Hypothyroidism	12/176 (6.8)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	1.08 (0.47, 2.52)	0.8493	1.19 (0.53, 2.67)	0.6795
SOC: EYE DISORDERS	29/176 (16.5)	NE (NE , NE)	23/177 (13.0)	NE (NE , NE)	1.15 (0.66, 1.98)	0.6267	1.22 (0.74, 2.01)	0.4446
SOC: EYE DISORDERS - PT: Cataract	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	4.21 (0.91, 19.53)	0.0660	4.41 (0.97, 20.09)	0.0554
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS	90/176 (51.1)	20.14 (15.90, NE)	99/177 (55.9)	15.21 (10.71, 21.75)	0.84 (0.63, 1.12)	0.2437	0.92 (0.76, 1.12)	0.3924
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Abdominal pain	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	1.03 (0.41, 2.60)	0.9498	1.05 (0.43, 2.58)	0.9137
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Constipation	25/176 (14.2)	NE (NE , NE)	29/177 (16.4)	NE (NE , NE)	0.80 (0.47, 1.37)	0.4212	0.86 (0.52, 1.41)	0.5483
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Diarrhoea	22/176 (12.5)	NE (NE , NE)	38/177 (21.5)	NE (NE , NE)	0.54 (0.32, 0.92)	0.0231	0.59 (0.36, 0.95)	0.0317
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Nausea	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	36/177 (20.3)	NE (NE , NE)	0.52 (0.30, 0.90)	0.0191	0.57 (0.34, 0.94)	0.0287
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Vomiting	7/176 (4.0)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.39 (0.16, 0.96)	0.0406	0.45 (0.19, 1.07)	0.0704
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	90/176 (51.1)	23.26 (15.21, NE)	94/177 (53.1)	17.91 (13.57, 23.49)	0.89 (0.66, 1.19)	0.4191	0.94 (0.77, 1.14)	0.5223
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Asthenia	16/176 (9.1)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	1.60 (0.73, 3.55)	0.2425	1.64 (0.76, 3.52)	0.2040
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Chest discomfort	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	0.83 (0.32, 2.17)	0.7093	0.87 (0.34, 2.20)	0.7701

SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Chest pain	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	7/177 (4.0)	NE (NE , NE)	1.18 (0.44, 3.17)	0.7463	1.25 (0.48, 3.29)	0.6451

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Table 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Fatigue	28/176 (15.9)	NE (NE , NE)	33/177 (18.6)	NE (NE , NE)	0.76 (0.46, 1.26)	0.2826	0.82 (0.52, 1.30)	0.4010
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Gait disturbance	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.32 (0.10, 1.01)	0.0527	0.37 (0.12, 1.13)	0.0805
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema	11/176 (6.3)	NE (NE , NE)	19/177 (10.7)	NE (NE , NE)	0.52 (0.25, 1.11)	0.0897	0.57 (0.28, 1.15)	0.1148
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema peripheral	30/176 (17.0)	NE (NE , NE)	31/177 (17.5)	NE (NE , NE)	0.93 (0.56, 1.54)	0.7788	0.95 (0.60, 1.50)	0.8306
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Peripheral swelling	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	0.60 (0.21, 1.70)	0.3412	0.66 (0.24, 1.83)	0.4273
SOC: HEPATOBILIARY DISORDERS	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	14/177 (7.9)	NE (NE , NE)	0.87 (0.41, 1.85)	0.7178	0.91 (0.44, 1.86)	0.7872
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS	107/176 (60.8)	14.88 (11.10, 18.14)	102/177 (57.6)	18.89 (14.29, 23.00)	1.05 (0.80, 1.37)	0.7447	1.07 (0.90, 1.26)	0.4506
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Bronchitis	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	19/177 (10.7)	NE (NE , NE)	1.04 (0.56, 1.95)	0.8909	1.11 (0.62, 1.99)	0.7190
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Cellulitis	7/176 (4.0)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	0.60 (0.24, 1.53)	0.2837	0.60 (0.25, 1.49)	0.2743
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Nasopharyngitis	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)	0.74 (0.36, 1.51)	0.4094	0.79 (0.40, 1.55)	0.4961
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	1.17 (0.55, 2.51)	0.6862	1.26 (0.61, 2.62)	0.5305
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Sinusitis	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	9.12 (1.16, 71.47)	0.0353	9.70 (1.26, 74.96)	0.0294
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Upper respiratory tract infection	16/176 (9.1)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.93 (0.46, 1.85)	0.8270	0.99 (0.51, 1.92)	0.9833
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Urinary tract infection	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	26/177 (14.7)	NE (NE , NE)	0.52 (0.28, 0.99)	0.0454	0.58 (0.32, 1.05)	0.0724
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	62/176 (35.2)	NE (NE , NE)	64/177 (36.2)	NE (26.22, NE)	0.89 (0.63, 1.26)	0.5119	0.96 (0.73, 1.27)	0.7980
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Contusion	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	2.05 (0.70, 6.05)	0.1915	2.07 (0.73, 5.92)	0.1735
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Fall	35/176 (19.9)	NE (NE , NE)	40/177 (22.6)	NE (NE , NE)	0.81 (0.51, 1.28)	0.3689	0.87 (0.59, 1.30)	0.5102
SOC: INVESTIGATIONS	74/176 (42.0)	NE (20.63, NE)	85/177 (48.0)	23.95 (20.67, 27.43)	0.82 (0.60, 1.12)	0.2168	0.87 (0.70, 1.10)	0.2510
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Blood creatinine increased	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	8/177 (4.5)	NE (NE , NE)	1.12 (0.43, 2.90)	0.8201	1.14 (0.45, 2.88)	0.7894
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Blood uric acid	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	1.78 (0.59, 5.32)	0.3040	1.85 (0.63, 5.40)	0.2622

increased

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Table 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Gamma-glutamyltransferase increased	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.76 (0.31, 1.84)	0.5423	0.82 (0.35, 1.93)	0.6538
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Venous pressure jugular increased	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	0.41 (0.13, 1.34)	0.1396	0.44 (0.14, 1.41)	0.1688
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight decreased	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	18/177 (10.2)	NE (NE , NE)	0.41 (0.18, 0.94)	0.0354	0.44 (0.20, 0.99)	0.0473
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight increased	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	1.09 (0.49, 2.40)	0.8340	1.11 (0.52, 2.34)	0.7923
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	72/176 (40.9)	NE (27.24, NE)	106/177 (59.9)	20.07 (16.56, 23.29)	0.54 (0.40, 0.74)	<.0001	0.69 (0.56, 0.85)	0.0006
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Decreased appetite	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	25/177 (14.1)	NE (NE , NE)	0.50 (0.26, 0.97)	0.0411	0.55 (0.30, 1.02)	0.0590
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid overload	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	28/177 (15.8)	NE (NE , NE)	0.68 (0.38, 1.21)	0.1933	0.73 (0.43, 1.23)	0.2378
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid retention	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	0.34 (0.13, 0.88)	0.0260	0.37 (0.15, 0.92)	0.0330
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Gout	17/176 (9.7)	NE (NE , NE)	29/177 (16.4)	NE (NE , NE)	0.52 (0.29, 0.95)	0.0342	0.58 (0.33, 1.02)	0.0578
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyperkalaemia	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	0.77 (0.32, 1.86)	0.5609	0.83 (0.35, 1.95)	0.6702
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyperuricaemia	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	7/177 (4.0)	NE (NE , NE)	1.25 (0.46, 3.36)	0.6605	1.29 (0.49, 3.38)	0.6089
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hypokalaemia	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	17/177 (9.6)	NE (NE , NE)	0.82 (0.41, 1.65)	0.5855	0.89 (0.46, 1.73)	0.7375
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyponatraemia	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.73 (0.32, 1.68)	0.4659	0.80 (0.36, 1.77)	0.5781
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	85/176 (48.3)	26.64 (17.61, NE)	85/177 (48.0)	20.07 (14.00, NE)	0.92 (0.68, 1.24)	0.5649	0.98 (0.80, 1.22)	0.8890
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Arthralgia	19/176 (10.8)	NE (NE , NE)	19/177 (10.7)	NE (NE , NE)	0.93 (0.49, 1.75)	0.8110	0.99 (0.54, 1.80)	0.9752
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Back pain	17/176 (9.7)	NE (NE , NE)	24/177 (13.6)	NE (NE , NE)	0.69 (0.37, 1.29)	0.2455	0.72 (0.40, 1.29)	0.2640
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscle spasms	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	14/177 (7.9)	NE (NE , NE)	0.96 (0.46, 2.00)	0.9207	1.05 (0.52, 2.10)	0.8954
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscular weakness	5/176 (2.8)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.35 (0.12, 0.98)	0.0464	0.38 (0.14, 1.05)	0.0629
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Musculoskeletal pain	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	1.16 (0.51, 2.60)	0.7249	1.20 (0.55, 2.60)	0.6482
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	7/177 (4.0)	NE (NE , NE)	1.10 (0.41, 2.97)	0.8463	1.20 (0.46, 3.11)	0.7034

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Table 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Placebo (N=177) Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Pain in extremity	27/176 (15.3)	NE (NE , NE)	21/177 (11.9)	NE (NE , NE)	1.23 (0.69, 2.18)	0.4762	1.28 (0.75, 2.17)	0.3681
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	11/177 (6.2)	NE (NE , NE)	1.31 (0.60, 2.85)	0.5027	1.38 (0.65, 2.92)	0.4006
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS	74/176 (42.0)	NE (18.99, NE)	88/177 (49.7)	20.21 (14.75, 25.86)	0.77 (0.56, 1.05)	0.0960	0.84 (0.67, 1.06)	0.1390
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Balance disorder	15/176 (8.5)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	7.45 (1.70, 32.65)	0.0077	7.50 (1.74, 32.35)	0.0069
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Dizziness	25/176 (14.2)	NE (NE , NE)	33/177 (18.6)	NE (NE , NE)	0.70 (0.42, 1.18)	0.1799	0.77 (0.48, 1.23)	0.2770
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Headache	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	10/177 (5.6)	NE (NE , NE)	0.79 (0.31, 2.00)	0.6192	0.81 (0.33, 1.99)	0.6405
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Neuropathy peripheral	3/176 (1.7)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	0.24 (0.07, 0.85)	0.0265	0.25 (0.07, 0.89)	0.0318
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Syncope	7/176 (4.0)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	0.57 (0.22, 1.45)	0.2385	0.60 (0.24, 1.48)	0.2660
SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS	41/176 (23.3)	NE (NE , NE)	42/177 (23.7)	NE (NE , NE)	0.96 (0.62, 1.48)	0.8571	0.98 (0.68, 1.43)	0.9356
SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS - PT: Insomnia	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	22/177 (12.4)	NE (NE , NE)	0.91 (0.50, 1.65)	0.7476	0.94 (0.54, 1.64)	0.8358
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	49/176 (27.8)	NE (NE , NE)	66/177 (37.3)	NE (24.67, NE)	0.63 (0.44, 0.92)	0.0167	0.74 (0.54, 1.00)	0.0521
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Acute kidney injury	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	22/177 (12.4)	NE (NE , NE)	0.39 (0.18, 0.82)	0.0138	0.46 (0.22, 0.94)	0.0323
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Haematuria	8/176 (4.5)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.48 (0.20, 1.14)	0.0973	0.53 (0.23, 1.23)	0.1400
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Urinary retention	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	9/177 (5.1)	NE (NE , NE)	0.62 (0.22, 1.76)	0.3730	0.66 (0.24, 1.82)	0.4230
SOC: REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	28/176 (15.9)	NE (NE , NE)	23/177 (13.0)	NE (NE , NE)	1.12 (0.64, 1.94)	0.6968	1.19 (0.72, 1.98)	0.5033
SOC: REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS - PT: Gynaecomastia	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	6/177 (3.4)	NE (NE , NE)	1.37 (0.49, 3.88)	0.5476	1.53 (0.56, 4.19)	0.4109
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	73/176 (41.5)	NE (24.90, NE)	102/177 (57.6)	17.25 (13.44, 20.76)	0.61 (0.45, 0.82)	0.0013	0.71 (0.57, 0.88)	0.0016
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Cough	21/176 (11.9)	NE (NE , NE)	30/177 (16.9)	NE (NE , NE)	0.60 (0.34, 1.05)	0.0755	0.69 (0.41, 1.15)	0.1530
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea	27/176 (15.3)	NE (NE , NE)	51/177 (28.8)	NE (31.08, NE)	0.46 (0.29, 0.74)	0.0012	0.52 (0.34, 0.78)	0.0018
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea exertional	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	13/177 (7.3)	NE (NE , NE)	0.70 (0.30, 1.59)	0.3917	0.76 (0.34, 1.68)	0.4971
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Epistaxis	13/176 (7.4)	NE (NE , NE)	14/177 (7.9)	NE (NE , NE)	0.88 (0.41, 1.89)	0.7496	0.91 (0.44, 1.89)	0.8088

SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Pleural effusion	14/176 (8.0)	NE (NE , NE)	31/177 (17.5)	NE (NE , NE)	0.40 (0.21, 0.75)	0.0042	0.45 (0.25, 0.81)	0.0084

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Table 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Placebo (N=177) Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	53/176 (30.1)	NE (NE , NE)	51/177 (28.8)	NE (NE , NE)	0.96 (0.65, 1.42)	0.8502	1.04 (0.75, 1.43)	0.8114
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Pruritus	12/176 (6.8)	NE (NE , NE)	15/177 (8.5)	NE (NE , NE)	0.80 (0.37, 1.72)	0.5700	0.82 (0.40, 1.70)	0.5971
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Rash	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	12/177 (6.8)	NE (NE , NE)	0.47 (0.18, 1.26)	0.1336	0.51 (0.19, 1.32)	0.1645
SOC: VASCULAR DISORDERS	43/176 (24.4)	NE (NE , NE)	41/177 (23.2)	NE (NE , NE)	0.98 (0.64, 1.51)	0.9300	1.04 (0.72, 1.51)	0.8267
SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: Hypotension	18/176 (10.2)	NE (NE , NE)	16/177 (9.0)	NE (NE , NE)	1.06 (0.54, 2.09)	0.8620	1.13 (0.59, 2.14)	0.7161
SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: Orthostatic hypotension	9/176 (5.1)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	1.77 (0.59, 5.33)	0.3064	1.85 (0.63, 5.40)	0.2610

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Analysis of Adverse Event leading to discontinuation of study drug by SOC, PT

Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		60472 (60472, 60472)	<.0001
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: Anaemia	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		60472 (60472, 60472)	<.0001
SOC: CARDIAC DISORDERS	20/176 (11.4)	NE (NE , NE)	25/177 (14.1)	NE (NE , NE)	0.74 (0.41, 1.33)	0.3067	0.83 (0.48, 1.43)	0.4986
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac amyloidosis	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	4/177 (2.3)	NE (NE , NE)	0.23 (0.03, 2.10)	0.1946	0.25 (0.03, 2.20)	0.2116
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac arrest	2/176 (1.1)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	0.43 (0.08, 2.27)	0.3231	0.44 (0.09, 2.22)	0.3203
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure	10/176 (5.7)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	1.84 (0.63, 5.40)	0.2660	2.05 (0.72, 5.82)	0.1759
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure acute	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure chronic	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		139146 (139146,139146)	<.0001
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure congestive	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	6/177 (3.4)	NE (NE , NE)	0.58 (0.16, 2.08)	0.4029	0.69 (0.20, 2.41)	0.5650
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiogenic shock	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	1.08 (0.07, 17.31)	0.9555	1.09 (1.09, 1.09)	<.0001
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Chronic left ventricular failure	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Left ventricular failure	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		47340 (47340, 47340)	<.0001
SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Ventricular fibrillation	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		139146 (139146,139146)	<.0001
SOC: CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS - PT: Familial amyloidosis	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		139146 (139146,139146)	<.0001
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Abdominal pain	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Gastric haemorrhage	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	0.86 (0.23, 3.24)	0.8243	0.90 (0.25, 3.24)	0.8753
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Disease progression	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	3/177 (1.7)	NE (NE , NE)	1.43 (0.32, 6.44)	0.6428	1.52 (0.35, 6.61)	0.5733

SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Sudden cardiac death	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE	0.00 (0.00, 0.00)	<.0001

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Table 14.P2.4.3.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Adverse Event leading to discontinuation of study drug by SOC, PT
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Sudden death	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	0.42 (0.04, 4.72)	0.4795	0.49 (0.05, 5.30)	0.5587
SOC: IMMUNE SYSTEM DISORDERS - PT: Amyloidosis	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	0.42 (0.04, 4.72)	0.4795	0.49 (0.05, 5.30)	0.5587
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS	6/176 (3.4)	NE (NE , NE)	4/177 (2.3)	NE (NE , NE)	1.45 (0.41, 5.17)	0.5659	1.55 (0.45, 5.41)	0.4885
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Necrotising soft tissue infection	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia	2/176 (1.1)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		1.92E7 (1.92E7,1.92E7)	<.0001
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia legionella	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		139146 (139146,139146)	<.0001
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia pneumococcal	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Sepsis	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Septic shock	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	1.45 (0.09, 23.16)	0.7938	1.26 (1.26, 1.26)	<.0001
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Staphylococcal bacteraemia	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		139146 (139146,139146)	<.0001
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Staphylococcal sepsis	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		109777 (109777,109777)	<.0001
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	2/176 (1.1)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	1.09 (0.15, 7.79)	0.9342	1.07 (0.15, 7.51)	0.9455
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Fall	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Lumbar vertebral fracture	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		139146 (139146,139146)	<.0001
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Road traffic accident	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Subdural haematoma	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		60472 (60472, 60472)	<.0001
SOC: INVESTIGATIONS	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		47340 (47340, 47340)	<.0001
SOC: INVESTIGATIONS - PT: Blood creatine increased	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		47340 (47340, 47340)	<.0001
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT:	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001

Fluid overload

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Table 14.P2.4.3.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Adverse Event leading to discontinuation of study drug by SOC, PT
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00,)	0.9999
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) - PT: Gallbladder adenocarcinoma	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) - PT: Metastatic squamous cell carcinoma	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2/176 (1.1)	NE (NE , NE)	5/177 (2.8)	NE (NE , NE)	0.39 (0.07, 2.00)	0.2574	0.40 (0.08, 2.04)	0.2726
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Cerebral haemorrhage	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Cerebrovascular accident	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	2/177 (1.1)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Cognitive disorder	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Dizziness	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Haemorrhage intracranial	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		60472 (60472, 60472)	<.0001
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Lethargy	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Memory impairment	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		139146 (139146,139146)	<.0001
SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS - PT: Completed suicide	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Acute kidney injury	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2/176 (1.1)	NE (NE , NE)	3/177 (1.7)	NE (NE , NE)	0.83 (0.14, 5.01)	0.8368	0.78 (0.14, 4.51)	0.7841
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	1.09 (0.07, 17.78)	0.9517	1.11 (0.07, 17.28)	0.9426
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Haemoptysis	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Respiratory failure	1/176 (0.6)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	1.36 (0.08, 21.94)	0.8279	1.26 (1.26, 1.26)	<.0001
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001

SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Stevens-Johnson syndrome	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE	0.00 (0.00, 0.00)	<.0001

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 18JUN2020

Table 14.P2.4.3.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Analysis of Adverse Event leading to discontinuation of study drug by SOC, PT
Safety Population

SOC / PT	Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Placebo (N=177) n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value[2]	Relative Risk (95% CI)	p-Value[3]
SOC: VASCULAR DISORDERS	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001
SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: Shock haemorrhagic	0/176 (0.0)	NE (NE , NE)	1/177 (0.6)	NE (NE , NE)	NE		0.00 (0.00, 0.00)	<.0001

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] Relative Risk from generalized linear regression model (Log-link) with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

5.2 Stellungnahme: Alnylam Germany GmbH

Datum	19.06.2020
Stellungnahme zu	Tafamidis/ Vyndaqel®
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Tafamidis (Vindaquel®) gemäß § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2020 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht (1) und bezieht sich auf das Nutzendossier, das von Pfizer Pharma GmbH (nachfolgend Pfizer) zum 01.03.2020 beim G-BA eingereicht wurde. Im bewerteten Anwendungsgebiet der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist Vyndaquel® 61 mg Weichkapseln seit dem 17.02.2020 als Orphan Drug zugelassen. Für die Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern, ist Tafamidis in einer Wirkstärke von 20 mg Weichkapseln seit dem 16.11.2011 zugelassen. Hierzu wurde der Zusatznutzen von Tafamidis bereits vom G-BA bewertet (2, 3). Alnylam Germany GmbH (nachfolgend Alnylam) besitzt seit dem 27.08.2018 die Zulassung für Patisiran (Onpattro®) zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (4).	Die einführenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zudem führt Alnylam eine Phase 3-Studie zur Erhebung der Wirksamkeit von Patisiran in Patienten mit ATTR-CM [APOLLO-B; NCT03997383] durch (5). Alnylam nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung teil.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.18, Tabelle 7	**Patientenrelevanz der Endpunkte** Anmerkung: Der G-BA betrachtet in der Nutzenbewertung die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierungen, Gehfähigkeit mittels des 6-Minuten Gehtest (6MWT), den allgemeinen Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D Fragebogens (EQ-5D VAS), die Leistungsfähigkeit mittels der *New York Heart Association* (NYHA)-Klassifikation, die Lebensqualität mittels des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) sowie Unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Alnylam stimmt zu, dass diese Endpunkte in der Indikation ATTR-CM von hoher Relevanz und für die Ableitung des Zusatznutzens in der Indikation geeignet sind. Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung wird dagegen vom G-BA nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). <u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ATTR-CM liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT ATTR-ACT Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor. In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alnylam merkt dazu an, dass in der vorliegenden Indikation die Verwendung des kombinierten Endpunkts begründet ist und die Ergebnisse der kombinierten Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie führt unter anderem folgende Vorteile für die Verwendung einer kombinierten Analyse aus Ursachen-spezifischen (kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung) sowie nicht Ursachen-spezifischen (Gesamtmortalität) Endpunkten auf (6): • Bei einer kleinen Studiengröße (wie aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung wie der ATTR-CM der Fall) kann die Wirksamkeit der Intervention auch bei kleiner Stichprobengröße mit höherer statistischer Präzision nachgewiesen werden. • Über das Gesamtüberleben hinausgehende Aspekte des Behandlungseffekts können erfasst werden, was bei einer Erkrankung wie der ATTR-CM mit vielfältigen Manifestationen von Vorteil ist. • Konkurrierende Risiken werden vermieden.	In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Sofern neben der kombinierten Auswertung alle Komponenten separat ausgewertet werden und eine „Time-to-first-event"-Analyse angewendet wird, ist der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingter Hospitalisierung in der Indikation ATTR-CM relevant und sollte aus Sicht von Alnylam für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.	und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. <u>Aussagekraft der Nachweise</u> Mit der Studie ATTR-ACT liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation ATTR-CM eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einem Behandlungszeitraum vom 30 Monaten vor. Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Mortalität und Nebenwirkungen jeweils ein niedriges Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt wird. Für den Endpunkt „Hospitalisierungen" bestehen regionale Unterschiede, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Dabei ist unklar, ob diese vollständig durch eine Randomisierung ohne Stratifizierung nach Ländern oder Zentren ausgeglichen werden konnten. Aus diesen regionalen Unterschieden resultieren auch Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt Gehfähigkeit mittels 6MWT wird das Verzerrungspotential bezogen auf die Auswertungen zu Monat 18 als hoch eingeschätzt. Es zeigten sich ab Monat 12 unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen; im Tafamidis-Arm lagen diese um > 5 Prozentpunkte höher gegenüber dem Kontrollarm. Die Verzerrung ist tendenziell eher zum Nachteil von Tafamidis, kann jedoch in ihrer Richtung nicht abschließend beurteilt werden. Im Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des EQ-5D lagen die Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70% der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Analog zum 6MWT zeigten sich auch hier unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen. Aufgrund der im Studienverlauf absinkenden Rücklaufquoten in Verbindung mit den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, das analog zum 6MWT eher zum Nachteil von Tafamidis ausfällt. Für den Endpunkt KCCQ-OSS ergibt sich insgesamt ein hohes Verzerrungspotential, begründet durch absinkende Rücklaufquoten im Zeitverlauf, sowie den zuvor unter der Endpunktbeschreibung

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		diskutierten Unsicherheiten bzgl. der Dauerhaftigkeit und Relevanz der Veränderung der Lebensqualität. Analog zum 6MWT und zur EQ5D-VAS fällt die Verzerrung tendenziell zuungunsten von Tafamidis aus, wobei die Richtung der Verzerrung nicht abschließend bewertet werden kann. Über die genannten Aspekte hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der im Endpunkt „Hospitalisierungen“ gesehenen Effektmodifikation nach NYHA-Stadium. Der zuvor beschriebene Nachteil für Patienten mit NYHA-Klasse III wurde auch seitens der Zulassungsbehörde im EPAR[2] adressiert. Auch weicht die ATTR-ACT-Studienpopulation bezüglich der Indikationsstellung durch Biopsienachweis von der Zulassungspopulation (laut Fachinformation Diagnosestellung durch Szintigraphie) ab. Es bleibt unklar, ob Patienten mit ATTR-CM in der klinischen Praxis nach Indikationsstellung durch Szintigraphie genauso profitieren, wie dies in der Studie ATTR-ACT nach Biopsie gezeigt werden konnte. Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tafamidis 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3573/2020-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tafamidis_D-510.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin 2012 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.

3. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin 2012 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1946/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_ZD.pdf.

4. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Onpattro (Patisiran). 2018.

5. Alnylam Germany GmbH. APOLLO B (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03997383): A Study to Evaluate Patisiran in Participants With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy). 2020.

6. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. Eur J Heart Fail. 2016;18(5):482-9.

5.3 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Datum	22.06.2020
Stellungnahme zu	2020-03-01-D-510 Tafamidis (Vyndaqel 61mg)
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* *- Herz- und Kreislaufforschung (**DGK**)* *Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (**DGIM**)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Einleitung zum Thema und Medikament Bei der Amyloidose handelt es sich um eine infiltrative Erkrankung, die prinzipiell beide Geschlechter und jedes Lebensalter betreffen kann. Als Multiorgan-Erkrankung mit einer Vielzahl eher unspezifischer Symptome unterschiedlicher Ausprägung wird die Amyloidose häufig erst spät diagnostiziert. Die Amyloidose wird derzeit als seltene Erkrankung („orphan disease") eingestuft (in Europa definiert als Erkrankung mit einer Prävalenz von weniger als 5 pro 10.000 Einwohnern). Allerdings ist die Dunkelziffer groß und in vielen Zentren in Deutschland wird eine starke Zunahme von kardialen Amyloidose-Manifestationen in den letzten Jahren beobachtet. Prinzipiell kann Amyloid alle Strukturen des Herzens infiltrieren. Daher ist das klinische Spektrum bei kardiovaskulärer Beteiligung weit und reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zur Entwicklung einer schweren restriktiven Kardiomyopathie mit progressiver (häufig terminaler) Herzinsuffizienz – und entsprechender Mortalität und Morbidität. Systemische Amyloidose-Formen, die das Herz betreffen, sind v.a. die Leichtketten (AL-) und die ATTR-Amyloidosen, bei der es zur Ablagerung von fehlgefaltetem Transthyretin kommt (entweder als Wildtyp (wtATTR)-Form oder mutiert (mATTR). Die wtATTR wurde früher auch gerne als „senile" Amyloidose bzw. die „Demenz" des Herzens bezeichnet und ist diejenige Form, die in unserer alternden Gesellschaft zunehmend	Die einführenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
häufiger und nicht selten auch als isolierte kardiale Manifestation beobachtet wird.	
Zahlreiche Übersichtsarbeiten – darunter auch ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) – wurden zu diesem Thema in den letzten Jahren veröffentlicht1-4. Die gezielte bzw. spezifische Behandlung der kardialen Amyloidose steht zunehmend im Fokus von Studien. In diesem Zusammenhang ist das Tafamidis des pharmazeutischen Unternehmens (pU) Pfizer die weltweit erste spezifische Substanz, die für die Behandlung der kardialen ATTR-Amyloidose (sowohl wtATTR als auch mATTR) zunächst von der FDA in den USA und anschließend von der EMA in Europa zugelassen wurde. Zahlreiche weitere Substanzen mit unterschiedlichen Ansätzen befinden sich derzeit in der klinischen Testung.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
2. Stand des Wissens zum Tafamidis Beim Tafamidis handelt es sich um ein „orphan drug“, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung einer „orphan disease“ zugelassen ist. Dieser Aspekt ist wichtig, da für „orphan drugs“ nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt **(siehe hierzu Punkt 3)**. Die Substanz Tafamidis wurde als Vyndaqel 20mg (enthält 20mg Tafamidis-Meglumin, entspricht 12,2mg Tafamidis als freie Säure) bereits im Jahr 2011 für die Behandlung der ATTR (sowohl wtATTR als auch mATTR) bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I zugelassen. Anfang 2020 erfolgte dann die	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassung von Tafamidis als Vyndaqel 61mg (enthält 61mg Tafamidis, entspricht 80mg Tafamidis-Meglumin) zur Behandlung der ATTR (sowohl wtATTR als auch mATTR) bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie. Zu beachten ist, dass Tafamidis-Meglumin und Tafamidis auf Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar sind und die Zulassungsstudie ATTR-ACT[5] (u.a.) mit 80mg Tafamidis-Meglumin durchgeführt wurde. Die Bioäquivalenz von 80mg Tafamidis-Meglumin und 61mg Tafamidis (als freie Säure) wurde von der EMA akzeptiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Dossier und Bewertung von Tafamidis (Vyndaqel 61mg) **3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der Gesetzgeber sieht vor, dass bei der Nutzenbewertung von „orphan drugs“ (wie im Falle von Tafamidis) zunächst keine grundlegende Bewertung des „Zusatznutzens“ gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, da *„der Zusatznutzen eines orphan drug durch die Zulassung als belegt gilt“*. Stattdessen wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das „Ausmaß des Zusatznutzens“ durch den G-BA bewertet. In diesem Zusammenhang wird vom G-BA angemerkt, dass *„bei orphan drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Mio. EUR überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V)“*. Im konkreten Tafamidis-Nutzenbewertungs-Verfahren wurde das IQWiG vom G-BA lediglich damit beauftragt, ergänzend eine Bewertung zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a) Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). b) Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.	
	Eine für die Behandlung der Kardiomyopathie bei Patienten mit ATTR zugelassene spezifische Therapie existiert bisher nur für Tafamidis. Daher wurde in der Zulassungsstudie ATTR-ACT der Vergleich zu einem Placebo durchgeführt: Insgesamt 441 Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie wurden im Verhältnis 2:1:2 auf die Studienarme a) Tafamidis 80mg, b) Tafamidis 20mg und c) Placebo randomisiert. Betont werden muss in diesem Zusammenhang, dass für die G-BA-Nutzenbewertung nur die Behandlungsgruppen Tafamidis 80mg und Placebo relevant sind, da der Hersteller nur die Zulassung von Tafamidis 80mg (als Vyndaqel 61mg) beantragt und genehmigt bekommen hat. Daher wurden die teils durchaus interessanten (!) Ergebnisse der Zulassungsstudie zum Studienarm Tafamidis 20mg in der aktuellen G-BA-Betrachtung nicht berücksichtigt. Dieser Sachverhalt wiederum wird bei Betrachtung der Kosten für die Therapie mit Tafamidis durchaus relevant **(siehe hierzu u.a. Punkt 5)**.	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. Da Tafamidis mit einer Dosierung von 20 mg nicht von der Zulassung für die Behandlung der ATTR-CM umfasst ist, werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur die Studienarme Tafamidis 80 mg und Placebo berücksichtigt. Es werden nachfolgend für den Morbiditätsendpunkt Gehfähigkeit die vorgelegten Analysen zu Monat 18 und für alle anderen Endpunkte die vorgelegten Analysen zu Monat 30 herangezogen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3.2 Zulassungsstudie (ATTR-ACT) Bei der ATTR-ACT *(Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial)*-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 3-armige Phase III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis-Meglumin (20mg oder 80mg) bei erwachsenen Patienten mit bioptisch gesicherter wtATTR oder mATTR und Kardiomyopathie. Die Studie untersuchte als primären Endpunkt die hierarchisch geordnete Kombination aus der Gesamtmortalität und der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen während der 30-monatigen Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Kansas-City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) nach einer Behandlungsdauer von 30 Monaten. Nach einer Screening-Phase (von Tag -45 bis Tag -10) wurden insgesamt 441 Patienten wie erwähnt im Verhältnis 2:1:2 in die Behandlungsarme Tafamidis 80mg, Tafamidis 20mg oder Placebo randomisiert, stratifiziert nach TTR-Genotyp (hereditär oder Wildtyp) und Schwere der Erkrankung (initial als NYHA-Klasse I vs. NYHA-	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie ATTR-ACT (B3461028) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Patienten mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM unter Standardtherapie. In der Studie wurden 441 erwachsene Patienten mit ATTR-CM (NYHA-Klassen I - III) eingeschlossen, deren Diagnose mittels Biopsie und histologischem Nachweis von Amyloid-Ablagerungen erfolgte. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte stratifiziert nach TTR-Genotyp (hereditär oder Wildtyp) und Schwere der Erkrankung (NYHA-Klasse I oder NYHA-Klasse II + III) im Verhältnis 2:1:2 auf die Behandlungsarme Tafamidis-Meglumin (80 mg; n = 176), Tafamidis-Meglumin (20 mg; n = 88)) und Placebo (n = 177). Nach einer initialen Screeningphase schloss sich eine Behandlungsphase von 30 Monaten an, gefolgt von einer Nachbeobachtung von 28 Tagen oder einem Übergang der Patienten in die Extensionsstudie. Die Patienten erhielten täglich eine orale Gabe von Tafamidis oder Placebo, jeweils als Add On zu

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Klasse II und III geplant, später re-gruppiert in NYHA I-II vs. NYHA III). Nach einer Behandlungsdauer von 30 Monaten wurde den Patienten die Teilnahme an einer Extensionsstudie angeboten. Bei Ablehnung wurden sie in einer Sicherheitsphase von 28 Tagen nachbeobachtet.	einer optimierten, stabilen Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei ATTR-Amyloidose. Als primären Endpunkt untersuchte die Studie den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug ca. 75 Jahre. Etwas mehr Patienten der Interventionsgruppe waren 75 Jahre oder älter (60 %), verglichen mit der Kontrollgruppe (49 %). Knapp 90 % der Studienteilnehmenden waren männlichen Geschlechts. In die Studie waren wesentlich mehr Patienten mit Wildtyp-Genotyp (ca. 75 %) eingeschlossen. Zudem konnten nur sehr wenige Patienten der NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen werden. Fast alle Studienteilnehmer litten zu Studienbeginn unter mindestens einer weiteren Begleiterkrankung, wobei sich hierbei keine nennenswerten Imbalancen zwischen den Studienarmen zeigten. Alle Patienten nahmen vor und während der Studie weitere Arzneimittel ein. Zu Baseline erhielten 89 % des Tafamidis-Arms und 91 % des Placeob-Arms mindestens eine Begleitmedikation. Begleitinterventionen waren definiert als laufende oder begonnene Interventionen zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline (Tag 1) bis zur finalen Studienvisite. Alle Studienteilnehmenden erhielten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mindestens eine Begleittherapie. Am häufigsten kamen Diuretika zum Einsatz, mit vergleichbaren Anteilen in beiden Behandlungsgruppen. Bei ca. 15 % der Patienten in beiden Studienarmen wurde ein Herzschrittmacher implantiert und bei 10 % der Tafamidis-Gruppe sowie 15 % der Placebo-Gruppe ein implantierbarer Defibrillator. Mit 52 % brachen mehr Patienten der Kontrollgruppe die Studie ab, verglichen mit 36 % der Interventionsgruppe. Hauptgrund waren Todesfälle. Allerdings waren mehr als doppelt so viele Patienten aus der Placebo-Gruppe (n = 37) nicht weiter bereit an der Studie teilzunehmen verglichen mit 17 Patienten der Tafamidis-Gruppe. Obwohl in beiden Studienarmen nur 5 Patienten die Studie aufgrund einer Organtransplantation abbrachen, unterzogen sich 6 Patienten aus der Interventionsgruppe während der Studie einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation. Die mediane Beobachtungsdauer der Sicherheitspopulation war im Tafamidis-Arm etwas länger, genau wie die mediane Behandlungsdauer.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Als Ergebnis zeigte die primäre kombinierte, hierarchische Analyse in der gepoolten Gruppe mit den Tafamidis-Dosierungen von 20mg und 80mg (n=264 Patienten) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n=177 Patienten) eine signifikante Reduktion (p<0.001) des primären Endpunkts bestehend aus Gesamtmortalität und der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen. Die Analyse der Einzelkomponenten des primären Endpunktes ergab für die Tafamidis-Behandlungsgruppe eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 30% (95%-Konfidenzintervall 4-49%) und der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungsrate um 32% (95%-Konfidenzintervall 19-44%). Bezüglich der sekundären Endpunkte führte die Einnahme von Tafamidis im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Abnahme der Funktionsfähigkeit, gemessen durch den 6-Minuten-Gehtest (p<0.001) und der Lebensqualität, gemessen mittels KCCQ-OSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score) (p<0.001). Die Verträglichkeit von Tafamidis war gut, das Sicherheitsprofil war mit Placebo vergleichbar. Hinsichtlich der Subgruppen (wtATTR vs. mATTR, NYHA-Klasse (wobei hier eine Re-Gruppierung in NYHA I-II vs. NYHA III erfolgte) oder Tafamidis-Dosis (80mg vs. 20mg) fielen die Ergebnisse für den	<u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ATTR-CM liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT ATTR-ACT Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor. In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo. In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kombinierten Endpunkt im Vergleich zu Placebo zugunsten von Tafamidis (20mg und 80mg) bzw. Tafamidis 80mg aus. Dies galt ebenfalls für die Komponente der Gesamtmortalität. Allerdings zeigte sich für die Subgruppe der Patienten mit einer NYHA-Klasse von III eine höhere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungsrate in der Tafamidis-Gruppe (und auch kein Überlebensvorteil). Als möglichen Erklärungsansatz für diesen Befund erwähnen die Autoren ein potentiell verlängertes Überleben durch die Tafamidis-Behandlung, welches gerade in der Gruppe der hochsymptomatischen Patienten die Chance für repetitive Krankenhausaufnahmen erhöhe. Da jedoch ein Überlebensvorteil für die NYHA III-Gruppe in dieser Studie nicht gezeigt wurde, ist dieser Erklärungsansatz nicht ganz überzeugend. Analysen der 6-Minuten Gehstrecke und des KCCQ-OSS zeigten im Vergleich zu Placebo in jeder Subgruppe ebenfalls einen positiven Effekt zugunsten von Tafamidis.	In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Aussagekraft der Nachweise Mit der Studie ATTR-ACT liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation ATTR-CM eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einem Behandlungszeitraum vom 30 Monaten vor. Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Endpunkte zur Mortalität und Nebenwirkungen jeweils ein niedriges Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt wird. Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ bestehen regionale Unterschiede, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Dabei ist unklar, ob diese vollständig durch eine Randomisierung ohne Stratifizierung nach Ländern oder Zentren ausgeglichen werden konnten. Aus diesen regionalen Unterschieden resultieren auch Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Für den Endpunkt Gehfähigkeit mittels 6MWT wird das Verzerrungspotential bezogen auf die Auswertungen zu Monat 18 als hoch eingeschätzt. Es zeigten sich ab Monat 12 unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen; im Tafamidis-Arm lagen diese um > 5 Prozentpunkte höher gegenüber dem Kontrollarm. Die Verzerrung ist tendenziell eher zum Nachteil von Tafamidis, kann jedoch in ihrer Richtung nicht abschließend beurteilt werden. Im Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des EQ-5D lagen die Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten bei

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		über 70% der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Analog zum 6MWT zeigten sich auch hier unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen. Aufgrund der im Studienverlauf absinkenden Rücklaufquoten in Verbindung mit den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, das analog zum 6MWT eher zum Nachteil von Tafamidis ausfällt. Für den Endpunkt KCCQ-OSS ergibt sich insgesamt ein hohes Verzerrungspotential, begründet durch absinkende Rücklaufquoten im Zeitverlauf, sowie den zuvor unter der Endpunktbeschreibung diskutierten Unsicherheiten bzgl. der Dauerhaftigkeit und Relevanz der Veränderung der Lebensqualität. Analog zum 6MWT und zur EQ5D-VAS fällt die Verzerrung tendenziell zuungunsten von Tafamidis aus, wobei die Richtung der Verzerrung nicht abschließend bewertet werden kann. Über die genannten Aspekte hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der im Endpunkt „Hospitalisierungen“ gesehenen Effektmodifikation nach NYHA-Stadium. Der zuvor beschriebene Nachteil für Patienten mit NYHA-Klasse III wurde auch seitens der Zulassungsbehörde im EPAR[2] adressiert. Auch weicht

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die ATTR-ACT-Studienpopulation bezüglich der Indikationsstellung durch Biopsienachweis von der Zulassungspopulation (laut Fachinformation Diagnosestellung durch Szintigraphie) ab. Es bleibt unklar, ob Patienten mit ATTR-CM in der klinischen Praxis nach Indikationsstellung durch Szintigraphie genauso profitieren, wie dies in der Studie ATTR-ACT nach Biopsie gezeigt werden konnte. Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.
	3.3 Einschlusskriterien der Zulassungsstudie Die „Einschlusskriterien“ der Zulassungsstudie ATTR-ACT sind im Pfizer-Dossier sowie G-BA-Bericht ausführlich aufgelistet und umfassten u.a. folgende Kriterien (selektive Auswahl): a) Alter ≥ 18 und ≤ 90 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung. b) Nachweis einer Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer enddiastolischen interventrikularen Septumwanddicke > 12 mm. c) Vorliegen von amyloiden Ablagerungen im Biopsie-Gewebe, wie etwa Fettaspirat, Speicheldrüse, medianes Bindegewebe der Nervenscheide oder kardial.	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d) NT-proBNP-Konzentration ≥ 600 pg/ml bei Screening. e) Fähigkeit zum Zeitpunkt des Screenings mehr als 100m im 6MWT (6-Minuten-Gehtest) zu absolvieren. Die „Ausschlusskriterien“ der Zulassungsstudie ATTR-ACT sind ebenfalls im Pfizer-Dossier sowie G-BA-Bericht ausführlich aufgelistet und umfassten u.a. folgende Kriterien (selektive Auswahl): a) Symptome, die beim Screening oder der Baseline-Untersuchung auf NYHA-Klasse IV hinwiesen. b) Personen mit Nierenversagen, welche eine Dialyse benötigen und/oder eine eGFR < 25 ml/min/1,73 m² aufweisen.	
	Diese Ein- und Ausschlusskriterien sind insofern von großer Relevanz, da für Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose, die diese Kriterien nicht erfüllen, bisher keine durch Phase II/III-Studien nachgewiesene Evidenz vorliegt, dass auch sie von einer (relativ teuren) Tafamidis-Therapie in dem entsprechenden Ausmaß (siehe u.a. Studienendpunkte) profitieren werden/würden.	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dieser wichtige Aspekt muss betont werden, da 1) diese Ein- und Ausschlusskriterien bei der Zulassung von Tafamidis durch die EMA etwas relativiert wurden und 2) im täglichen klinischen Alltag von entscheidender Bedeutung bei der Entscheidung FÜR oder GEGEN eine individuelle Tafamidis-Therapie sein können (und sollten).	therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.
	Betont werden muss zudem, dass bei den Teilnehmern der ATTR-ACT-Studie der Nachweis von Amyloid-Ablagerungen im Biopsie-Gewebe als Einschlusskriterium eingefordert wurde. Interessanterweise scheint dieser zentrale und wichtige Aspekt i.R. des Zulassungsverfahrens ebenfalls relativiert worden zu sein, so dass gemäß der aktuell gültigen Fachinformation eine positive Knochen-Szintigraphie (mit gleichzeitigem Ausschluss einer AL-Amyloidose mittels Blut-/Urin-Untersuchung) ausreichend sein soll bzw. formal ist, um eine Tafamidis-Therapie einzuleiten. Diesbezüglich muss angemerkt werden, dass 1) der Beweis dafür, dass eine positive Knochen-Szintigraphie den bioptischen Amyloid-Nachweis ersetzen und gleichzeitig als Therapiegrundlage dienen kann (sozusagen „scintigraphy-guided therapy“), in der ATTR-ACT-Studie nicht	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erbracht wurde, da jeder (!) Patient einen Biopsie-Nachweis hatte und 2) die Bedeutung bzw. der klinische Stellenwert der Knochen-Szintigraphie aufgrund relevanter methodischer Mängel von häufig in diesem Zusammenhang zitierten Arbeiten (u.a. Gillmore et al, Circulation 2016; 133:2404-2412)[6] weiterhin kontrovers diskutiert wird.	
	3.4 Endpunkte der Zulassungsstudie Als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie wurde die Kombination aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen definiert. Des Weiteren wurden als sekundäre Hauptendpunkte a) die Veränderung der Gehstrecke im 6MWT zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline und b) die Veränderung der Lebensqualität im KCCQ-OSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score) zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline definiert. Zudem wurden die folgenden sekundären Endpunkte definiert: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen und TTR-Stabilisierung zu Monat 1. Schließlich wurden noch zahlreiche explorative Endpunkte definiert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>In der G-BA-Nutzenbewertung werden nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität Endpunkte für die Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt:</u> ▪ Mortalität einschließlich kardiovaskulärer Mortalität ▪ Hospitalisierungen einschließlich kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen ▪ Gehstrecke gemessen anhand des 6MWT (6-Minuten-Gehtest) ▪ Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS ▪ Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score) ▪ Unerwünschte Ereignisse	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis. Tafamidis wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).“ Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT ATTR-ACT mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor. In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo. In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend wird für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) aufgrund der in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Ergebnisse für Tafamidis ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3.5 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland Aufgrund der vorliegenden Daten besteht kein besonderer Anlass, an der Übertragbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse auf Deutschland bzw. deutsche Patienten zu zweifeln – zumal ein Drittel der Patienten dieser internationalen Studie in Europa behandelt wurden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	3.6 Nutzenbewertung des G-BA Die Nutzenbewertung von Tafamidis durch den G-BA basiert auf der zulassungsbegründenden ATTR-ACT-Studie[5]. Die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung, 6MWT, EQ-5D-VAS, KCCQ-OSS, und Sicherheit wurden als relevant für die Beurteilung des therapeutischen Effekts von Tafamidis (80mg) eingestuft. Bei einem statistisch signifikanten positiven Effekt hinsichtlich Mortalitäts-, Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Parametern) mit allerdings unklarem Verzerrungspotential sowie im Vergleich zur Placebo-Gruppe fehlendem Sicherheitssignal bestätigt der G-BA einen Zusatznutzen bei Verabreichung von Tafamidis (80mg) in Patienten mit ATTR-Amyloidose. Die Autorengruppe dieser Stellungnahme teilt prinzipiell die Einschätzung des G-BA **(siehe hierzu auch Punkt 4)**.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis. Tafamidis wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).“ Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT ATTR-ACT mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor. In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		„kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo. In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend wird für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		CM) aufgrund der in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Ergebnisse für Tafamidis ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.
	B. Zusätzlicher Bericht des IQWIG Die Fallzahlkalkulation des pU wird in der Dossier-Bewertung des IQWiG ausführlich diskutiert. Das pU ermittelte in seiner Fallzahlkalkulation eine Anzahl von ca. 1920 Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020, die an einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM erkrankt sind. Die diesbezügliche Schlussfolgerung des IQWIG lautet, dass die Ergebnisse durch gegenläufige Effekte unbekannter Größenordnung unsicher seien. Diese Einschätzung wird geteilt, da aus klinischer Sicht noch einige andere Faktoren, die in die Schätzung eingegangen sind, die Unsicherheit erhöhen: Eine Chemotherapie schließt eine ATTR-CM nicht aus; die aufgeführten ICD-10 Codierungen sind teilweise unspezifisch für die Diagnose ATTR-CM (E85.) bzw. umfassen hypertrophe (I42.2) bzw. restriktive Kardiomyopathien (I42.5), die auch anderweitige Ursachen haben	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können. Zudem sind die verwendeten OPS-Codes keineswegs spezifisch für die ATTR-CM. Des Weiteren werden die eingeschlossenen Untersuchungen im Zusammenhang mit der Diagnostik der Erkrankung kaum eingesetzt (z.B. 3-052 = transösophageales Echo; 3-05g = intrakardialer Ultraschall; 3-704 = Myokardszintigraphie). Andererseits ist der postulierte enge zeitliche Zusammenhang zwischen Diagnostik und Diagnose aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung in Frage zu stellen.	
	Aufgrund der jetzt vorhandenen spezifischen Therapie ist eine vermehrte Sensibilisierung für die Erkrankung und damit eine häufigere und frühere Diagnose der kardialen Amyloidose zu erwarten. Die Prävalenz steigt zudem mit dem Alter deutlich an: Bis zu 25% der Patienten über 80 Jahre weisen in histopathologischen Untersuchungen Amyloidablagerungen auf[7]. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass eine wtATTR als kausale Ursache bei bis zu 10% der älteren Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomatik vorliegen kann[8]. In einer Autopsie-Studie wurden 109 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) untersucht, bei denen 19% der Patienten Amyloid-Ablagerungen im linken Ventrikel aufwiesen, was darauf hinweist, dass die wtATTR eine ätiologisch wichtige Rolle auch bei der häufigen HFpEF spielen könnte[9].	Auch diese Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen. Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM, die aus einer Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV resultierten und in einem nächsten Schritt für eine Simulation der Zielpopulation für das Jahr 2020 eingesetzt wurden. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten nicht bekannter Größenordnung

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	C. Basierend auf den Patientenvolumina, den Erfahrungen großer Amyloidose-Zentren und der demographischen Entwicklung dürfte sich die geschätzte Fallzahl in Deutschland eher in einem Bereich um 3.000 Betroffene bewegen – mit deutlich zunehmender Tendenz.	behaftet. Auch ist für die Untergrenze auf Basis der Simulation von einer tendenziellen Überschätzung auszugehen, da die Sterbewahrscheinlichkeit auch höher liegen kann, als in der Simulation angesetzt.
	Ausmaß des Zusatznutzens Bei der Beurteilung eines „Zusatznutzens“ müssen Nutzen und Schaden abgewogen werden. Im vorliegenden Fall handelt es sich um die Behandlung der ATTR-CM. Die Prognose ist schlecht: Einer größeren Studie zufolge liegt die mediane Lebenserwartung der wtATTR bei 47 Monaten (nach Diagnosestellung) und die Mortalitätsrate bei 64% nach 5 Jahren[10]. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich meist um (vorwiegend männliche) Patienten im 7. bis 8. Lebensjahrzehnt handelt.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis. Tafamidis wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).“ Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT ATTR-ACT mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor. In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt
	Tafamidis stabilisiert selektiv das Transthyretin (TTR) und verändert so die Bildung Amyloid- bildender Monomere. Zwei Phase II-Studien zeigten bei Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie eine Stabilisierung der TTR-Tetramer-Konzentration und der kardialen Biomarker für Herzinsuffizienz bei Patienten im Stadium NYHA I und II unter einer täglichen Dosis von 20 mg[11, 12]. Schwerwiegende - ausschließlich auf die Medikation zu beziehende - Nebenwirkungen traten nicht auf. Die	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	multizentrische, internationale Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie ATTR-ACT[5] ist Basis für das Dossier des pU und wurde vom G-BA kommentiert. Dosis-abhängige Sicherheitsbedenken (20mg vs. 80mg) ergeben sich aus den bisher zur Verfügung stehenden Daten nicht. Eine theoretisch mögliche Auswirkung auf den Schilddrüsen-Stoffwechsel (Transportprotein) wurde nicht gefunden. Eine frühere Safety-Analyse für Tafamidis 20mg (Polyneuropathie) über einen Zeitraum von 6 Jahren ergab keine Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen des Medikaments.	„kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo. In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
	In der Zusammenfassung seiner Nutzenbewertung sieht der G-BA für Gesamtmortalität, Morbidität und „Verzögerung der Verschlechterung“ der Lebensqualität jeweils einen statistisch signifikanten Effekt mit unklarem Verzerrungspotential. Hinsichtlich einer „Verbesserung“ der Lebensqualität und Sicherheit (UE und SUE) findet der G-BA in seiner Beurteilung keinen Unterschied. In der Originalstudie verstarben während der Studienzeit von 30 Monaten 78 von 264 der Verum-Patienten (20mg- und 80mg-Gruppe gemeinsam) und 76 von 177 Patienten im Placebo-Arm[5]. Das entspricht einem relativen Risiko von 0,69 für die Gesamtmortalität (entspricht der Kategorie „erheblicher Zusatznutzen“ gemäß Report	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allgemeine Methoden vom IQWiG). Die statistische Analyse ergab Hinweise, dass die 80mg Dosis effizienter sein könnte.	Zusammenfassend wird für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) aufgrund der in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Ergebnisse für Tafamidis ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.
	Betrachtet man zusammenfassend den Zusatznutzen gemäß der IQWiG-Methodik (Report Allgemeine Methoden), so ergibt sich gegenüber der bisherigen supportiven Therapie ein Zusatznutzen „beträchtlichen“ Ausmaßes (moderate Verlängerung der Überlebensdauer, Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine schwerwiegende Nebenwirkung, allerdings keine Verbesserung der Lebensqualität). **Dementsprechend sehen auch wir in der Zusammenschau einen beträchtlichen Zusatznutzen, der allerdings primär erst nach einer längeren Behandlungszeit (>12 Monate) zum Tragen kommt: Der positive Effekt auf die Gesamtmortalität wird in der ATTR-ACT Studie nach ~15 Monaten Tafamidis-Einnahme deutlich.** Bei der Bewertung der Lebensqualität (KCCQ-OSS) zeigte sich hingegen bereits zum ersten Analysezeitpunkt 6 Monate nach Behandlungsstart eine geringere Verschlechterung der Lebensqualität in der Tafamidis- Gruppe (wenn auch keine Verbesserung).	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Bei der Einschätzung des Zusatznutzens bleiben einige Punkte offen, die von großer klinischer Relevanz sind und auf die bei der Analyse laufender (NCT00935012; NCT02791230) und weiterer zukünftiger Studien geachtet werden sollte:</u> a) Welche Tafamidis-Dosis ist die „optimale“ Dosis bzw. bei welcher Dosis ist noch von einer substanziellen „kardialen“ Wirkung auszugehen? Sollte z.B. ein ATTR-Patient mit ATTR-assoziierter „Polyneuropathie“ und gleichzeitiger „Kardiomyopathie“ mit 20mg oder unbedingt mit 80mg Tafamidis behandelt werden? b) Profitieren nur Patienten in klinisch frühen Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA I-II) oder auch diejenigen im fortgeschrittenen Stadium (NYHA III bisher fraglicher Effekt, NYHA IV bisher nicht einbezogen)? c) Wie kann bzw. sollte beim einzelnen Individuum mit ATTR-CM der Therapieerfolg (das Ansprechen einer Therapie mit Tafamidis 80mg) überprüft und beurteilt werden? Eine „verminderte Abnahme der Gehstrecke“ ist nur im Gruppenvergleich von Studien und nicht für das einzelne Individuum beurteilbar. Ebenso ist eine „Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität“ für den einzelnen Patienten nicht beurteilbar.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d) Handelt es sich um eine lebenslange Therapie? Falls ja, handelt es sich nur deshalb um eine lebenslange Therapie, weil verlässliche Parameter zur Beurteilung des individuellen Therapieerfolges bzw. des Therapieansprechens fehlen? e) Treten Nebenwirkungen bei einer noch ausgedehnteren Langzeit-Behandlung (länger als 30 Monate wie in der ATTR-ACT-Studie) bei einer Dosierung von Tafamidis 80mg auf? f) Wie sieht der Nutzen einer frühen Anwendung von Tafamidis zur Verhinderung der zukünftigen Krankheitsprogression aus (z.B. bei asymptomatischen Patienten mit gesicherter kardialer Amyloidose bzw. kardial noch unauffälligen mATTR-Genträgern)?	
	Kosten der Therapie für die GKV Im vorgelegten Dossier des Herstellers (Modul 3) werden - basierend auf einem Preis von 27.004,39 EUR pro N1-Monatspackung (30 Tbl. Vyndaqel 61mg) – Jahrestherapiekosten von 328.553,41 EUR angegeben. Diesbezüglich wird im IQWIG-Bericht angemerkt, dass die Angaben des Herstellers zu den Kosten von Tafamidis *„korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020“* wiedergeben und die Jahrestherapiekosten „plausibel“ seien.	Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unserem Wissensstand zufolge belaufen sich die bisherigen Kosten für Vyndaqel 20mg, das bereits seit 2011 für die Behandlung der ATTR bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I zugelassen ist, auf 13.365,41 EUR pro Monat bzw. 160.384,92 EUR pro Jahr. **Die Gründe für den mehr als doppelt so hohen Preis von 328.553 EUR pro Jahr für Vyndaqel 61 mg (im Vergleich zu Vyndaqel 20mg) sind uns nicht ersichtlich.**	Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Da Tafamidis mit einer Dosierung von 20 mg nicht von der Zulassung für die Behandlung der ATTR-CM umfasst ist, werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur die Studienarme Tafamidis 80 mg und Placebo berücksichtigt. Es werden nachfolgend für den Morbiditätsendpunkt Gehfähigkeit die vorgelegten Analysen zu Monat 18 und für alle anderen Endpunkte die vorgelegten Analysen zu Monat 30 herangezogen.
	Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass in der Zulassungsstudie ATTR-ACT die Studienergebnisse sich zwischen den Dosierungen Tafamidis 20mg vs. 80mg nur unwesentlich unterschieden. Auch für die niedrigere Dosis Tafamidis 20mg zeigte sich ein signifikanter Nutzen hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen. Auch unter diesem Aspekt ist der o.a. große Preisunterschied zwischen den beiden Dosierungen nicht ganz nachvollziehbar.	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verordnung von Tafamidis im klinischen Alltag Hinsichtlich des praktischen Vorgehens bei der Verordnung von Vyndaqel 61mg für Patienten mit ATTR-CM existieren noch einige Unklarheiten, die nach Möglichkeit möglichst rasch geklärt werden sollten: - Unserem Kenntnisstand zufolge, ist eine Verordnung von Vyndaqel 61mg über Rezept nur möglich, wenn ein/e Kardiologe/in die Diagnose einer ATTR-CM und die Indikation für Vyndaqel 61mg stellt. - Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass im **niedergelassenen Bereich** noch keine „Praxis-Besonderheit“ (auf Bundesebene) für das Vyndaqel 61mg vorliegt und die Kosten hierfür über das Ausgabenvolumen des Praxisinhabers laufen. Dies wiederum wird zu einer Überschreitung des Ausgabenvolumens der jeweiligen Praxis und somit zu einer Prüfung des Ausgabenvolumens für die verordnende Praxis führen – weshalb viele Praxen die Rezeptierung von Vyndaqel 61mg zurzeit sehr kritisch sehen und eher ablehnen. - Damit prinzipiell der Status einer zumindest „individuellen Praxis-Besonderheit“ für die Verordnung von Vyndaqel 61mg	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erfüllt ist und somit eine Verordnung von Vyndaqel 61mg im niedergelassenen Bereich möglich ist, müssen neben der Indikation noch u.a. folgende Kriterien erfüllt sind: o Die Diagnose ATTR-CM muss sicher sein (in der Regel durch eine Myokardbiopsie); eine AL-Amyloidose muss ausgeschlossen sein. o Es darf sich nicht um einen „off-label-use" handeln (so ist z.B. die Verordnung von Vyndaqel 20mg für die Behandlung der ATTR-CM nicht zulässig). o Es darf keine günstigere Vergleichstherapie vorliegen. - Etwas anders sieht es im **universitären Bereich** aus: So haben Hochschulambulanzen (HSA) mittlerweile die Möglichkeit, Arzneimittelverordnungen via Rezept durchzuführen und können auch Vyndaqel 61mg rezeptieren. Da es jedoch bisher nur eine N1-Packung des Vyndaqel 61mg gibt, müsste das Rezept monatlich erneuert werden – was diverse praktische Schwierigkeiten mit sich bringt.	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In unseren Augen wäre ein vernünftiges und praktikables Vorgehen hinsichtlich der Verordnung von Vyndaqel 61mg, wenn a) die Erstverordnung des Vyndaqel 61mg in einem (universitären) Expertise-Zentrum mit besonderer Erfahrung für die Diagnose und Therapie der ATTR-CM - unter zentraler Beteiligung von Kardiologen und Internisten - erfolgt, b) die anschließende Weiterverordnung durch die niedergelassenen Kollegen – in enger Zusammenarbeit mit dem übergeordneten Expertise-Zentrum - durchgeführt wird und c) eine spätestens halbjährliche Wiedervorstellung im übergeordneten Expertise-Zentrum erfolgen muss, damit die Indikation, Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit der Fortführung einer (teuren) Vyndaqel-Therapie entsprechend re-evaluiert werden kann. Diesbezüglich sollte nach Möglichkeit eine separate Stellungnahme der beteiligten Ärzte-, Patienten-, Krankenhaus- und KV-Vertreter erfolgen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Zusammenfassung	Auch die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Möglichkeit, der zunehmenden Zahl an Patienten mit ATTR-CM erstmals eine spezifische, gezielte und zugelassene Therapie mit dem Vyndaqel 61mg anbieten zu können, ist ein wichtiger medizinischer Fortschritt. Es muss jedoch auch festgehalten werden, dass der Zusatznutzen zwar „beträchtlich“ ist, aber aufgrund des erläuterten Verzerrungspotentials der erhobenen Daten und der schwierigen bis unmöglichen Beurteilbarkeit des individuellen Nutzens auch mit der gebotenen Vorsicht zu betrachten ist. Hinzukommt, dass wichtige „klinische“ Fragestellungen, die im klinischen Alltag bei der Entscheidung FÜR oder GEGEN eine Therapie mit Vyndaqel 61mg von zentraler Bedeutung sind, bisher nicht ausreichend adressiert bzw. untersucht wurden. Auch die praktische Umsetzung der Verordnung von Vyndaqel 61mg ist derzeit noch mit einigen Unklarheiten assoziiert, die zeitnah geklärt werden sollten.	
	In Anbetracht dieser Punkte und der relativ hohen Kosten der Therapie mit Vyndaqel 61mg – die für uns nicht ganz nachvollziehbar sind – sollte eine sorgfältige individuelle Einschätzung erfolgen, ob eine Therapie mit Vyndaqel 61mg sinnvoll indiziert ist und wie lange sie durchgeführt wird. Dabei sind	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die derzeitigen Informationen zum „Anwendungsgebiet“ in der Fachinformation von Vyndaqel 61mg nicht ausreichend. Vielmehr sollten die erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ATTR-ACT entsprechende Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

(1) Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, Fontana M, Gheysens O, Gillmore JD, Glaudemans AWJM, Hanna MA, Hazenberg BPC, Kristen AV, Kwong RY, Maurer MS, Merlini G, Miller EJ, Moon JC, Murthy VL, Quarta CC, Rapezzi C, Ruberg FL, Shah SJ, Slart RHJA, Verberne HJ, Bourque JM. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Card Fail* 2019 November;25(11):e1-e39. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.08.001

(2) Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, Fontana M, Gheysens O, Gillmore JD, Glaudemans AWJM, Hanna MA, Hazenberg BPC, Kristen AV, Kwong RY, Maurer MS, Merlini G, Miller EJ, Moon JC, Murthy VL, Quarta CC, Rapezzi C, Ruberg FL, Shah SJ, Slart RHJA, Verberne HJ, Bourque JM. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *J Card Fail* 2019 November;25(11):854-65. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.08.002

(3) Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Grogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina QC, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019 September;12(9):e006075. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075

(4) Yilmaz A, Bauersachs J, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B, Morbach C, Nagel E, Schulze-Bahr E, aus dem Siepen F, Frey N. DGK-Positionspapier "Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose". *Der Kardiologe* 2019 August 23;(13):264-91. https://doi.org/10.1007/s12181-019-00344-5

(5) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz 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. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 September 13;379(11):1007-16. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689

(6) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016 June 14;133(24):2404-12. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612

(7) Cornwell GG, III, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983 October;75(4):618-23. https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90443-6

(8) Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015 October 7;36(38):2585-94. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338

(9) Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, Roger VL, Gertz MA, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Redfield MM. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014 April;2(2):113-22. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.11.004

(10) Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, Berk JL, Seldin DC. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation* 2016 January 19;133(3):282-90. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852

(11) Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2015 March;8(2):117-27. https://doi.org/10.1007/s12265-015-9613-9

(12) Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, Quyyumi AA, Aarts J, Falk RH. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015 May;8(3):519-26. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.6.2020
Stellungnahme zu	Tafamidis (Vyndaqel®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

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 2. Juni 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Tafamidis (Vyndaqel®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Tafamidis im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle ausschließlich positive Effekte beim Gesamtüberleben, der Morbidität (Hospitalisierungen, Gehstrecke, EQ-5D-VAS) sowie der Lebensqualität. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen,
Notwendigkeit und Verhältnismäßigkeit der Vielzahl an zusätzlichen Anforderungen an UE-Analysen und Subgruppenanalysen ist zu hinterfragen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Hersteller legt in seinem Dossier neben den berücksichtigten Ergebnissen zu Gesamtraten für UE, schweren UE, SUEs und Therapieabbrüchen aufgrund von UE auch umfangreiche UE-Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. Für eine Reihe dieser Endpunkte sieht der Hersteller eine Vielzahl positiver Effekte, die von der G-BA-Geschäftsstelle zwar kommentiert werden, jedoch in der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Studie nicht dargestellt werden. Dies wird alleine damit begründet, dass es fraglich sei, inwiefern die Effekte zugunsten von Tafamidis auf eine bessere Verträglichkeit zurückzuführen sind oder auch eine Progression der Grunderkrankung miterfassen. Zudem stellt die G-BA-Geschäftsstelle in den vorgelegten Subgruppenanalysen zu den unerwünschten Ereignissen eine Vielzahl von Effektmodifikationen fest. Aufgrund des Fehlens gleichgerichteter Muster und insb. in Anbetracht der hohen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests werden diese Subgruppenanalysen jedoch alle als wenig aussagekräftig eingestuft. Festzustellen ist damit, dass die zahlreichen vorgelegten Analysen zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene und zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sowie die Vielzahl an Subgruppenanalysen als wenig aussagekräftig und damit nicht bewertungsrelevant für Nutzenbewertung eingestuft wurden. Diese Bewertung ist damit	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
insb. relevant vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die damit vom G-BA zusätzlich geforderten Analysen in den aktualisierten Modulvorlagen sind somit, wie vom vfa bereits früher dargelegt, in ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihrer Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Tafamidis (D-510)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2020
von 12:13 Uhr bis 13:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Baumann
Frau Dr. Schönhardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Genet
Herr Dr. Heinze
Herr Leverkus
Herr Dr. Lüke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Nowak
Herr Prof. Yilmaz

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit leichter Verspätung herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – mündliches Stellungnahmeverfahren Tafamidis, ein Orphan-Bewertungsverfahren. Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Juni dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in einer gemeinsamen Stellungnahme, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Alnylam Germany GmbH Stellung genommen und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Ich möchte Sie bitten, dass Sie Ihre Mikrofone ausstellen, wenn Sie nicht das Wort haben, weil es sonst Rückkopplungen gibt. Für Pfizer müssten Frau Dr. Genet, Herr Dr. Heinze, Herr Leverkus und Herr Dr. Lüke da sein. – Danke. Für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin müsste Herr Prof. Dr. Sauerbruch da sein, ja, Herr Prof. Nowak und Herr Prof. Yilmaz für die DGK. – Danke schön. Frau Dr. Baumann und Frau Dr. Schönhardt müssten für Alnylam Germany GmbH da sein. – Wunderbar und Herr Dr. Werner ist für den vfa da. – Wunderbar. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zu der Dossierbewertung und zu den relevanten Punkten einführend vorzutragen. Danach würden wir in eine Frage- und Antwortrunde eintreten. Bitte schön, Herr Leverkus, Sie haben das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Bevor wir in die Anhörung eintreten, möchte ich Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen. Der virtuellen Situation geschuldet erlauben Sie bitte, dass sich jeder aus dem Team selber vorstellt. Herr Lüke macht den Anfang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Herr Lüke.

Herr Dr. Lüke (Pfizer): Guten Tag von meiner Seite. Mein Name ist Tobias Lüke. Ich bin der medizinische Direktor für die seltenen Erkrankungen bei Pfizer in Deutschland. Ich übergebe an Herrn Dr. Heinze.

Herr Dr. Heinze (Pfizer): Guten Tag. Mein Name ist Matthias Heinze. Ich bin Medical Advisor im Pfizer-Team und für die medizinischen Aspekte des Nutzendossiers zuständig. Ich übergebe an meine Kollegin, Frau Dr. Genet.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Guten Tag. Mein Name ist Astrid Genet. Ich arbeite bei Pfizer in der Abteilung Nutzenbewertung. Ich bin für Tafamidis zuständig, und habe mich insbesondere um die methodischen Aspekte und das Modul 4 gekümmert. Ich übergebe wieder an Herrn Leverkus.

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

Herr Leverkus (Pfizer): Mein Name ist Friedhelm Leverkus. Ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer. Die einleitenden Worte werde ich mir mit Herrn Lüke teilen. Zunächst wird Herr Lüke eine kurze Einführung zur Erkrankung und zu Tafamidis geben. Anschließend werde ich auf Verfahren und die Nutzenbewertung eingehen.

Herr Dr. Lüke (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Es geht heute um die Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, im Folgendem als ATTR-CM abgekürzt. Die ATTR-CM ist eine Erkrankung, bei der sich Amyloidfibrillen, die sich aus fehlgefalteten Monomeren des Transthyretin-Proteins bilden, zwischen den Herzmuskelzellen einlagern. Dadurch verdicken sich beiderseitig die Herzkammerwände und werden steif. Das Füllvolumen der Kammern wird reduziert, und die Pumpfunktion geht zunehmend verloren. Die ATTR-CM teilt das Schicksal mit vielen anderen seltenen Erkrankungen, die mit unspezifischen Symptomen beginnen. Viele Ärzte kennen das Krankheitsbild nicht. Dementsprechend vergehen vom Auftreten erster Symptome bis zur richtigen Diagnosestellung viele Jahre.

Wie sehen diese Patienten aus? Sie präsentieren sich zunächst mit unspezifischen Symptomen einer fortschreitenden Herzinsuffizienz. Das heißt, die Patienten leiden zunehmend an Kurzatmigkeit, Belastungsintoleranz, Erschöpfung, Flüssigkeitseinlagerungen in den Beinen und in der Lunge, Herzrhythmusstörungen und daraus resultierend einer drastisch verminderten Lebensqualität. Dabei ist die Pumpfunktion der verkleinerten linken Herzkammer noch relativ lange erhalten. Kardiologen nennen diesen Typ von Herzinsuffizienz deshalb Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion oder kurz HFpEF. Erhaltene Auswurffraktion hört sich zunächst recht gutmütig an. Die Prognose ist aber sehr schlecht. Unbehandelt versterben die betroffenen Patienten innerhalb von wenigen Jahren nach der Diagnosestellung an Herzversagen. Damit ist die ATTR-CM sicherlich mit aggressiven Krebserkrankungen vergleichbar.

Häufig wird durch eine leitliniengerechte Standardtherapie für Herzinsuffizienz mit Betablockern oder ACE-Hemmern die Situation nicht verbessert, sondern eher verschlechtert. Calciumkanalblocker und Digitalis sind kontraindiziert. Diuretika, entwässernde Medikamente, scheinen momentan die beste symptomatische Behandlungsoption zu sein. In den letzten Jahren sind pharmakologische Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Auswurffraktion ohne Differenzierung nach der zugrundeliegenden Pathologie oft negativ ausgefallen. Herzinsuffizienz ist also nicht gleich Herzinsuffizienz. Wenn eine ATTR-CM Ursache der Herzinsuffizienz ist, kann dem Patienten nur mit einer spezifischen Therapie geholfen werden.

Das Medikament Tafamidis hat einen spezifischen Wirkansatz für die ATTR-Amyloidose, indem es das Transthyretin-Protein im Blut stabilisiert und dadurch die Voraussetzung für die Bildung von Amyloidfibrillen hemmt. Obwohl wir uns im Bereich der seltenen Erkrankungen befinden, hat Pfizer eine echte randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie mit harten Endpunkten durchgeführt. Die ATTR-ACT-Studie hat in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskulär assoziierte Hospitalisierung, Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit deutliche Vorteile bei Patienten gezeigt, die mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo behandelt worden sind. Dies ist ein echter medizinischer Durchbruch.

Tafamidis stellt momentan die einzige pharmakologische Therapieoption dar, die spezifisch für die ATTR-CM zugelassen ist. Tafamidis wird einmal täglich oral eingenommen und ist sehr gut verträglich. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMA erfolgte

am 17. Februar 2020. Tafamidis ist nun in der Dosierung 61 Milligramm freie Säure für die deutschen Patienten mit ATTR-CM erhältlich.

Spätestens seit beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in München die ATTR-ACT-Studie im August 2018 vorgestellt wurde, hat die ATTR-CM eine große Aufmerksamkeit in den kardiologischen Fachkreisen erfahren. Ich bin davon überzeugt, dass durch die Tatsache, dass mit Tafamidis eine zugelassene spezifische, effektive und verträgliche Therapieoption für die ATTR-CM zur Verfügung steht, in anderen medizinischen Fachgruppen mehr auf das Krankheitsbild geachtet wird und betroffene Patienten früher diagnostiziert werden. Nur eine frühe Diagnose und eine effektive Therapie werden die Prognose dieser Patienten deutlich verbessern können. – Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit und gebe zurück an Herrn Leverkus.

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

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank. – Wir sind heute in einer für eine frühe Nutzenbewertung außergewöhnlichen Situation. Mit Tafamidis haben wir ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, das eine sehr solide Evidenzbasis hat. Bei der ATTR-ACT-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit langer Laufzeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, könnten Sie das Mikrofon etwas höher halten? – Wunderbar. Danke.

Herr Leverkus (Pfizer): Neben Placebo und Tafamidis bekamen die Patienten die Standardtherapie als Hintergrundmedikation, sodass auch die in Deutschland übliche Therapie in der Studie angewandt wurde. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erfasst und bewertet. Wie in der Bewertung des G-BA dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleichsarm einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit auf. Das zeigt sich vor allem in der Mortalität durch eine Verringerung der Gesamtmortalität um 30 %. In der Morbidität zeigen sich eine Reduktion des Hospitalisierungsrisikos sowie eine verringerte Abnahme der funktionalen Kapazität und des Gesundheitszustandes. Auch in der Lebensqualität konnte ein Vorteil von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie demonstriert werden.

In der Gesamtschau ist die Sicherheit von Tafamidis mit der von Placebo vergleichbar. Innerhalb der unerwünschten Ereignisse zeigt sich sogar ein Vorteil für Tafamidis, der wahrscheinlich durch das stärkere Fortschreiten der Grunderkrankung im Kontrollarm hervorgerufen ist. Insgesamt bietet Tafamidis eine hervorragende Wirksamkeit mit sehr guten ... (akustisch unverständlich). In seiner Bewertung hat der G-BA eine gewisse Unsicherheit bezüglich des Verzerrungspotenzials der ATTR-ACT-Studie …. (akustisch unverständlich).

Wir haben alle angefragten Punkte in unserer Stellungnahme adressiert, und wo hilfreich zusätzliche Analysen vorgelegt. Wir sind überzeugt, dass wir durch unsere Ausführungen alle Unsicherheiten klären konnten. Es wird unserer Ansicht nach deutlich – –

Frau Teupen: Herr Leverkus, Sie sind ganz schwer zu verstehen.

Herr Leverkus (Pfizer): Noch einmal: Wir haben alle angefragten Punkte in unserer Stellungnahme adressiert, und wo hilfreich zusätzliche Analysen vorgelegt. Wir sind überzeugt, dass wir durch unsere Ausführungen alle Unsicherheiten klären konnten. Es wird

unserer Ansicht nach deutlich, dass das Verzerrungspotenzial der ATTR-ACT-Studie auf Studien- und Endpunktebene als niedrig einzustufen ist.

Insgesamt erlaubt uns die ausgesprochen gute Evidenzbasis von Tafamidis, verlässliche Aussagen zu dem Zusatznutzen zu machen. In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte durch die Behandlung mit Tafamidis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht in einer Verlängerung der Lebensdauer, der Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Linderung der Erkrankung. Dies wird bei einem sehr guten Sicherheitsprofil erreicht. Für die Zielpopulation von Tafamidis, unheilbar erkrankte Patienten, sieht Pfizer daher einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie als belegt an. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführungen. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sehen Sie innerhalb der ATTR-CM Patientengruppen möglicherweise die eine oder andere Gruppe, die von einer Tafamidis-Therapie besonders profitiert, zum Beispiel in Abhängigkeit vom TTR-Mutationsstatus des Patienten oder sonstigen Gegebenheiten?

Zweite Frage: Wir kennen Tafamidis seit 2011 aus der verwandten Indikation ATTR-PN, also aus der Polyneuropathie. Da ist es zugelassen und wird eingesetzt. Wie sind die Erfahrungen in der klinischen Praxis zur Wirksamkeit und Sicherheit in diesem Indikationsgebiet? Das wird man sicher auch ein Stück weit übertragen können. Das würde mich jetzt von den Klinikern interessieren. Vielleicht fangen wir mit Herrn Sauerbruch an, dann Herr Nowak und dann Herr Yilmaz. – Herr Professor Sauerbruch, bitte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ihre gezielte Frage möchte ich gleich an die Kardiologen weitergeben; ich bin Allgemeininternist und Gastroenterologe. Die können am besten dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Allgemeininternisten wissen alles. Dann machen wir es mit den Kardiologen. – Herr Nowak und dann Herr Yilmaz.

Herr Prof. Nowak (DGK): Ich denke, Herr Yilmaz ist der richtige Mann, um das zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Yilmaz. Dann haben wir es auf einen verengt.

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Jetzt ist der Ball bei mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, und Sie können es auch nicht mehr wegdrücken, es ist keiner mehr da.

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Wir haben zu dem Aspekt, welche Patienten von dieser Tafamidis-Therapie ganz besonders profitieren würden, in unserer Stellungnahme schon wichtige Aspekte angesprochen. Wenn man sich die Zulassungsstudie, diese ATTR-ACT-Studie, anschaut, stellt man fest, dass zum einen klare Ein- und Ausschlusskriterien gewählt worden sind. Das heißt, es ist ganz klar zu sagen, welche Patienten bisher nicht untersucht worden sind und für welche Patienten es keine Daten gibt, dass sie davon profitieren würden. Das ist erst einmal ganz wichtig.

Punkt zwei ist: Wenn Sie uns jetzt fragen, welche Patienten davon profitieren und Sie wollen wissen, welcher individuelle Patient davon profitiert, dann stellt sich die Schwierigkeit, dass das individuelle Ansprechen der Tafamidis-Therapie leider schwer zu überprüfen ist. Das muss man ganz klar festhalten. Natürlich kann man festhalten, dass Patienten zum Beispiel im sogenannten NYHA-Studium I und II, das heißt, Patienten, die, wenn Sie sie entsprechend belasten, nur eine geringe Kurzatmigkeit oder noch gar keine Kurzatmigkeit verspüren, gemäß dieser ATTR-ACT-Studie primär profitiert haben und dass Patienten im fortgeschrittenen Herzinsuffizienzstadium NYHA III nicht oder kaum profitiert haben; das lässt sich so festhalten. Insofern kann man mit einer gewissen Vorsicht eine gewisse Eingrenzung durchführen, aber ich betone nochmals: Das individuelle Ansprechen, ob ein einzelner Patient wirklich von dieser Therapie profitiert, ist extrem schwierig zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Yilmaz. Sie würden es also wenn, dann vom NYHA-Status oder von der NYHA-Klasse ableiten?

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Nicht nur von NYHA. Wir haben das, wie gesagt, formuliert: Wir würden die Ein- und Ausschlusskriterien der ATTR-ACT-Studie heranziehen und uns an diesen orientieren. Dazu zählt unter anderem das NYHA-Stadium. Dazu zählt aber auch, wie alt die Patienten sind, ob die Diagnose entsprechend sauber gesichert worden ist, das heißt, ob es ein Biopsieergebnis gibt, das die Diagnose gesichert hat. Dazu zählt auch, ob der Patient niereninsuffizient ist. Das heißt, Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion wurden in diese ATTR-ACT-Studie nicht eingeschlossen. Viele Patienten, die eine ATTR-Amyloidose des Herzens haben, haben leider auch schon eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz. Das heißt, auch diesen Patienten sollte man dieses Tafamidis bisher nicht anbieten, weil es keine Daten gibt, die einen Nutzen für diese Patienten zeigen. Die Ein- und Ausschlusskriterien der ATTR-ACT-Studie sind sicherlich für den Kliniker relevante Parameter, an denen man sich orientieren kann.

Was Ihre zweite Frage von vorhin angeht: Sie hatten das Tafamidis 20 mg für die Polyneuropathie angesprochen, was das Sicherheitsprofil angeht. Da sind die Kardiologen nicht diejenigen, die das Tafamidis 20 mg bisher eingesetzt haben, weil es nur für die Behandlung der Polyneuropathie zugelassen war; das waren primär die Neurologen. Wir wissen aber aus den publizierten Daten, dass die Sicherheit von Tafamidis überzeugend ist, und Sicherheitsbedenken, was die Therapie unter Einhaltung der Studienein- und -ausschlusskriterien angeht, haben wir eigentlich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen mit einer Rückfrage an Herrn Yilmaz, dann Frau Teupen und Herrn Dr. Heinze vom pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Vielen Dank an Herrn Yilmaz für die Ausführungen. – Ich habe eine Rückfrage dazu. Sie haben eben kurz angerissen, Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf den Unterschied zwischen der Studienpopulation und der Zulassung hingewiesen, und zwar auf die Indikationsstellung. In der Studie hatten alle Patienten einen Erkrankungsnachweis bei Biopsie. Für die Zulassung reichen die Knochenszintigrafie und Laborparameter. Sie haben sich dazu kritisch geäußert und methodische Mängel, auch der Szintigrafie beschrieben. Können Sie das bitte noch einmal näher ausführen?

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Das Thema ist natürlich ein Thema, das letztendlich unter den Kardiologen und auch zwischen Kardiologen und Nuklearmedizinern derzeit heiß diskutiert wird. Wenn man sich die ATTR-ACT-Studie genau anschaut, war es so, dass eine bioptische Sicherung dieser Amyloidose ein Einschlusskriterium war; das heißt, Sie haben keinen Patienten, der ohne Biopsienachweis behandelt worden ist. Wenn man sich vor Augen führt, dass man hier eine sehr teure Therapie hat, dann möchte man auch eine ganz sichere Diagnose haben, bevor man einen Patienten therapiert. Nun gibt es diverse nuklearmedizinisch geführte Arbeiten, und es gibt eine große multizentrische Studie, die von Herrn Gilmore und Kollegen aus London publiziert worden ist, in der man gezeigt hat, dass man bei einer sogenannten Knochenszintigrafie eine sehr deutliche Tracer-Anreicherung im Herzen feststellt und diese Tracer-Anreicherung mit einem sehr hohen positiv prädiktiven Wert, mit einer kardialen Amyloidose korreliert. Diese Arbeit war letztendlich ausschlaggebend, dass einige Positionspapiere und Empfehlungsleitlinien gesagt haben: Eine Knochenszintigrafie per se sollte ausreichend sein, um die Diagnose zu sichern und man könnte auf die Biopsie verzichten.

Ich zähle zu denjenigen, die diese multizentrische Studie sehr kritisch sehen, weil ich a) weiß, dass es eine retrospektive Analyse war und b), weil von vornherein über 200 Patienten aus nicht genau erklärten Gründen ausgeschlossen wurden. Insofern sind die Ergebnisse dieser Arbeit mit einer gewissen Vorsicht zu genießen. Deshalb sage ich, dass diese Arbeit allein nicht ausreichend ist, um die Knochenszintigrafie als nicht diagnostisches Verfahren für die Diagnosesicherung zu etablieren, und ich betone nochmals, dass die ATTR-ACT-Studie nicht gezeigt hat, dass man mit der Knochenszintigrafie die Diagnose stellt, dann therapiert und sozusagen eine Szintigrafie-gesteuerte Therapie durchführt; das ist nicht gezeigt worden. Das haben wir in unserer Stellungnahme angemerkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lenzen, noch eine Nachfrage dazu?

Herr Dr. Lenzen: Vielen Dank, Herr Yilmaz. – Wie wird das in der Praxis gemacht? Wie viele Patienten bekommen eine Biopsie, bevor eine Tafamidis-Therapie eingeleitet wird? Oder können Sie vielleicht das Verhältnis der Patienten abschätzen, die per Szintigrafie diagnostiziert werden, und dem Anteil, der eine Biopsie bekommt?

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Das hängt ein wenig vom jeweiligen Zentrum und den Möglichkeiten der jeweiligen Zentren ab. Es ist sicherlich – damit man das in das richtige Licht stellt – ein Nutzen, dass man diese Knochenszintigrafie hat und damit zum Beispiel die Möglichkeit, was im klinischen Alltag der Fall ist, zufällig im Rahmen einer anderweitigen Indikation festzustellen, dass im Bereich des Herzens eine Tracer-Anreicherung vorhanden ist, um die Verdachtsdiagnose auf eine Amyloidose zu äußern. In großen Zentren wie in Berlin, in Münster oder auch in Würzburg, wo viele Amyloidose-Patienten behandelt werden, zählt die bioptische Sicherung weiterhin zum Goldstandard, und vor der Einleitung einer Tafamidis-Therapie wird eigentlich dieser Weg gegangen. Der Punkt ist letztendlich auch der – das habe ich vorhin versucht, ein wenig zu verdeutlichen : Wenn wir eine derart teure Therapie durchführen, dann ist es eben nicht ganz nachvollziehbar, weshalb man sich vor der entsprechenden Biopsie scheut und die Diagnose nicht bioptisch sichert. In den meisten universitären Standorten zählt die Biopsie zum Diagnosegoldstandard. Ich weiß aber von Kollegen, zum Beispiel aus Heidelberg, wo man sich im Einzelfall durchaus mit der Szintigrafie begnügt und bei einer eindeutigen Szintigrafie eine Tafamidis-Therapie einleitet. Prozentuale Zahlenangaben zu

geben, ist jetzt nicht möglich. Wie gesagt, das variiert sicherlich von Zentrum zu Zentrum. Bei uns in Münster ist es so, dass über 95 % der Patienten eine bioptische Sicherung haben und erst danach für eine Tafamidis-Therapie infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Yilmaz. – Ich sehe, Herr Lenzen nickt, also ist die Frage beantwortet? – Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Herrn Dr. Heinze. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Das wäre fast eine Frage für den Unterausschuss Methodenbewertung zur Diagnostik. Aber das war nicht unsere Frage. – Ich gehe noch einmal zu Herrn Leverkus zurück. Sie haben kurz beschrieben, dass Sie Daten nachgereicht haben. Wir würden gern etwas zum Verzerrungspotenzial fragen, das in dem Bericht angegeben wurde. Können Sie zurm Überleben, zu den sechs Minuten Gehstrecke und dem Instrument zur Lebensqualität noch einmal etwas sagen? Können Sie sagen, was eigentlich die Aussagen zu Ereigniszeitanalysen, Rücklaufquoten sind, damit wir noch einmal klar haben können, wie weit man das Verzerrungspotenzial ansehen kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU? – Frau Genet, bitte.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Die Frage war zu dem Verzerrungspotenzial, was die Rücklaufquoten angeht: Wir haben die Rücklaufquoten nachgereicht, die Sie speziell für die Patienten, die noch am Leben waren, und nicht die, die sich noch in der Studie befanden, gewünscht haben. Für die sechs Minuten Gehstrecke (6-MWT), den EQ5D und den KCCQ. Die Rücklaufquoten sind trotzdem sehr robust und über 70 %. Außer bei dem 6-Minuten-Gehtest in der Placebogruppe ab dem Monat 18 für die zwei letzten Visiten, sozusagen Monat 24 und Monat 30, hier fallen die Rücklaufquoten kurz unter 70 %, nämlich 68 und 65 %. Um sicherzustellen, dass das keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat und diese Rücklaufquoten keine Verzerrungsgründe sind, haben wir eine zusätzliche Analyse durchgeführt. Wir haben dann wieder die mittlere Veränderung des 6-Minuten-Gehtests gezeigt, aber bis zu Monat 18, das heißt, solange die Rücklaufquoten in beiden Armen über 70 % waren.

Unsere Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen eigentlich ganz gut die Ergebnisse der Analyse, die wir im Dossier dargestellt haben. Das heißt, die Rücklaufquoten haben überhaupt keinen Einfluss auf das Ergebnis. Das war für den KCCQ für den 6-Minuten-Gehtest und EQ5D. Ich denke, bei KCCQ, bei der Lebensqualität gab es auch die Frage der Zensierungsgründe. Die Zensierungsgründe haben wir in der Stellungnahme ausführlich erklärt. Die Patienten sind in der Studie zensiert worden, wenn sie bei der letzten verfügbaren Messung bisher kein Ereignis hatten, das heißt keine Verschlechterung und auch keine Verbesserung.

Bei Tafamidis sind die meisten Patienten zu Monat 30 zensiert worden, das heißt Patienten, die über die Studienzeit keine Ereignisse hatten. In der Tafamidis-Gruppe gab es natürlich viel mehr Patienten, die kein Ereignis hatten. Ich spreche von der Verschlechterung, weil das Ergebnis signifikant war. Es gab in der Tafamidis-Gruppe viel mehr Patienten, die keine Verschlechterung hatten, als die in der Placebogruppe. Das heißt, zu Monat 30 sind mehr Patienten in der Tafamidis-Gruppe zensiert worden. Zu den anderen Zeitpunkten war die Anzahl der Zensierungen eigentlich in den beiden Armen gut vergleichbar. Wir haben

zusätzlich noch eine Sensitivitätsanalyse zur Sicherheit mit einer Competing-Risk-Analyse eingereicht, wobei wir gesagt haben, wenn das ein Hauptrisiko ist, dann die Verschlechterung, und wenn die Patienten keine Verschlechterung haben und zensiert werden, dann bekommen sie eine Competing Risk. Die Ergebnisse sind hier erneut sehr robust und bestätigen die Ergebnisse der maßgeblichen Analyse, die wir im Dossier dargestellt haben. – Ich hoffe, ich habe Ihre Frage beantwortet.

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Genet. – Frau Teupens Frage ist beantwortet. Herr Fischer aus der Fachberatung Medizin hat eine Nachfrage an Sie. – Herr Fischer, bitte, danach Frau Bickel, Herr Eyding und Herr Dr. Heinze vom pU hatte sich eben auch noch gemeldet. – Herr Dr. Heinze, Entschuldigung.

Herr Fischer: Eine kurze Rückfrage zu den Competing-Risk-Analysen: Habe ich das richtig verstanden, dass im Endeffekt alle Personen, die zensiert wurden, als Competing Risk in die Analyse eingegangen sind, oder können Sie noch einmal kurz sagen, welche Personen als Competing Risks eingegangen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet, bitte.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Wir haben eigentlich zwei unterschiedliche Competing-Risk-Analysen für KCCQ, zur Lebensqualität gemacht. Das Hauptrisiko war die Verschlechterung, und wenn die Patienten bisher keine Verschlechterung hatten, aber zensiert wurden, dann haben wir für den Patienten ein Competing-Risk gezählt. Wir hatten zwei Ansätze. Einmal sind alle Zensierungsgründe als Competing Risks berücksichtigt worden und zum anderen haben wir die Zensierung am Ende der Studie nicht als Competing Risk gezählt, weil das nicht Ratio der Zensierung war. Ich hoffe, ich habe ihre Frage zur Operationalisierung der Competing-Risk-Analyse beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fischer nickt. Okay. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Heinze, der sich vor geraumer gemeldet Zeit hatte, dann Frau Bickel und Herrn Eyding. – Herr Dr. Heinze, bitte.

Herr Dr. Heinze (Pfizer): Ich wollte doch noch einmal kurz zum Eingangsstatement von Herrn Prof. Yilmaz ergänzen. Auch die NYHA III-Patienten profitieren von Tafamidis. Die ATTR-ACT-Studie zeigt, dass auch die NYHA III-Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber der Placebogruppe haben. Gleichwohl ist es aus medizinischer Sicht sinnvoll, die Krankheit möglichst früh zu diagnostizieren, um den weiteren Verlauf möglichst früh zu verzögern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Bickel und dann Herr Eyding. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Todesfälle. Da scheint es zumindest eine Diskrepanz, die auch die Fachberatung Medizin anspricht, zwischen 46 und 49 Todesfällen zu geben. Vielleicht können Sie erläutern, warum Sie 46, glaube ich, berechnet haben, aber eigentlich 49 in der Studie aufgetreten sind.

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

Frau Dr. Genet (Pfizer): Das möchte ich gerne erklären. – Es war eine Mortalitätsanalyse, aber im Dossier haben wir zwei Analysen gezeigt. Das war eine präspezifizierte Analyse, die schon im CFR gemacht wurde. Hier gab es dann zwei unterschiedliche Operationalisierungen. Die erste Operationalisierung war, die Patienten, die eine Herztransplantation erhalten hatten, wurden als Todesfälle gezählt. Hier haben wir dann in der Mortalitätsanalyse 54 Fälle, das heißt, die Patienten, die in der Studienzeit entweder verstorben sind oder eine Transplantation hatten. Hier haben wir mehr als die 49 Fälle erfasst, die eigentlich gestorben sind. Aber in der Mortalitätsanalyse sind die Ereignisse definiert, je nach Operationalisierung als Todesfälle oder Transplantation.

Wir haben zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse, die auch präspezifiziert war, durchgeführt. Das heißt, dieses Mal wurden die Todesfälle als Todesfälle gezählt, aber die Patienten, die eine Transplantation erhalten haben, sind zensiert worden. Es gab drei Patienten, die eine Transplantation erhalten haben und danach verstorben sind. Diese drei Patienten sind der Unterschied zwischen den 49 und den 46 Ereignissen. Das heißt, die 46 Patienten, die vor der Zensierung verstorben sind, sind in der Mortalitätsanalyse gerechnet worden. Aber dazu gab es noch drei Fälle, die vor dem Todesfall zensiert worden sind. Diese Patienten sind nicht in der Time-to-Event-Analyse zur Mortalität als Ereignis berücksichtigt worden. Zusätzlich haben wir in der Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse zur Mortalität eingereicht und in dieser Analyse haben wir dann wirklich nur die Todesfälle berücksichtigt. Das heißt, die Transplantationen sind in diesem Ansatz ignoriert worden. Dann finden wir wieder unsere 49 Todesfälle innerhalb der Studienzeit. – Ich hoffe, das macht Sinn.

Wenn ich zusätzlich noch etwas zum NYHA-Stadium ergänzen kann: Wir haben in der Studie auch Subgruppenanalysen durchgeführt. Die NYHA-Klasse war eine Subgruppe, und hier gab es kein Signal für eine Effektmodifikation. Das bedeutet, dass Effekte für die gesamte Population in einer Subpopulation bestehen, je nach NYHA-Klassen, und alle Patienten profitieren eigentlich gleich von der Therapie mit Tafamidis. – Jetzt bin ich durch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Bickel: Ja. Ich würde danach noch etwas anderes fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt habe ich mehrere Kommentare zu dem, was Herr Heinze eben gesagt hat. Das sind zum einen Herr Yilmaz und Herr Lenzen, dann kommt Herr Eyding dran und dann hat Herr Fischer noch eine Nachfrage zu den Transplantationen und Wertungen bei der Mortalität. Also zunächst die beiden Anmerkungen Herr Yilmaz und Herr Lenzen zu – ich vermute – NYHA-Klasse III zu dieser Bemerkung und dann Herr Eyding mit einer Frage, Herr Fischer, Frau Bickel. – Bitte, Herr Yilmaz.

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Noch einmal ganz kurz zu der Anmerkung von Herrn Heinze: Wir kommen jetzt in einen Bereich, in dem es um differenzierte statistische Betrachtungen geht. Da muss man, glaube ich, etwas vorsichtiger sein. Was die Mortalität angeht, gilt anzumerken, dass der Mortalitätsbenefit in puncto Zusatznutzen dieser Studie als einzelner Parameter gering war. Wenn man sich die Konfidenzintervalle genau anschaut, dann sieht man, dass das Konfidenzintervall relativ groß ist und wir im Bereich der oberen Grenze bei fast 1,0 landen. Deshalb würde ich darum bitten, dass man in puncto Mortalität hier etwas vorsichtig agieren sollte. Zudem muss man anmerken, dass letztendlich die kardiovaskuläre Hospitalisierung bei

den NYHA-III-Patienten deutlich höher ausgefallen ist als bei entsprechenden anderen NYHA-Patienten und auch im Vergleich zur Placebogruppe, wenn ich das richtig verstanden habe. Das heißt, ich würde nicht akzeptieren, zu sagen, dass Patienten in der NYHA-Klasse III in beträchtlichem Ausmaß profitiert haben und dementsprechend auch – genauso wie die anderen Patienten – im NYHA-Stadium I und II behandelt werden sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Yilmaz. – Jetzt ergänzend Herr Lenzen, der dazu auch etwas sagen wollte. Dann hat sich Herr Leverkus dazu gemeldet, und dann gehen wir wieder in die Reihenfolge Herr Eyding, Herr Fischer, Frau Bickel. – Bitte schön, Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Meine Frage geht auch zur NYHA-Klasse III. Die EMA hat in ihrem Bewertungsbericht eine komplette Überschrift, einen kompletten kleinen Absatz zu diesen Patienten geschrieben, und der ist übertitelt mit „Patients with NYHA-Class III unlikely to benefit“. Dort wird auch diese höhere Hospitalisierungsrate in der NYHA-Klasse III diskutiert, die Herr Prof. Yilmaz eben angesprochen hat, aber auch die kardiovaskuläre Related Mortality, die sogar numerisch höher ausfällt. In der NYHA-Klasse III sind 51,3 %, die Tafamidis bekommen haben, versus 49, die die Placebogruppe bekommen hat. Von daher kann ich nicht richtig verstehen, wo da der Mortalitätsvorteil für die NYHA-Klasse III sein soll. Vielleicht können Sie noch einmal erläutern, wieso Sie zu einem ganz anderen Ergebnis kommen als die Zulassungsbehörde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenzen. – Jetzt habe ich Herrn Leverkus vom pU, vielleicht ergänzend dann noch Herr Dr. Heinze. Aber zunächst Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Wir befinden uns hier im Nutzenbewertungsverfahren, und beim Nutzenbewertungsverfahren gibt es gewisse Regelungen, die im Methodenpapier festgelegt worden sind. Eine Regel davon ist, wie wir Subgruppen differenzieren. Subgruppen differenzieren wir so, dass wir einen Interaktionstest durchführen. Wir sehen hier keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen, also ist dieser Interaktionstest statistisch nicht signifikant. Dann wird das eben als Zufall gewertet. Das ist die Ausgangslage, über die wir im Prinzip hier reden. Als Statistiker müssen wir Gott sei Dank keine Patienten behandeln. Das macht Herr Yilmaz, und der macht das auch nach anderen Kriterien, die er anlegt. Von daher denke ich, haben wir hier keinen Widerspruch, sondern wir sehen, dass wir für dieses Nutzenbewertungsverfahren im Prinzip keine Subgruppeneffekte feststellen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Leverkus. – Ich habe jetzt Herrn Eyding, Herrn Fischer und Frau Bickel. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Das passt gerade ganz gut in dieses Thema. Ich habe vor allem an die Experten die Frage, ob man sich einen Reim darauf machen kann, dass wir deutlich mehr, nämlich 8 : 4 mechanische Interventionen oder Transplantationen durch Tafamidis haben. Sind das vielleicht genau die Patienten in der NYHA III-Gruppe, die diesen Mortalitätsvorteil aufhebt? Das war noch eine Frage, die mir gekommen ist, und wenig (akustisch unverständlich) mit dem insgesamt höheren Benefit zur Mortalität. Vielleicht können die Experten dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Wer möchte? Herr Yilmaz, Herr Nowak, Herr Sauerbruch? Wer möchte? – Winkt einer? – Herr Yilmaz.

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Zu Herrn Eyding: Es ist für uns jetzt nicht möglich, abzuschätzen, ob die vier oder die acht Fälle, die der Transplantation oder mechanischen Unterstützung zugeführt wurden, das Ergebnis dieser Studien in irgendeiner Form wesentlich verändern würden, wenn man die anders einstufen würde. – Das vorweg.

Ich möchte nur noch einmal betonen, dass das Thema Mortalität bei dieser Studie ein statistisch diffiziles Thema ist. Punkt eins, das möchte ich ganz klarstellen: Wenn man sich das in Modul IV von Pfizer, des pU, genauer anschaut, stellt Pfizer selber fest, dass der Zusatznutzen in puncto Mortalität gering ist, wenn man das Gesamtkollektiv betrachtet. Das heißt, die Beurteilung, dass wir zwar insgesamt für Tafamidis einen beträchtlichen Zusatznutzen haben, gilt nicht, wenn man den Parameter Mortalität als einzelnen Parameter anschaut. Was Herr Leverkus uns soeben verdeutlicht hat, ist diese statistische Vorgehensweise. Das heißt, Sie können unterschiedliche Vorgehensweisen wählen, um eine Art Subgruppendifferenzierung zu betrachten. Herr Leverkus hat seine Vorgehensweise diesbezüglich erläutert, und wenn man sich das im Modul IV anschaut, kann ich Herrn Leverkus durchaus zustimmen, dass bei einer solchen Betrachtung, wenn man das Gesamtkollektiv betrachtet, und dann schaut, ob es in puncto primäre Endpunkte Unterschiede gab, NYHA I und II versus NYHA III, dass dabei möglicherweise nichts herauskommt. Aber das, was vorhin schon von den Kollegen erläutert worden ist, wenn man weitere Analysen durchführt und sich anschaut, wie das in puncto kardiovaskulärer Mortalität war, wie es in puncto Rehospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz aussah, dann muss man klar festhalten, dass letztendlich bei NYHA-III-Patienten der Benefit nicht nur gering oder nicht vorhanden war, sondern dass sogar nachteilige Effekte beobachtet wurden. Da kommt dann die Interpretation ins Spiel: Weshalb war das der Fall? Kann man das irgendwie plausibel erläutern? Aus der klinischen Perspektive muss man ganz klar sagen: Wenn wir die Gesamtergebnisse dieser Studie anschauen, tun wir uns schwer, zu sagen, dass NYHA-III-Patienten in puncto aller Endpunkte relevant von Tafamidis 80 mg profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Yilmaz. – Herr Nowak oder Herr Sauerbruch ergänzend?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ich darf vielleicht als Allgemeinmediziner vorbei an diesen Spezifikationen eines sagen: Wir haben hier eine Substanz, die erstmals kausal eine transthyretinkardiale Amyloidose mit eigentlich geringen oder keinen Nebenwirkungen behandeln kann. Wenn ich Patient wäre, würde ich vielleicht zu Herrn Yilmaz oder zu Herrn Nowak gehen und sagen: Ihr habt diese Erkrankung bei mir diagnostiziert, und jetzt möchte ich mit dieser Substanz behandelt werden. Wir haben einen kausalen Ansatz. Es gibt doch Evidenz, dass man das unterbrechen kann und zumindest aus einer guten kontrollierten Studie weiß ich, dass das Überleben verbessert wird. Wenn ich Pech habe, werde ich NYHA III oder NYHA IV, und da könnte es sein, dass das eben nicht zieht, also NYHA IV, das wissen wir, aber bei NYHA III und vor allem I und II würde ich sagen: Ich möchte früh behandelt werden, und im weiteren Verlauf sollte man die angeschnittenen Punkte wie optimale Dosierung, Dauer der Therapie und Definition von Surrogatparametern festlegen, um festzustellen, an welchem Surrogatparameter man die Effizienz der Therapie am besten festmachen kann. Das haben wir auch in der Stellungnahme so dargelegt. Deshalb trägt die Deutsche Gesellschaft für

Innere Medizin das mit, dass hier doch ein beträchtlicher Zusatznutzen für diese Substanz besteht.

Wie weit ich in meiner Herzinsuffizienz jetzt bin, ist natürlich die große Frage, aber selbst, wenn ich noch so einigermaßen vom Stuhl herunterkomme, würde ich als Patient wahrscheinlich sagen: Wenn ich das alles anschaue, auch als Vertreter der DGM, möchte ich ernsthaft erwogen haben, dass man diese Therapie bei mir einsetzt. – So weit zu meiner Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Sauerbruch. – Dann ergänzend Herr Prof. Nowak.

Herr Prof. Nowak (DGK): Ich kann das, was die Kollegen gesagt haben, komplett mittragen. Der Punkt aus der Pathophysiologie und aus der Klinik ist einfach, dass möglicherweise, wenn das Stadium zu fortgeschritten ist, nicht mehr so viel Nutzen zu erwarten ist. Wenn ich eine gewisse Menge Amyloidablagerungen im Myokard habe, kann ich den Prozess nur noch bedingt stoppen. Es ist etwas anderes, wenn ich ein Frühstadium habe und es kommt erst gar nicht dazu, dass sich mehr Amyloid ablagert, dann habe ich natürlich ein besseres Abschneiden. Das heißt, von der Klinik und von der Pathophysiologie her finde ich durchaus plausibel, dass die fortgeschritteneren Stadien nicht so profitieren wie die frühen Stadien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nowak. – Herr Eyding noch mal: Ist das okay?

Herr Eyding: Ja, das ist okay. Vielleicht noch eine Nachfrage: Die Subgruppenanalysen zur Sensitivitätsanalyse für Mortalität haben wir nicht bekommen. Wir haben nur die starke Gesamtpopulation bekommen. Sehe ich das richtig? Das ist eine Frage an den pU, weil das doch eine relevante Frage zu sein scheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, pU.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Genau, Sie haben das richtig gesehen. Wir haben für die Sensitivitätsanalyse zur Mortalität nur die Hauptanalyse dargestellt, aber keine Subgruppenanalyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Fischer, Frau Bickel, Frau Müller. – Herr Fischer, Sie hatten eben noch zur Transplantation eine Frage.

Herr Fischer: Wir haben noch zwei Fragen zur Herztransplantation bzw. zur kombinierten Herz-Leber-Transplantation sowie der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung im Rahmen der Studie und zu deren Wertung. Zum einen an die Fachgesellschaften die Frage: Wann werden solche Prozeduren bei den Patienten durchgeführt? Im späten Stadium, wenn es dem Patienten bereits vergleichsweise schlecht geht, quasi als letztmögliche Option? Oder eher in einem frühen Stadium der Erkrankung, wenn es den Personen noch relativ gut geht, da die Interventionen mit einer sehr hohen Belastung für die Patienten einhergehen? Zum anderen habe ich eine Frage an den Hersteller, wenn ich die noch schnell hinterherschieben darf: In den als primär beschriebenen Analysen zur Gesamtmortalität wurden die Personen mit diesen Transplantationen und Implantationen

als Todesfälle gewertet, obwohl die Personen noch am Leben waren und weiter beobachtet wurden. Können Sie noch einmal die Rationale für dieses Vorgehen ausführen?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Darf ich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen Sie an, Herr Prof. Sauerbruch. Frau Genet erklärt dann, wieso die Lebenden als Tote gezählt werden, aber noch weiterleben. – Herr Sauerbruch, Sie fangen jetzt an.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Es ging nur um die Frage der Indikation zur Lebertransplantation. Die Indikation zur Lebertransplantation bei der Erkrankung ist die schwere Polyneuropathie. Bevor man diese kausale Therapie hatte – jetzt würde man natürlich sagen, man fängt früh mit der Substanz an –, hat man bei Leberversagen oder einer schweren Polyneuropathie die Lebertransplantation eingesetzt. Wenn man diese Substanz früh einsetzt, würde das dazu führen, dass die Lebertransplantation wahrscheinlich deutlich in den Hintergrund gerät. Bei der Herzinsuffizienz III und IV können Sie die Lebertransplantation nicht einsetzen, weil Sie das kardial nicht vertragen. – So weit zu dieser Frage. Ich weiß nicht, ob das damit beantwortet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich glaube, ja. Es sei denn, die beiden anderen wollen es ergänzen. Aber ich sehe keine Wortmeldung. Herr Fischer nickt auch. – Jetzt Frau Genet, wieso werden die zweimal gezählt?

Frau Dr. Genet (Pfizer): Sie haben recht, das war die Hauptanalyse in der ATTR-ACT-Studie für die Mortalität. Das heißt die Patienten sind nach einer Transplantation als tot gewertet worden. Ich kann Ihnen hier eine Erklärung geben. Die Rationale war: Wenn das Herz getauscht ist, haben sozusagen die Organe versagt, und die Patienten wurden danach nicht mehr behandelt und hatten ein neues Organ ohne diese Ablagerungen erhalten. Der Grund für diese Operationalisierung war das Herzversagen. Das Herz ist getauscht worden. Von daher ist das sozusagen ein Neustart. Aber das war nur eine Operationalisierung. Zusätzlich gab es weitere Analysen, dann im CSR präspezifiziert. Die Patienten wurden schon in der Zeit der Transplantation zensiert, und in der Stellungnahme haben wir die Mortalität komplett unabhängig von dieser Transplantation ausgewertet. Wichtig ist, denke ich, dass sich die Ergebnisse zur Mortalität überhaupt nicht ändern. Das Hazard Ratio bleibt extrem robust über diese Analysen, und die Ergebnisse bleiben weiterhin signifikant. Das heißt, dieser Mortalitätsvorteil ist eigentlich von diesen unterschiedlichen Operationalisierungen ziemlich unabhängig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Genet. – Herr Fischer, reicht das oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Fischer: Ja, danke schön, dann aber nur zur Vollständigkeit: Wenn Sie zum Beispiel als Neustart beschreiben, wenn jemand eine Herztransplantation bekommt, dann wäre das eher ein Grund, die Personen weiter zu beobachten oder sie womöglich eher zu zensieren, als jetzt Todesfall zu werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet, ergänzend.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Ich kann eigentlich nicht viel ergänzen. Das war die Idee für diese Operationalisierung. Aber wichtig ist, dass das nicht die einzige Operationalisierung war. Ich verstehe, dass Sie das etwas kritisch anschauen, aber es gibt noch eine Auswahl von zwei anderen Analysen, und die Ergebnisse bleiben dann robust und signifikant. Ein Vorteil bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, dann Frau Müller.

Frau Bickel: Ich habe zu einem anderen Komplex eine Frage. Ich würde Frau Müller den Vortritt lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Frage an die Kliniker, die eben ausgeführt haben, wie sie den Benefit einschätzen – teilweise beträchtlich, teilweise nicht unbedingt beträchtlich – und darauf hingewiesen haben, dass es bei einem NYHA-Stadium III Zweifel gibt, ob die Ablagerungen nicht schon zu stark sind, um noch zu profitieren, was absolut plausibel ist. Jetzt ist meine Frage dazu: Das NYHA-Stadium ist eine klinische Klassifikation. Wie sehen Sie das? Sehen Sie da eine hohe Übereinstimmung zu den Ablagerungen, oder kann es auch einen Grenzbereich zwischen NYHA II und NYHA III zum Beispiel geben, bei dem man nicht so sicher sein kann, ob die vielleicht noch profitieren? Also eignet sich das Kriterium NYHA-Stadium zur Abgrenzung, ob aufgrund der bereits stattgefundenen Amyloidablagerungen kein Benefit mehr zu erwarten ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Müller. Wer möchte? – Herr Yilmaz, bitte.

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Das ist eine ganz berechtigte Frage von Frau Müller, die man letztendlich bei jedweder Studie in der Form stellen kann. Die klinische Differenzierung zwischen NYHA II und NYHA III ist immer etwas vage. NYHA II ist jemand, der zwei Etagen steigen kann, NYHA III jemand, der drei Etagen steigen kann, wird gern als Beispiel angeführt. Das ist natürlich sehr vage. Insofern gebe ich Frau Müller recht und möchte aus meiner Perspektive eigentlich auch nicht ausschließen, dass ein Patient, den ich als NYHA III einschätze, von Tafamidis möglicherweise profitiert. Das möchte ich gar nicht ausschließen. Im Einzelfall ist es vielleicht durchaus sinnvoll. Aber das ist eben letztendlich die Schwierigkeit, vor der wir klinisch stehen. In der vorliegenden ATTR-ACT-Studie ist nicht gezeigt worden, dass die Patienten in puncto NYHA-Stadium besser werden. Es ist gezeigt worden, dass die Verschlechterung sozusagen aufgehalten wird. Das ist wiederum etwas, was klinisch schwer zu beurteilen ist. Individuell, ob ein Patient nur aufgrund der Therapie nicht schlechter wird oder weil die Erkrankung in dem kontrollierten Zeitraum nicht rapide fortgeschritten ist, deshalb kann der Patient auch phasenweise in einem relativ stabilen Stadium bleiben. Diese Differenzierung ist extrem schwierig. Das ist genau das, was wir in unserer Stellungnahme angesprochen haben. Sowohl was die Indikation als auch die Überprüfung des Therapieansprechens angeht, sind wir in einem Bereich, in dem man das individuell gut abwägen und mit einer gewissen Unsicherheit entscheiden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das hat mir geholfen, eine patientenindividuelle … (akustisch unverständlich) die klar entlang dieser NYHA-Stadium-Grenze geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage. Vielleicht kann das der pharmazeutische Unternehmer beantworten. Es wurden im Dossier adjustierte jährliche Raten der Hospitalisierung und nicht adjustierte Raten aufgeführt. Da gibt es deutliche Unterschiede, die in den Raten berechnet wurden. Jetzt haben Sie eine erneute Berechnung der Raten vorgelegt, wo Sie wiederum das ganze Jahr auf die Beobachtungsdauer bezogen haben. Könnten Sie erläutern, was Sie genau gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet, bitte.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Vielen Dank. – Ja, gerne, ich kann Ihnen das noch einmal erklären. Wie gesagt, der Unterschied in der jährlichen Rate der nicht adjustierten und der adjustierten Raten hat damit zu tun – – Das liegt an der Berechnung der jährlichen Raten im Dossier, was wir dargestellt haben. Wir hatten das auf Patientenebene gemacht. Das heißt, wir haben für jeden Patienten die Anzahl der Hospitalisierungen genommen und durch die Nachbeobachtungsjahre dividiert, aber für jeden Patienten. Das führt dazu, dass die Patienten – – Mehrere kurze Beobachtungszeiten können zum Beispiel überhöhte Raten enthalten. Das heißt, wenn wir zum Beispiel einen Patienten nehmen, der in den ersten zwei Monaten zweimal ins Krankenhaus gekommen ist und danach die Studie abgebrochen hat, hätte er sozusagen pro Jahr zum Beispiel zwölf Hospitalisierungen gehabt. Wenn wir dann einen Patienten nehmen, der in den ersten zwei Monaten auch zwei Hospitalisierungen gehabt hätte, aber danach über das ganze Jahr keine mehr, dann hätte dieser Patient nur zwei Hospitalisierungen pro Jahr gehabt.

Das bedeutet, dass in diesem Ansatz solche extremen Werte einen sehr großen Einfluss auf das Mittel haben, weil wir hier den Mittelwert und nicht den Median beobachtet haben. Das liegt wirklich an dieser Berechnung. Deshalb haben wir in der Stellungnahme eine andere, eine zusätzliche Analyse, eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Wir haben die Hospitalisierungsraten, die nicht adjustierten Raten dieses Mal auf Studienebene berücksichtigt. Das heißt, wir haben die gesamte Anzahl an Hospitalisierungen über alle Patienten summiert und dividiert durch die gesamte Nachbeobachtung in Jahren über alle Patienten hinweg. Hier finden wir danach Raten – die sehen Sie in der Stellungnahme –, die sind extrem ähnlich wie die adjustierten Raten, die wir dann über das adjustierte Poissonmodell erhalten haben. Das heißt, das liegt an dieser Berechnung auf Patientenebene und nicht auf Kollektivebene, und das führt dazu, dass extreme Werte die Mittelwerte sehr beeinflussen. – Ich hoffe, ich konnte Ihnen helfen und habe ein wenig Klarheit geschaffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Genet. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Darf ich trotzdem eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Bickel: In der Studie waren heriditäre Patienten und die vom Wildtyp eingeschlossen. Die vom Wildtyp waren mit 75 % der Patienten überrepräsentiert. Da die Frage: Gab es in irgendeiner Weise Unterschiede zwischen den heriditären und denen vom Wildtyp? Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Dann noch eine Frage an die Kliniker: Sehen sie in der Praxis Unterschiede zwischen den Patienten mit heriditärer Verlaufsform und vom Wildtyp?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Frau Genet antwortet wieder.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Ja, gerne. – Hier wieder, was Sie aus den Subgruppenanalysen sehen: Der Genotyp der Patienten war ein Stratifizierungsfaktor. Das heißt, wir haben für dieses Merkmal Subgruppen geführt. Es gab in allen Endpunkten, die wir im Dossier berücksichtigt haben, für keinen Patienten den Hinweis, dass die Patienten je nach Genotyp in der Therapie anders reagieren. Das bedeutet, die Wildtyp- die und die heriditären Patienten profitieren gleich von der Therapie mit Tafamidis. Das sind die Ergebnisse aus unserem Dossier. Jetzt wollen vielleicht die Kliniker noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung Herr Yilmaz, Herr Nowak, Herr Sauerbruch. – Wildtyp, heriditär.

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Bitte schön, Herr Nowak.

Herr Prof. Nowak (DGK): Sie sind am Amyloidose-Zentrum, Herr Yilmaz, beantworten Sie das am besten.

Herr Prof. Yilmaz (DGK): Folgendes zu den Differenzierungen Wildtyp versus heriditär: Zunächst einmal ist es so, dass wir in Deutschland in den kardiologischen Zentren vor allen Dingen fast nur den Wildtyp sehen. Das heißt, diejenigen, die hier involviert waren, haben ein Verhältnis von 95 zu 5 %; wenn man das einmal prozentual ausdrücken müsste, sodass die Heriditären im Bereich der Kardiologie eine deutlich kleinere Gruppe darstellen.

Punkt zwei ist: Ich kann die Ausführungen von Frau Genet durchaus nachvollziehen. Initial war es aber durchaus so, wenn man sich die Abbildung 3 aus der *New England Journal*-Publikation anschaut: Da ist eine Subgruppenanalyse dabei, und da ist die heriditäre Form von der Wildtypform in puncto Überlebensrate und kardiovaskulärer Hospitalisierung noch einmal abgegrenzt. Da hat man schon den Eindruck gehabt, dass die Wildtypen in der Tat besser ansprechen oder eher ansprechen als die heriditären Formen. Im Dossier ist das etwas anders wiedergegeben; deshalb, wie gesagt, möchte ich darauf jetzt nicht weiter eingehen. Da wir primär Patienten mit Wildtyp sehen und in meinen Augen die ATTR-ACT-Studie auch überzeugendere Ergebnisse zum Wildtyp gezeigt hat, ist das für mich in der Form in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung Herr Nowak oder Herr Sauerbruch? – Nein. Dann habe ich Herrn Fischer von der FB Med.

Herr Fischer: Noch zwei Rückfragen zur Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS, wo Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Daten nachgereicht haben. Dort haben Sie für die Zeit bis zu dauerhaften Verschlechterungen neue Daten vorgelegt. Warum haben Sie das nicht auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung gemacht? – Das wäre die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Genet. Frau Genet verdient heute ihr Geld bitter. – Bitte schön, Frau Genet.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Zu dem KCCQ: Warum haben wir das nur für die Verschlechterungen gemacht? Das Ergebnis war, dass sie nicht signifikant waren. Die Zahlen bis zur Verbesserung

waren nicht signifikant. Deshalb wollten wir zeigen, dass sich diese signifikanten Ergebnisse in der Analyse zur dauerhaften Verschlechterung weiter bestätigt haben, was wir dann gezeigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer.

Herr Fischer: Ich würde gleich mit der dauerhaften Verschlechterung weitermachen, wie diese operationalisiert war. Sie definieren das so, dass sich die Patienten bei drei aufeinanderfolgenden Visiten um mindestens fünf Punkte verschlechtert haben mussten. Warum waren genau diese drei Visiten die Rationale, warum nicht vier Visiten oder zwei? Wie gehen Personen in die Analyse ein, die erstmals eine Verschlechterung bei den letzten beiden Erhebungszeitpunkten erlitten haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet, bitte.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Wir haben eine Entscheidung getroffen. Wir haben diese Auswahl gemacht und drei aufeinanderfolgende genommen. Wir haben gesagt, das ist schon genug für eine dauerhafte Verschlechterung in der Studie. Wir haben dann nach Baseline fünf Visiten gehabt und danach drei, das sind schon mehr als 50 %. Wir waren der Meinung, dass es zeigt, dass die Verschlechterung dann über fünf Messungen nach Baseline dauerhaft ist. Zu dem zweiten Punkt: Die Patienten, die zum Beispiel vor Einschluss der Studie nur zwei Visiten haben, sind in der Analyse als dauerhaft gezählt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Genet. – Herr Fischer, reicht das?

Herr Fischer: Darf ich noch eine letzte Frage stellen? Dann bin ich durch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie dürfen mehr fragen. Wie sie möchten. – Es ist dann im Prinzip willkürlich gegriffen, wobei die Ratio insgesamt fünf Visiten Nachbeobachtung ist, und dann drei jenseits der Hälfte. – Bitte schön, Herr Fischer.

Herr Fischer: Genau. Es gab auch noch eine zweite Operationalisierung, also eine zweite Sensitivitätsanalyse für die dauerhafte Verschlechterung, die definiert ist als: Nach einer Verschlechterung um mindestens fünf Punkte gab es keine Verbesserung mehr. Was stellt hier die Verbesserung dar? Bezieht sich die Verbesserung auf den Baselinewert des KCCQ-OSS oder auf den Messzeitpunkt, an dem erstmals eine Verschlechterung um mindestens fünf Punkte aufgetreten ist? Kurzum: Warum haben sie nicht einfach diejenigen Personen als Ereignis gezählt, die sich nach einer erstmaligen Verschlechterung um mindestens fünf Punkte nicht auch zu allen weiteren Messzeitpunkten um diesen Schwellenwert im Vergleich zu Baseline verschlechtert haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. – Jetzt ganz überraschend Frau Genet, bitte.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Was wir hier gemacht haben, ist Folgendes: Wir haben nach den Patienten geschaut, die erst eine Verschlechterung und danach keine Wiederverbesserung hatten, das heißt nicht von Baseline, sondern keine Wiederverbesserung von fünf Punkten im Vergleich zu Baseline. Die Referenz ist immer Baseline gewesen, wenn ich richtig verstanden habe, was sie gerne gesehen hätten, das wäre eine Verschlechterung von fünf Punkten ab

dem letzten Wert der Verschlechterung. Das heißt, Verschlechterung von x Punkten und danach wieder eine Verbesserung von fünf Punkten, aber die Referenz wäre nicht Baseline, sondern die letzte Messung gewesen. Stimmt das?

Herr Fischer: Nein. Was wir gerne gesehen hätten, wäre zum Zeitpunkt, nachdem zum ersten Mal eine Verschlechterung um fünf Punkte aufgetreten ist. Dann sollte sich der Patient zu jedem weiteren Zeitpunkt auch im Vergleich zu Baseline mindestens um fünf Punkte verschlechtert haben. Wie viele Patienten waren das? Und das wird als Ereignis gezählt und geht dann ein, also wirklich eine dauerhafte Verschlechterung um fünf Punkte im Vergleich zu Baseline zu jedem weiteren Erhebungszeitpunkt.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Das ist genau das, was wir gemacht haben.

Herr Fischer: Da steht quasi die zweite Operationalisierung, was ich gerade beschrieben habe, schon da.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Genau. Die Referenz war immer Baseline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann beenden wir das an der Stelle. Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 65 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Leverkus, bitte schön. – Herr Leverkus, Sie müssen Ihr Mikro wieder anschalten und hochhalten. Ich weiß nicht, Sie haben eine Maske umhängen. Wenn das darunter hängt, ist das etwas strubbelig.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank an alle Anwesenden für die immer gute und sachliche Diskussion heute Mittag. Wir sind zuversichtlich, dass Sie aufgrund unserer Stellungnahme und der Diskussion heute die Datenbasis von Tafamidis als …(akustisch unverständlich) betrachten. Die Ergebnisse der ATTR-ACT-Studie demonstrieren die Überlegenheit von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheitsprofil für einen unheilbar erkrankten Patienten. – Vielen Dank an alle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie, an alle, die hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Schönen Resttag noch für diejenigen, die sich jetzt ausklinken. Bis zum nächsten Mal. Wir sehen uns fast jede Woche.

Schluss der Anhörung: 13:23 Uhr