



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

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

Tafamidis

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss.....	17
6.	Anhang.....	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren.....	31
1.	Bewertungsgrundlagen.....	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2.	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	40
5.2	Stellungnahme Alnylam Germany GmbH	82
5.3	Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH	89
5.4	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	97
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	102
5.6	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	124

D.	Anlagen	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	146

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. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tafamidis (Vyndaqel) wurde am 15. Dezember 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Vyndaqel® zur Behandlung der TTR-Amyloidpolyneuropathie 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. Am 17. Februar 2020 hat das Arzneimittel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet (ATTR-CM) erhalten und wurde als neue Darreichungsform am 1. März 2020 in Deutschland in Verkehr gebracht.

In seiner Sitzung am 20. August 2020 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoff im Anwendungsgebiet „Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 20. August 2020 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Juni 2019 bis einschließlich Mai 2020 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2020 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 27. November 2020 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

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

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).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit Wildtyp oder hereditärer Kardiomyopathie bei Transthyretin-Amyloidose

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das Anwendungsgebiet zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) sind keine Arzneimittel explizit zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Es liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Beschluss über die Nutzenbewertung von neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Tafamidis als Orphan Drug mit Beschluss vom 20. August 2020 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Im Rahmen der Evidenzrecherche konnte nur wenig Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert werden. Für Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Kardiomyopathie bei Transthyretin-Amyloidose stehen keine gezielten pharmakologischen Interventionen zur Verfügung. Aufgrund der stark limitierten Evidenz lässt sich derzeit keine kausale Standardtherapie ableiten.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommen als nicht-medikamentöse Behandlung grundsätzlich eine Leber- bzw. Herztransplantation in Betracht. Allerdings ist die Therapieentscheidung zur Durchführung einer kausalen Therapie der Grunderkrankung in Form einer Leber- und/oder einer Herztransplantation stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt nur für Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Auch wird davon ausgegangen, dass in der Therapiesituation, in der Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, eine Leber- und/oder einer Herztransplantation für die Patienten nicht in Frage kommt. Entsprechend sind diese Verfahren daher nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst. Da entsprechend der aktuellen Fachinformation Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden sollte, wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.

Die begleitende Behandlung der Polyneuropathie (PN) bei ATTR-Amyloidose steht im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht primär im Vordergrund, jedoch wird davon ausgegangen, dass alle Patienten, die zusätzlich zu einer ATTR-CM auch an einer Polyneuropathie leiden, auch eine adäquate Behandlung dieser erhalten.

In der Gesamtschau erachtet der G-BA es als angemessen Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafamidis wie folgt bewertet:

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

Begründung:

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

Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, 3-armige RCT, in der zwei unterschiedliche Tafamidis-Dosierungen jeweils als Add-On zu BSC mit Placebo + BSC verglichen werden. Tafamidis stand dabei als Tafamidis-Meglumin entweder in einer Dosierung von 80 mg oder 20 mg zur Verfügung. 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.

In die Studie wurden 441 erwachsene Patienten mit ATTR-CM (New-York-Heart-Association (NYHA)-Klassen I - III) eingeschlossen, deren Diagnose mittels Biopsie und histologischem Nachweis von Amyloid-Ablagerungen erfolgte. Die Patienten mussten in der Lage sein mindestens 100 m im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zurückzulegen und die Herzinsuffizienz durfte nicht in die NYHA-Klasse IV eingeordnet sein. 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 60-monatige Extensionsstudie, in der alle Patienten unabhängig von ihrer ursprünglichen Zuteilung Tafamidis erhielten. 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. Die Patienten wiesen etwa zu 2 Dritteln eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II und zu etwa 1 Drittel der NYHA-Klasse III auf. Ein geringer Anteil (unter 10 %) der Patienten hatte eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV waren in der Studie nicht eingeschlossen.

Die Behandlung mit Tafamidis beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zu einer symptomatischen Begleittherapie, die z. B. die Behandlung der Herzinsuffizienz durch medikamentöse Begleittherapien umfasste. Eine Herz- und / oder Lebertransplantation sowie das Einsetzen einer mechanischen Kreislaufunterstützung war möglich, führte jedoch zum Therapieabbruch und es wurden nur noch der Vitalstatus und der Transplantationsstatus bis zu Monat 30 abgefragt. Davon waren jedoch nur wenige Patientinnen und Patienten betroffen (6 [3,4 %] Organtransplantationen und 2 [1,1 %] Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen im Tafamidisarm vs. 5 [2,8 %] Organtransplantationen im Placeboarm). Es wird davon ausgegangen, dass Transplantationen für die anderen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kamen.

Es werden nachfolgend für die Nutzenbewertung die Analysen zu Monat 30 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

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 beider Endpunkte (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“.

In der vom G-BA herangezogenen Analyse gehen Patienten, die die Studie aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung abbrachen, mit ihrem tatsächlichen Vitalstatus in die Analyse ein (2. Sensitivitätsanalyse des pU. Für beide Endpunkte zur Mortalität). Somit wird der Zeitpunkt des Studienabbruchs für beide Endpunkte in der Analyse entgegen der vorgelegten Hauptanalyse nicht als Ereignis (Todesfall) berücksichtigt bzw. nicht als Zensurierung gewertet.

Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie.

Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.

Morbidität

Hospitalisierungen (Gesamt)

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 Studienvsiste erhoben.

In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. 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.

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 Tafamidis 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 EMA² sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.

Belastbarkeit (Gehfähigkeit mittels 6MWT)

Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) standardisiert 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.

Für die Nutzenbewertung werden analog zum Erstverfahren die Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke berücksichtigt. Für den Endpunkt Belastbarkeit zeigt sich zu Monat 30 gegenüber Baseline bei der mittleren Veränderung der Gehstrecke für die Ergebnisse der Hauptanalyse aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des 6MWT zu Monat 30 wird als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis + BSC vs.

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

35 % Placebo + BSC). Die ergänzend berücksichtigten Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien können das hohe Verzerrungspotential zwar nicht ausräumen, bestätigen jedoch insgesamt die Robustheit des Effekts zu Monat 30.

Der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bis zu Monat 18 ist geringer als zu Monat 30 (15 % Tafamidis + BSC vs. 25 % Placebo + BSC). Diese Auswertung zu Monat 18 liefert durch die höheren Rücklaufquoten eine potenziell unverzerrte Schätzung des Behandlungseffekts, deckt allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen zu Monat 30 nicht den gesamten Studienverlauf ab. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär auf die Ergebnisse zu Monat 30 abgestellt.

Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 30 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Gesundheitszustand (Verschlechterung 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 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.

Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95%-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 BSC im Gesundheitszustand abgeleitet wird.

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 Symptommhäufigkeit 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%.

Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der KCCQ-OSS auch Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur (ersten) Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS sowie mit der Stellungnahme auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden für die Nutzenbewertung nur die Responderanalysen herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim KCCQ-OSS anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die mit Stellungnahme nachgereichte Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS) zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

In der Lebensqualität zu Monat 30 wird ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis abgeleitet, der sich sowohl in der Analyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten, als auch insbesondere in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen Auswertungen unter Ausschluss aller Ereignisse der SOC Herzerkrankungen vor. Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Monat 30 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC in der Studie ATTR-ACT.

Dyspnoe (PT, UE)

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich für den PT in der Studie ATTR-ACT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis +

BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation vor. Während für Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC vorliegt, zeigt sich für Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III kein Unterschied zwischen Tafamidis + BSC und Placebo + BSC.

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 BSC.

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. 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 BSC ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich in der Studie ATTR-ACT für den PT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber BSC 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.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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.

Die ATTR-ACT-Studienpopulation weicht 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.

Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Hospitalisierung und für die Ergebnisse im Endpunkt Belastbarkeit (6MWT) jeweils ein hohes Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig 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.

In der Gesamtschau rechtfertigen die genannten Unsicherheiten keine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass insgesamt von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“.

Vyndaqel wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

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 BSC.

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. 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 BSC ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

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, Vorteile von Tafamidis gegenüber BSC ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, da sich diese gegenüber der Erstbewertung aus dem Jahr 2020³ auf neuere Quellen zu Inzidenz- bzw. Prävalenzangaben stützen. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben für die einzelnen Fragestellungen mit Unsicherheiten versehen sind.

2.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyndaqel (Wirkstoff: Tafamidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. März 2021):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

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:

³ Beschluss vom 20. August 2020.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafamidis	1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

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
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafamidis	30 WKA	27.006,16 €	1,77 €	0,00 €	27.004,39 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tafamidis beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tafamidis beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. April 2021 übermittelt.

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. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. April 2021 21. April 2021 5. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie)

Vom 20. Mai 2021

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

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Tafamidis

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT 21.06.2021 B6

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteil bei der Hospitalisierung, Vorteil in der Gehfähigkeit, Vorteil im Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteil in der Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		

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

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

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

Mortalität

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

² Nur bei signifikanten Ergebnissen

Morbidität

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

Studie ATTR-ACT	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Jährliche Rate [95 %-KI] ^e	N	Jährliche Rate [95 %-KI] ^e	Raten- Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^e absolute Differenz (AD) ²
Hospitalisierungen (Gesamt)					
Gesamt	176	0,96 [0,86; 1,06]	177	1,16 [1,05; 1,29]	0,82 [0,71; 0,95]; 0,009 AD: 0,2
NYHA-Klasse I+II	121	0,76 [0,66; 0,87]	114	1,14 [1,01; 1,28]	0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001 AD: 0,38
NYHA-Klasse III	55	1,52 [1,29; 1,79]	63	1,21 [1,01; 1,44]	1,26 [0,99; 1,61]; 0,061
					Interaktion: < 0,001 ^f

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie ATTR-ACT Endpunkt Skala	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^k absolute Differenz (AD) ²
KCCQ-OSS					
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	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]; < 0,001 AD: 5,82 Monate

Studie ATTR-ACT	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^k absolute Differenz (AD) ²
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15% der Skalenspann- weite)	176	30,46 [30,03; n. b.] 64 (36,4)	177	18,30 [17,71; 23,95] 95 (53,7)	0,49 [0,35; 0,67]; < 0,001 AD: 12,16 Monate

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

ca. 1.760 – 1.810 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyndaqel

(Wirkstoff: Tafamidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. März 2021):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 20. Mai 2021

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 Montag, 21. Juni 2021
BAnz AT 21.06.2021 B6
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tafamidis
Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze
(Amyloidose bei Kardiomyopathie)

Vom 20. Mai 2021

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

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Tafamidis in der Fassung des Beschlusses vom 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1) werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tafamidis gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 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).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteil bei der Hospitalisierung, Vorteil in der Gehfähigkeit, Vorteil im Gesundheitszustand

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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

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

Mortalität

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

Morbidität

Studie ATTR-ACT Endpunkt	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c absolute Differenz (AD) ²

Hospitalisierungen (Gesamt)

Gesamt	176	125 (71,0)	177	136 (76,8)	0,92 [0,82; 1,05]; 0,247
--------	-----	------------	-----	------------	-----------------------------

Studie ATTR-ACT Endpunkt	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Jährliche Rate [95 %-KI] ^e	N	Jährliche Rate [95 %-KI] ^e	Raten-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^d absolute Differenz (AD) ²

Hospitalisierungen (Gesamt)

Gesamt	176	0,96 [0,86; 1,06]	177	1,16 [1,05; 1,29]	0,82 [0,71; 0,95]; 0,009 AD: 0,2
NYHA-Klasse I + II	121	0,76 [0,66; 0,87]	114	1,14 [1,01; 1,28]	0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001 AD: 0,38
NYHA-Klasse III	55	1,52 [1,29; 1,79]	63	1,21 [1,01; 1,44]	1,26 [0,99; 1,61]; 0,061
					Interaktion: < 0,001 ^f

² Nur bei signifikanten Ergebnissen



Studie ATTR-ACT Endpunkt	Tafamidis + BSC			Placebo + BSC			Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW (SE) ^h	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW (SE) ^h	MD [95 %-KI]; p-Wert ^h
Belastbarkeit mittels 6MWT ⁱ (zu Monat 30)							
MMRM-Auswertung	158	344,78 (120,28)	-54,77 (7,46)	152	353,26 (125,98)	-130,54 (9,80)	75,77 [55,99; 95,55]; < 0,001
Pattern-Mixture-Modell 1							61,31 [36,00; 86,62]; < 0,001
Pattern-Mixture-Modell 2							63,36 [29,25; 97,47]; < 0,001
Ersetzung fehlender Werte mittels MI							70,84 [48,01; 93,66]; < 0,001
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ⁱ	160	68,27 (18,36)	-3,43 (1,40)	160	66,48 (17,76)	-12,92 (1,62)	9,49 [6,05; 12,94]; < 0,001 Hedges' g: 0,60 [0,38; 0,83] ^j
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Studie ATTR-ACT Endpunkt Skala	Tafamidis + BSC			Placebo + BSC			Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI]; p-Wert ^k absolute Differenz (AD) ²
KCCQ-OSS							
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	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]; < 0,001 AD: 5,82 Monate
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)	176	30,46 [30,03; n. b.] 64 (36,4)		177	18,30 [17,71; 23,95] 95 (53,7)		0,49 [0,35; 0,67]; < 0,001 AD: 12,16 Monate
Nebenwirkungen							
Studie ATTR-ACT Endpunkt	Tafamidis + BSC			Placebo + BSC			Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^c absolute Differenz (AD) ²
UES ^m (ergänzend dargestellt)	176	170 (96,6)		177	173 (97,7)		-
SUES ^m	176	106 (60,2)		177	102 (57,6)		1,05 [0,88; 1,24]; 0,683
Abbruch wegen UES ^m	176	20 (11,4)		177	28 (15,8)		0,72 [0,42; 1,23]; 0,247
Dyspnoe (PT, UE)							
Gesamt	176	29 (16,5)		177	55 (31,1)		0,52 [0,35; 0,77]; 0,001 ⁿ AD: 14,6 %



Studie ATTR-ACT Endpunkt	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c absolute Differenz (AD) ²
NYHA-Klasse I + II	121	17 (14,0)	114	40 (35,1)	0,39 [0,24; 0,65] ^o ; < 0,001 ^o AD: 21,1 %
NYHA-Klasse III	55	12 (21,8)	63	15 (23,8)	0,94 [0,49; 1,83] ^o ; 0,865 ^o
					Interaktion: 0,037 ^d

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

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

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

Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
ca. 1 760 bis 1 810 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyndaqel (Wirkstoff: Tafamidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. März 2021):

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafamidis	328 553,41 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Tafamidis eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. April 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopath



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-612)

Modul 1

(PDF 759,00 kB)

Modul 2

(PDF 689,75 kB)

Modul 3A

(PDF 965,18 kB)

Modul 3B

(PDF 1,41 MB)

Modul 4A

(PDF 1,30 MB)

Modul 4B

(PDF 6,53 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/622/>

01.03.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 673.20 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tafamidis (Vyndaqel®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: April 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 841.20 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2021** 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 - 2020-12-01-D-612*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 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 Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/622/>

01.03.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopath
Verfahren vom 01.03.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. April 2021 um 12:21 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.03.2021
Alnylam Deutschland GmbH	22.03.2021
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	15.03.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf- forschung e.V. (DGK)	22.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)"	
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.03.2021

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						
Dr. rer. nat. Ines Ecke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Astrid Genet	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. Matthias Heinze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Friedrich-Wilhelm Leverkus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Alnylam Deutschland GmbH						
Dr. Isabel Veldkamp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Andreas Waage	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK)						
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Yilmaz, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Knebel, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Sauerbruch, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hoppe, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Hack, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
---------------	----	------	------	------	------	----

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. März 2021
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 keine Arzneimittel, die speziell für die Therapie der ATTR-CM zugelassen sind (5, 6). Es besteht ein ungedeckter Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und die Prognose der Patienten mit ATTR-CM 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 im Rahmen der Zulassung 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 deutliche 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 Hospitalisierung (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,82 [0,71; 0,95]), 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 um ≥ 5 Punkte im KCCQ Overall Summary Score (KCCQ-OSS) 0,62 [0,47; 0,80]. Die Therapie mit Tafamidis ist gut verträglich, bei allen Patienten im Anwendungsgebiet stehen einer Vielzahl von Vorteilen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) nur wenige Nachteile entgegen, die durchweg als „nicht schwer“ einzustufen sind (9). In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte für die Behandlung mit Tafamidis für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt 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 symptomatischen Standardtherapie gegeben wird. Für die Zielpopulation	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Tafamidis, die alle Patienten mit ATTR-CM umfasst, liegt nach Ansicht von Pfizer daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor. In der vorliegenden Stellungnahme adressiert Pfizer die offenen Fragen, die in der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter anderem hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Studien- sowie auf Endpunktebene und hinsichtlich möglicher Effektmodifikationen aufgeworfen wurden (10). Dabei bezieht sich im Folgenden jede Erwähnung des Tafamidis-Behandlungsarms der Studie ATTR-ACT, sofern nicht anders angegeben, auf die Tafamidis-Gruppe mit einer Dosierung von 80 mg. In der vorliegenden Stellungnahme werden zusätzliche Erläuterungen und Analysen zu folgenden Punkten zur Verfügung gestellt: 1) Hohe Ergebnissicherheit auf Studienebene..... 45 2) Keine fazitrelevante Effektmodifikation..... 49 3) Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS: Weitere Ereigniszeitanalyse zeigt erheblichen Zusatznutzen..... 62 4) Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierung/ kardiovaskuläre Mortalität: Änderungen in der EAC-Charta ohne Auswirkungen..... 65 5) Niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 6MWT 71 6) Stetige Analysen: Abweichungen bei der Berechnung von Hedges' g ohne Konsequenzen..... 76	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13 Zeile 33 bis S. 14 Zeile 19	1) Hohe Ergebnissicherheit auf Studienebene Kritikpunkt des IQWiG: <i>„Die in der Studie ATTR-ACT eingesetzte Dosierung von 80 mg Tafamidis-Meglumin weicht von den Vorgaben der Fachinformation ab, wonach Tafamidis in der vorliegenden Indikation als freie Säure in einer Dosierung von 61 mg zugelassen ist [11].</i> <i>Der pU erläutert in Modul 4 B, dass es sich bei den zugelassenen 61 mg Tafamidis als freie Säure um eine neue Darreichungsform handelt, die aus Sicht des pU bioäquivalent zu 80 mg Tafamidis-Meglumin sei. Der pU verweist hierzu auf 2 Bioäquivalenzstudien [12,13], in denen die Bioäquivalenz zu der 80 mg (4-mal 20 mg) Tafamidis-Meglumin Formulierung geprüft worden sei. Daten aus diesen Studien sind weder publiziert noch vom pU für das Dossier aufbereitet worden.</i> <i>Nach den Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde die Bioäquivalenz zwischen 61 mg Tafamidis als freie Säure und 80 mg Tafamidis-Meglumin zwar im Gleichgewicht nach kumulierter Dosis („steady state“) gezeigt, nicht aber – wie laut der EMA für die Bewertung der Bioäquivalenz erforderlich – nach einer einzelnen</i>	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</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. Die ATTR-ACT-Studienpopulation weicht 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. Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Hospitalisierung und für die Ergebnisse im Endpunkt Belastbarkeit (6MWT) jeweils ein hohes Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig eingeschätzt wird.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27 Zeile 46 bis S. 28 Zeile 2	<i>Dosis [14]. Folglich ist aus Sicht der EMA die Bioäquivalenz strenggenommen nicht als überprüft anzusehen. Da die meisten Daten zur Wirksamkeit aus der Behandlung mit Tafamidis-Meglumin stammen, äußert die EMA ernsthafte Bedenken. Aufgrund der Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität und aller vorliegenden Daten stimmt die EMA einer Zulassung von 61 mg Tafamidis als freier Säure in diesem speziellen Fall trotz der Bedenken zu.</i> <i>Die in der Studie eingesetzte Formulierung (Meglumin statt freie Säure) führt zwar nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung, allerdings wird dies in der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3).“</i> <i>„Aufgrund der in der Studie ATTR-ACT von der Fachinformationen abweichenden Tafamidis-Formulierung wird die Aussagesicherheit herabgesetzt (siehe Abschnitt 2.3.2). Auf Basis der verfügbaren Daten können folglich für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.“</i> Anmerkung: Die seit 2011 in der Indikation Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) zugelassene Darreichungsform von Tafamidis ist eine Weichgelatine kapsel mit 20 mg mikronisiertem Tafamidis-Meglumin. Tafamidis-Meglumin ist das Meglumin-Salz von Tafamidis. In der pivotalen Studie für die Indikation ATTR-CM	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. In der Gesamtschau rechtfertigen die genannten Unsicherheiten keine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass insgesamt von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden 80 mg in Form von 4 Kapseln à 20 mg Tafamidis-Meglumin pro Tag verabreicht (11). Zur einfacheren Einnahme hat Pfizer eine neue Darreichungsform mit 61 mg Tafamidis als freie Säure entwickelt, die äquivalent zu 80 mg Tafamidis-Meglumin ist: Statt einer täglichen Einnahme von je 4 Kapseln à 20 mg ermöglicht die neue Darreichungsform eine wesentlich patientenfreundlichere Einnahme von nur 1 Kapsel täglich. Die neue Darreichungsform von 61 mg Tafamidis als freie Säure ist als einzige zur Behandlung der ATTR-CM zugelassen. Laut Fachinformation entsprechen 61 mg Tafamidis als freie Säure 80 mg Tafamidis-Meglumin (12). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde anhand von Bioäquivalenzstudien die Bioäquivalenz zwischen 61 mg Tafamidis als freie Säure und 80 mg Tafamidis-Meglumin unter „Steady State“-Bedingungen gezeigt. Tafamidis wird als dauerhafte Therapie mit einer 1-mal täglichen Einnahme angewendet. Der Wirkstoff ist hinsichtlich seiner Bioverfügbarkeit durch eine lange Halbwertszeit und daher auch durch eine deutliche Kumulation der Konzentration im Gleichgewicht charakterisiert. Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit, wie sie Untersuchungen nach einer einzelnen Dosis Tafamidis zeigten, haben somit praktisch keine Relevanz für die Therapie mit Tafamidis, die aufgrund der dauerhaften Einnahme unter „Steady State“-Bedingungen erfolgt. Unter diesen Voraussetzungen ist ein Nachweis der Bioäquivalenz unter „Steady State“-Bedingungen im Vergleich zur Untersuchung nach einer einzelnen Dosis von größerer	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klinischer Relevanz (13, 14). Auf dieser Basis und in Anbetracht der gezeigten Verträglichkeit und deutlichen Wirksamkeitsvorteile von Tafamidis-Meglumin über eine weite Spanne von täglichen Dosen (20 und 80 mg) hinweg stimmte die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) der Zulassung von 61 mg Tafamidis als freie Säure im Anwendungsgebiet zu (15). Im Rahmen der Nutzenbewertung von 2020 und des entsprechenden Beschlusses zu Tafamidis im Anwendungsgebiet folgte der G-BA hier der Akzeptanz der EMA und sah keine Relevanz für die Nutzenbewertung (16, 17). Überdies zeigen Daten aus der Praxis keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von 61 mg Tafamidis als freie Säure im Vergleich zu 80 mg Tafamidis-Meglumin. Patienten, die die Studie ATTR-ACT absolvierten, konnten an einer Langzeit (Long-term Extension, LTE)-Studie teilnehmen. Im Laufe der LTE-Studie wurden alle Patienten auf 61 mg Tafamidis als freie Säure umgestellt. Hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit waren keine Auffälligkeit aufgrund des Wechsels von 80 mg Tafamidis-Meglumin zu 61 mg Tafamidis als freie Säure zu beobachten (18, 19). Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens von Tafamidis herangezogene Studie ATTR-ACT weist eine hohe qualitative Ergebnissicherheit auf – unabhängig von der zwischen der Studie ATTR-ACT und der Fachinformation abweichenden Tafamidis-Formulierung. Auf Basis der verfügbaren Daten können folglich für alle Endpunkte maximal Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.	
S. 30 Zeile 27-30 S. 33	2) Keine fazitrelevante Effektmodifikation Kritikpunkt des IQWiG: <i>„Für die Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Gesamtrate der SUEs und Abbruch wegen UEs liegen zwar Subgruppenanalysen in Modul 4 B vor, nicht aber für die in der vorliegenden Nutzenbewertung für diese Endpunkte herangezogenen Operationalisierungen.“</i> <i>„Für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation vor, sowohl auf Basis der Rate als auch auf Basis des Anteils der Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis. Für die Subgruppe NYHA-Klasse I + II liegt für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von</i>	<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 BSC. 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. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D-

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 36-44 bis S. 34 Zeile 1-3 S. 39 Zeile 9-24	<i>Tafamidis + BSC gegenüber BSC. Für die Subgruppe NYHA-Klasse III liegt für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tafamidis + BSC gegenüber BSC.</i> <i>Der pU betrachtet die Subgruppen zur kardiovaskulären Hospitalisierung nicht.“</i> <i>„Für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III zu Studienbeginn zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte. Bei der Gesamtmortalität ergibt sich ein Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß. Weitere positive Effekte, jeweils mit einem nicht quantifizierbarem Zusatznutzen, ergeben sich bei den Endpunkten Belastbarkeit, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Demgegenüber steht jedoch ein geringerer Nutzen mit geringem Ausmaß beim Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung.</i> <i>Insbesondere für die beiden Endpunkte Gesamtmortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zu den in der Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierungen keine Subgruppenanalysen vom pU aufbereitet. In Anbetracht des negativen Effekts für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung und dass nicht für alle Endpunkte Subgruppenanalysen zum</i>	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 BSC ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich in der Studie ATTR-ACT für den PT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC. Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber BSC in der Gesamtschau auf Basis der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Merkmal NYHA-Klassifikation vorliegen, lässt sich nicht einschätzen, ob für diese Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III überhaupt ein Vorteil oder sogar ein geringerer Nutzen besteht.</i> <i>Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM und einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III zu Studienbeginn keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.“</i> Anmerkung In der Studie ATTR-ACT zeigte sich für die Rate sowohl der Gesamthospitalisierung als auch der kardiovaskulären Hospitalisierung ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo (9). Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde der Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zur Unterstützung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamthospitalisierung dargestellt und daher auf eine Darstellung der Subgruppen zur kardiovaskulären Hospitalisierung verzichtet. Übereinstimmend mit der Nutzenbewertung des G-BA von 2020 im Rahmen des vorherigen Verfahrens zu Tafamidis im Anwendungsgebiet wurde im Dossier der Zusatznutzen auf Basis des Endpunkts Gesamthospitalisierung abgeleitet, der entsprechend vollumfänglich inklusive der Subgruppen dargestellt wurde (9, 16).	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. <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Mortalität <i>Gesamtmortalität</i> 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 beider Endpunkte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigte sich eine signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation. In der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse I + II ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,67 [0,56; 0,80], $p < 0,0001$), während es in der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse III keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab (9). Auch für den unterstützend dargestellten Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation. In der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse I + II ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,64], $p < 0,0001$), während es in der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse III einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Tafamidis gab (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 1,46 [1,07; 2,00], $p = 0,0177$) (20). Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation beschränkt sich unter allen Wirksamkeitsendpunkten nur spezifisch auf den Endpunkt Hospitalisierung, der in der maßgeblichen Analyse im Dossier als Gesamthospitalisierung operationalisiert wurde; das IQWiG zog in seiner Dossierbewertung die supportiv dargestellte Operationalisierung als kardiovaskuläre Hospitalisierung als bewertungsrelevant heran. Zur	(Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. In der vom G-BA herangezogenen Analyse gehen Patienten, die die Studie aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung abbrechen, mit ihrem tatsächlichen Vitalstatus in die Analyse ein (2. Sensitivitätsanalyse des pU. Für beide Endpunkte zur Mortalität). Somit wird der Zeitpunkt des Studienabbruchs für beide Endpunkte in der Analyse entgegen der vorgelegten Hauptanalyse nicht als Ereignis (Todesfall) berücksichtigt bzw. nicht als Zensierung gewertet. Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie. Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Veranschaulichung sind in Tabelle 1 die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für das Merkmal NYHA-Klassifikation je Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammengefasst. Dabei wurden auch die Endpunkte berücksichtigt, die das IQWiG abweichend vom vorgelegten Dossier als bewertungsrelevant erachtete (kursiv dargestellt). Die vollständigen Subgruppenanalysen für alle Subgruppenmerkmale können Tabelle 5 im Anhang entnommen werden. Zudem sind im Anhang die Subgruppenergebnisse der einzelnen Endpunkte nach NYHA-Klassifikation zu finden (Tabelle 7 bis Tabelle 12). <i>Tabelle 1: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zum Merkmal NYHA-Klassifikation je Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie ATTR-ACT</i> <table><tr><th>Endpunkt</th><th>Subgruppenmerkmal NYHA-Klassifikation (Interaktion; p-Wert)^a</th></tr><tr><td colspan="2">Mortalität</td></tr><tr><td>Gesamtmortalität (Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrechen, werden als Todesfall gezählt)</td><td>0,6161</td></tr></table>	Endpunkt	Subgruppenmerkmal NYHA-Klassifikation (Interaktion; p-Wert) ^a	Mortalität		Gesamtmortalität (Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrechen, werden als Todesfall gezählt)	0,6161	Morbidität <u>Hospitalisierungen (Gesamt)</u> 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 Studienvsiste erhoben. In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. 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.
Endpunkt	Subgruppenmerkmal NYHA-Klassifikation (Interaktion; p-Wert) ^a							
Mortalität								
Gesamtmortalität (Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrechen, werden als Todesfall gezählt)	0,6161							

Gesamtmortalität (ausschließlich alle Todesfälle sind Ereignisse)	0,4508
Kardiovaskuläre Mortalität	0,1337
Morbidität	
Gesamthospitalisierung	< 0,0001
Kardiovaskuläre Hospitalisierung	< 0,0001
Mittlere Veränderung im 6MWT	0,6301
Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS)	0,9483
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS	0,3646
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS	0,3090
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS	0,0676
Mittlere Veränderung des KCCQ-OSS	0,5141
Quelle: (9, 20) a: Mortalität: Die p-Werte der Interaktionstests für TTE-Analysen basieren auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen (NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp), Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen. Endpunkte bezüglich der Hospitalisierung: Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf einer Poissonregression adjustiert nach der Beobachtungsdauer mit Behandlung, Subgruppenvariable, NYHA-Klassifikation, Behandlung*NYHA-Klassifikation, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Behandlung* NYHA-Klassifikation*Subgruppe. Endpunkte bezüglich KCCQ-OSS: Die p-Werte der Interaktionstests	

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 Tafamidis 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 EMA⁶ sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.

Belastbarkeit (Gehfähigkeit mittels 6MWT)

Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) standardisiert 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.

Für die Nutzenbewertung werden analog zum Erstverfahren die Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke berücksichtigt. Für den Endpunkt Belastbarkeit zeigt sich zu Monat 30 gegenüber Baseline bei der mittleren Veränderung der Gehstrecke für die

⁶ EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf

für TTE-Analysen basieren auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem entsprechenden Baseline-Wert, Behandlung, TTR-Genotyp, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen. Endpunkte bezüglich 6MWT, EQ-5D VAS und KCCQ-OSS: Die p-Werte der Interaktionstests für stetige Analysen wurden mittels Test für Heterogenität basierend auf den Mittelwertdifferenzen in den Subgruppen mittels Cochran's Q Statistik berechnet. p-Wert < 0,05 sind fett geschrieben. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New-York-Heart-Association; TTE: Time-to-Event; TTR: Transthyretin			
Im Dossier zur Nutzenbewertung wurden zur Auswertung der UE Ereigniszeitanalysen herangezogen (9). Abweichend davon zog das IQWiG in seiner Dossierbewertung zur Analyse der UE ein relatives Risiko (RR) heran (10). Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten der UE auf Basis eines RR (analog zur Dossierbewertung des IQWiG unter Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) sind in Tabelle 2 dargestellt. Die vollständigen Subgruppenanalysen auf Basis eines RR für alle Subgruppenmerkmale können Tabelle 6 im Anhang entnommen werden. Zudem sind im Anhang die Subgruppenergebnisse der UE nach NYHA-Klassifikation für Ereigniszeitanalysen (Tabelle 13) und RR (Tabelle 14) zu finden. <i>Tabelle 2: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zum Merkmal NYHA-Klassifikation je Endpunkt der Nutzendimension Nebenwirkungen für die Studie ATTR-ACT</i>	Ergebnisse der Hauptanalyse aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des 6MWT zu Monat 30 wird als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis + BSC vs. 35 % Placebo + BSC). Die ergänzend berücksichtigten Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien können das hohe Verzerrungspotential zwar nicht ausräumen, bestätigen jedoch insgesamt die Robustheit des Effekts zu Monat 30. Der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bis zu Monat 18 ist geringer als zu Monat 30 (15 % Tafamidis + BSC vs. 25 % Placebo + BSC). Diese Auswertung zu Monat 18 liefert durch die höheren Rücklaufquoten eine potenziell unverzerrte Schätzung des Behandlungseffekts, deckt allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen zu Monat 30 nicht den gesamten Studienverlauf ab. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär auf die Ergebnisse zu Monat 30 abgestellt. Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 30 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. <u>Gesundheitszustand (Verschlechterung EQ-5D-VAS)</u> Bei der EQ-5D-VAS handelt es sich um ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes,		
<table> <tr> <th data-bbox="280 1284 851 1396">Endpunkt</th> <th data-bbox="851 1284 1176 1396">Subgruppenmerkmal NYHA-Klassifikation (Interaktion; p-Wert)^a</th> </tr> </table>	Endpunkt	Subgruppenmerkmal NYHA-Klassifikation (Interaktion; p-Wert) ^a	
Endpunkt	Subgruppenmerkmal NYHA-Klassifikation (Interaktion; p-Wert) ^a		

Unerwünschte Ereignisse (RR, unter Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen)	
Gesamtraten	
UE	0,3497
Nicht schwere UE	0,4828
Schwere UE	0,9503
SUE	0,8519
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9814
UE, die zur Dosisreduktion führten	- ^b
Quelle: (20) a: Die p-Werte der Interaktionstests für das RR wurden mittels Test für Heterogenität basierend auf den relativen Risiken in den Subgruppen mittels Cochran's Q Statistik berechnet. b: Werden aufgrund einer zu geringen Anzahl von Ereignissen nicht dargestellt NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTE: Time-to-Event; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Mit Ausnahme des Endpunkts Hospitalisierung liegen für keinen Wirksamkeitsendpunkt statistisch signifikante Interaktionsterme bezüglich des Subgruppenmerkmals NYHA-Klassifikation vor. Die Subgruppenanalysen zeigen somit, dass hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte Mortalität, Belastbarkeit, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität alle Patienten, unabhängig von der NYHA-Klassifikation, von der Behandlung mit Tafamidis profitieren. Ebenso zeigte sich für die Gesamtraten der UE keine Effektmodifikation. Unter allen häufigen UE nach SOC und PT zeigte sich lediglich für das PT Dyspnoe eine quantitative Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-

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 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.

Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95%-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 BSC im Gesundheitszustand abgeleitet wird.

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 Symptommhäufigkeit und -last (7 Items), Symptomstabilität (1 Item), Soziale Beeinträchtigung (4 Items),

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Klassifikation, nach welcher der bestehende Vorteil von Tafamidis für Patienten in der Subgruppe NYHA-Klasse III nicht statistisch signifikant war (10, 20) Bei der Auswertung der Ergebnisse zur (kardiovaskulären) Hospitalisierung in der Subgruppe der Patienten mit NYHA-Klasse III wirken möglicherweise die Mortalität und eine erhöhte Morbidität der Patienten als Störfaktoren. Wie den subgruppenspezifischen Ergebnissen zur Gesamtmortalität in Tabelle 3 zu entnehmen ist, verstarben in der Studie ATTR-ACT auch in der Subgruppe NYHA-Klasse III die Patienten im Placebo-Arm im Vergleich zum Tafamidis-Arm häufiger und früher. Bei diesen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die mit Tafamidis behandelt wurden, könnte die im Vergleich zu Placebo verlängerte Überlebenszeit und damit verlängerte Krankheitsdauer mit vermehrten Hospitalisierungen verbunden sein (15). Das Ereignis Tod, das in der Studie ATTR-ACT im Placebo-Arm häufiger auftrat als im Tafamidis-Arm und weitere Hospitalisierungen verhindert (9), erschwert somit die Bewertung des Effekts, den eine Behandlung mit Tafamidis auf den Endpunkt Hospitalisierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III hat.	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%. Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der KCCQ-OSS auch Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur (ersten) Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im

Tabelle 3: Subgruppenergebnisse für Gesamtmortalität 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						
Gesamtmortalität (Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrechen, werden als Todesfall gezählt)						
NYHA-Klassifikation, p = 0,6161 ^b						
NYHA-Klasse I + II	25/121 (20,7)	NA [NA; NA]	37/114 (32,5)	NA [NA; NA]	0,63 [0,38; 1,06]; 0,0796	
NYHA-Klasse III	29/55 (52,7)	28,09 [18,83; NA]	39/63 (61,9)	24,11 [19,12; 30,13]	0,77 [0,47; 1,25]; 0,2886	
Sensitivitätsanalysen						
Gesamtmortalität (ausschließlich Todesfälle sind Ereignisse; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrechen, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert)						
NYHA-Klassifikation, p = 0,4485 ^b						
NYHA-Klasse I + II	19/121 (15,7)	NA [NA; NA]	33/114 (28,9)	NA [NA; NA]	0,54 [0,30; 0,94]; 0,0308	
NYHA-Klasse III	27/ 55 (49,1)	28,55 [21,65; NA]	39/63 (61,9)	24,11 [19,12; 30,13]	0,72 [0,44; 1,18]; 0,1960	

KCCQ-OSS sowie mit der Stellungnahme auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden für die Nutzenbewertung nur die Responderanalysen herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.20201) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim KCCQ-OSS anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die mit Stellungnahme nachgereichte Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS) zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

Gesamtmortalität (ausschließlich alle Todesfälle sind Ereignisse; Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrechen, wurden nicht zensiert)					
NYHA-Klassifikation, p = 0,4508 ^b					
NYHA-Klasse I + II	20/121 (16,5)	NA [NA; NA]	33/114 (28,9)	NA [NA; NA]	0,56 [0,32; 0,97]; 0,0386
NYHA-Klasse III	29/55 (52,7)	28,55 [21,19; NA]	39/63 (61,9)	24,11 [19,12; 30,13]	0,74 [0,46; 1,21]; 0,2297
Quelle: (20) 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. b: Die p-Werte der Interaktionstests für TTE-Analysen basieren auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, den Stratifizierungsvariablen (NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp) und Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; TTE: Time-to-Event; TTR: Transthyretin					
Um die Problematik von interkurrenten Ereignissen (d. h. von Ereignissen, die sich gegenseitig ausschließen), wie sie hier in Form von kardiovaskulärer Hospitalisierung und Tod vorliegen, zu berücksichtigen, werden im Addendum zu "estimands and sensitivity analysis in clinical trials" der ICH-E9 Guideline der EMA fünf Methoden empfohlen (21). Eine davon ist die Principal Stratum Estimand. Ein möglicher Ansatz dieser Methode stellt hierzu die Anwendung eines Bayes'schen Modells dar (22). Als Orientierung im vorliegenden Fall ist eine solche Analyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung in der NYHA-III-Subgruppe der					
In der Lebensqualität zu Monat 30 wird ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis abgeleitet, der sich sowohl in der Analyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten, als auch insbesondere in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.					
Nebenwirkungen <i>Gesamtraten SUE, Abbruch wegen UE</i> Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen Auswertungen unter Ausschluss aller Ereignisse der SOC Herzerkrankungen vor. Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE zeigen sich zu Monat 30 jeweils keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC in der Studie ATTR-ACT. <i>Dyspnoe (PT, UE)</i> Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich für den PT in der Studie ATTR-ACT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation vor. Während für Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC vorliegt, zeigt sich für Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III kein Unterschied zwischen Tafamidis + BSC und Placebo + BSC.					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie ATTR-ACT (20 mg + 80 mg gepoolt) durchgeführt worden (23). In dieser Analyse zeigt sich ein RR [95 %-KI] von 0,75 [0,44; 1,23] zugunsten von Tafamidis. Dies deutet darauf hin, dass der vermeintliche numerische Nachteil in der Subgruppe NYHA-Klasse III, der sich in der präspezifizierten Analyse der gepoolten Patientenpopulation der Studie ATTR-ACT (20 mg + 80 mg) in einem Ratenverhältnis [95 %-KI] von 1,41 [1,05; 1,90] zwischen Tafamidis und Placebo zeigte (11), sehr wahrscheinlich in dem beschriebenen Überlebensbias begründet ist. Vorgeschlagene Änderung: Die Studienergebnisse der Studie ATTR-ACT zeigen konsistent einen positiven Behandlungseffekt von Tafamidis gegenüber Placebo. Aus der Sicht von Pfizer ist die für den Endpunkt (kardiovaskuläre) Hospitalisierung beobachtete Effektmodifikation ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da sie nur bei einem einzigen Wirksamkeitsendpunkt beobachtet wurde. Dies entspricht der Sichtweise des G-BA in seiner Nutzenbewertung zu Tafamidis in diesem Anwendungsgebiet von 2020, in der er einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten beschloss (16).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 Zeile 9-18	3) Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS: Weitere Ereigniszeitanalyse zeigt erheblichen Zusatznutzen Kritikpunkt des IQWiG: <i>„Der pU legt in seinem Dossier für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des Instruments KCCQ-OSS, Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vor.</i> <i>Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [23] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).</i> <i>In der vorliegenden Bewertung werden für den KCCQ-OSS mangels geeigneter Responderanalysen die stetigen Analysen zur Nutzenbewertung herangezogen.“</i>	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> [...] Lebensqualität <u>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</u> 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 Symptommhäufigkeit und -last (7 Items), Symptombstabilität (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
S. 37	„gesundheitsbe zogene Mittlere Veränderung: -7,34 vs. -20,82 MD: 13,48 [9,16; 17,80]; Endpunktkategorie: gesundheitsbezoge ne Lebensqualität	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 12-16	<i>Lebensqualität (KCCQ-OSS)</i> <i>p < 0,001</i> <i>Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i> <i>Hedges' g: 0,50 [0,28; 0,73]</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</i> Anmerkung Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des übergeordneter Summenscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score, KCCQ-OSS) zur Ableitung des Zusatznutzens primär die Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte herangezogen (9). Dieses Vorgehen entspricht dem des G-BA in seiner Nutzenbewertung von 2020 zu Tafamidis in diesem Anwendungsgebiet (16). 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 Punkte im	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%. Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der KCCQ-OSS auch Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur (ersten) Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS sowie mit der Stellungnahme auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden für die Nutzenbewertung nur die Responderanalysen herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	KCCQ-OSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,47; 0,80]; $p = 0,0003$). Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis wurde durch ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse diverser Sensitivitätsanalysen bestätigt: Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um ≥ 6 und um ≥ 10 Punkte, Competing-Risk-Analysen, Analysen zur dauerhaften Verschlechterung des KCCQ-OSS sowie die mittlere Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 (9). Im Rahmen dieser Stellungnahme werden nun auch Ergebnisse der vom IQWiG gewünschten Ereigniszeitanalyse mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vorgelegt (24). Dies entspricht bei der Analyse des KCCQ-OSS einer Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Eine entsprechende Verschlechterung im KCCQ-OSS trat bei der Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung erst nach 30,46 Monaten ein, während die Patienten im Placebo-Arm bereits nach 18,30 Monaten diese Verschlechterung zeigten. Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,35; 0,67]; $p < 0,0001$) (20). Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 5 im Anhang zu finden. In der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt somit für den Endpunkt KCCQ-OSS für die Therapie mit Tafamidis	für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim KCCQ-OSS anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die mit Stellungnahme nachgereichte Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS) zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte Verzögerung schwerwiegender Symptome ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Vorgeschlagene Änderung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Anwendungsgebiet liegt nun eine weitere Ereigniszeitanalyse für den KCCQ-OSS vor, die eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens erlaubt. Entsprechend wird auf dieser Basis ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.	In der Lebensqualität zu Monat 30 wird ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis abgeleitet, der sich sowohl in der Analyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten, als auch insbesondere in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.
S. 22 Zeile 26 bis S. 23 Zeile 6	4) Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierung/ kardiovaskuläre Mortalität: Änderungen in der EAC-Charta ohne Auswirkungen Kritikpunkt des IQWiG: <i>„In der Studie ATTR-ACT beurteilte ein unabhängiges Bewertungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]), ob ein Todesfall oder eine Hospitalisierung kardiovaskulär bedingt war. Hierzu war in einer EAC-Charter definiert, welche Ereignisse als kardiovaskulär eingestuft werden. Insgesamt existieren 5 Versionen der EAC-Charters, die zwischen dem 27.11.2013 und 17.09.2016 in Kraft getreten sind. In diesen wurden unter anderem die Definitionen eines kardiovaskulär bedingten Todes, sowie einer Hospitalisierung</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Morbidität <u>Hospitalisierungen (Gesamt)</u> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 Zeile 19-24	<i>aufgrund von Herzinsuffizienz und in einer späteren Änderung aufgrund anderer kardiovaskulärer Ereignisse geändert.</i> <i>Für den Endpunkt der kardiovaskulären Mortalität beschreibt der pU in Modul 4 B, dass die Änderungen der Definitionen in den EAC-Charters entweder vor der ersten Fallbeurteilung erfolgt sind oder keinen Einfluss auf die Beurteilung des Ereignisses als kardiovaskulär oder nicht kardiovaskulär hatten, und somit den Endpunkt der kardiovaskulären Mortalität nicht beeinflussen würden. Der pU äußert sich nicht, ob bzw. welche Bedeutung die Änderungen für die Erfassung und die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierungen haben.“</i> <i>„Für die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein unklarer Einfluss der im Studienverlauf vorgenommenen Änderungen der Definitionen einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und in einer späteren Änderung aufgrund von anderen kardiovaskulären Ereignissen. Der pU stellt diesen Endpunkt ergänzend und ohne Einschätzung des Verzerrungspotenzials dar.“</i> Anmerkung: Analog zu der im Dossier vorgenommenen Einschätzung des Verzerrungspotentials zum Endpunkt Gesamthospitalisierung wird	24 Stunden oder über Nacht führten. Die Anzahl der Hospitalisierungen sowie die Ursache wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studienvsiste erhoben. In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. 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. 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 Tafamidis 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

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung in der Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft (9). In der Studie ATTR-ACT beurteilte ein unabhängiges klinisches Endpunktbeurteilungskomitee (Endpoint Adjudication Committee, EAC), ob die durch Prüfarzte gemeldeten Ereignisse Todesfall oder Hospitalisierung eine kardiovaskuläre Ursache hatten. Als Grundlage für diese Beurteilung wurden Definitionen für kardiovaskuläre Ereignisse in einer EAC-Charta festgelegt. Als kardiovaskuläre Ereignisse erfasst wurden: • Herzinsuffizienz • Arrhythmie • Myokardinfarkt • Schlaganfall • andere kardiovaskuläre Ereignisse An der EAC-Charta wurden, ausgehend von der ersten finalen Version vom 25. November 2013, insgesamt 4 Revisionen vorgenommen (25). Änderungen der Charta, welche die Definition kardiovaskulärer Ereignisse betreffen, und Anmerkungen zu jeder Änderung sind im Folgenden aufgelistet:	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 EMA⁷ sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.

⁷ 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 <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• In 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 ausgeschlossen, 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 Hospitalisierungen periphere vaskuläre Erkrankungen mit ein). Diese Änderung hatte wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie, da für die Auswertung der Ergebnisse nur von Relevanz war, ob ein	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ereignis als kardiovaskulär eingestuft wurde und die spezifische Ursache der Beurteilung irrelevant war. • 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 ausgeschlossen, 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 (26). Diese Ursachen blieben von den Änderungen der Charta unberührt.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• 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. Diese Änderung hatte wahrscheinlich keinen 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 die spezifische Ursache der Beurteilung irrelevant war. Vorgeschlagene Änderung: Nach Beginn des Beurteilungsprozesses wurde die Definition der kardiovaskulären Hospitalisierung 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 Einfluss auf den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung. Für die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierung ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 Zeile 25-29	5) Niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 6MWT Kritikpunkt des IQWiG: <i>„Abweichend vom pU wird für die Ergebnisse des Endpunkts Belastbarkeit das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 30 bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis + BSC vs. 35 % Placebo + BSC). Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Belastbarkeit als niedrig.“</i> Anmerkung: Im Dossier wurde die mittlere Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test, 6MWT) von Baseline bis Monat 30 dargestellt. Diese wurde vom IQWiG in seiner Dossierbewertung herangezogen. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo (Mittelwertdifferenz [MWD] [95 %-KI]: 75,77 m [55,99; 95,55]; $p < 0,0001$) (9). Die Rücklaufquoten für den 6MWT bezogen auf alle Patienten in der Studie, die zum jeweiligen Zeitpunkt nicht verstorben waren, waren im Verlauf der Studie ATTR-ACT im Placebo-Arm etwas geringer als	<u>Belastbarkeit (Gehfähigkeit mittels 6MWT)</u> Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) standardisiert 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. Für die Nutzenbewertung werden analog zum Erstverfahren die Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke berücksichtigt. Für den Endpunkt Belastbarkeit zeigt sich zu Monat 30 gegenüber Baseline bei der mittleren Veränderung der Gehstrecke für die Ergebnisse der Hauptanalyse aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des 6MWT zu Monat 30 wird als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis +

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	im Tafamidis-Arm, und fielen im Placebo-Arm zu den Monaten 24 und 30 knapp unter 70 %. Bis zu Monat 18 lagen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen deutlich über 70 %. Eine zusätzliche Analyse der mittleren Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 18 zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tafamidis (9). Betrachtet man die Rücklaufquoten für den 6MWT bezogen auf die Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren bzw. die Studie zu dem Zeitpunkt nicht abgebrochen hatten, so zeigen sich Rücklaufquoten von durchweg über 80 %, mit einem nur noch geringen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4). <i>Tabelle 4: Rücklaufquote für die Gehstrecke im 6MWT in der Studie ATTR-ACT bezogen auf in der Studie verbliebene Patienten</i> <table border="1" data-bbox="288 1082 1173 1374"> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th><th>Tafamidis Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)</th><th>Placebo Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td><td>176/176 (100,0)</td><td>177/177 (100,0)</td></tr> <tr> <td>Monat 6</td><td>156/166 (94,0)</td><td>147/165 (89,1)</td></tr> <tr> <td>Monat 12</td><td>144/150 (96,0)</td><td>136/147 (92,5)</td></tr> </tbody> </table>	Zeitpunkt	Tafamidis Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)	Placebo Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)	Baseline	176/176 (100,0)	177/177 (100,0)	Monat 6	156/166 (94,0)	147/165 (89,1)	Monat 12	144/150 (96,0)	136/147 (92,5)	BSC vs. 35 % Placebo + BSC). Die ergänzend berücksichtigten Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien können das hohe Verzerrungspotential zwar nicht ausräumen, bestätigen jedoch insgesamt die Robustheit des Effekts zu Monat 30. Der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bis zu Monat 18 ist geringer als zu Monat 30 (15 % Tafamidis + BSC vs. 25 % Placebo + BSC). Diese Auswertung zu Monat 18 liefert durch die höheren Rücklaufquoten eine potenziell unverzerrte Schätzung des Behandlungseffekts, deckt allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen zu Monat 30 nicht den gesamten Studienverlauf ab. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär auf die Ergebnisse zu Monat 30 abgestellt. Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 30 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.
Zeitpunkt	Tafamidis Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)	Placebo Patienten mit Erhebung/Patienten in der Studie (%)												
Baseline	176/176 (100,0)	177/177 (100,0)												
Monat 6	156/166 (94,0)	147/165 (89,1)												
Monat 12	144/150 (96,0)	136/147 (92,5)												

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="291 528 1171 719"> <tr> <td>Monat 18</td><td>128/135 (94,8)</td><td>111/128 (86,7)</td></tr> <tr> <td>Monat 24</td><td>107/121 (88,4)</td><td>85/104 (81,7)</td></tr> <tr> <td>Monat 30</td><td>101/113 (89,4)</td><td>70/86 (81,4)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (20)</td></tr> </table> Die Abweichungen bei diesen beiden unterschiedlichen Betrachtungen der Rücklaufquoten gehen auf die Anzahl der Studienabbrüche zurück. In der Studie ATTR-ACT brachen deutlich mehr Patienten im Placebo-Arm als im Tafamidis-Arm die Studie ab (9). Werden die Studienabbrüche bei der Berechnung der Rücklaufquoten nicht berücksichtigt, so ergeben sich für den Placebo-Arm zwangsläufig niedrigere Werte. Dabei ging der Großteil der Studienabbrüche im Placebo-Arm auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustands zurück. 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 (9). 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	Monat 18	128/135 (94,8)	111/128 (86,7)	Monat 24	107/121 (88,4)	85/104 (81,7)	Monat 30	101/113 (89,4)	70/86 (81,4)	Quelle: (20)			
Monat 18	128/135 (94,8)	111/128 (86,7)												
Monat 24	107/121 (88,4)	85/104 (81,7)												
Monat 30	101/113 (89,4)	70/86 (81,4)												
Quelle: (20)														

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 (27). Die geringere Zahl an Studienabbrüchen in der Tafamidis-Gruppe ist somit vermutlich eine direkte Folge der Wirksamkeit von Tafamidis. Entsprechend gehen auch die Unterschiede bei den im Dossier dargestellten Rücklaufquoten in erster Linie auf die Wirksamkeit von Tafamidis zurück. Generell sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Studienabbrüche aufgrund einer Verschlechterung des Gesundheitszustands in Anbetracht der progredienten Natur der Erkrankung erwartbar. Aus diesen Gründen sollten im Verlauf der Studie sinkende Rücklaufquoten, bei denen Studienabbrüche nicht mit berücksichtigt werden, sowie Unterschiede zwischen den Studienarmen, die letztendlich auf die Wirksamkeit von Tafamidis zurückzuführen sind, nicht als potenziell verzerrende Faktoren gewertet werden. Um die Robustheit der maßgeblichen Analyse des 6MWT bezüglich der fehlenden Werte zu überprüfen, wurden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen basierend auf Pattern-Mixture-Modellen	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführt (9, 28). In der Pattern-Mixture-Analyse wird kein zufälliges Fehlen von Werten angenommen, sondern zwischen Patienten mit verschiedenen Mustern fehlender Werte, sog. „Patterns“, unterschieden. Dabei wird das gleiche Modell wie in der maßgeblichen Analyse verwendet, allerdings mit einer zusätzlichen dichotomen Variablen (ja/ nein), welche das Vorhandensein der fehlenden Werte bis zu Monat 15 bzw. Monat 30 beschreibt. Somit handelt es sich um eine Adjustierung für fehlende Werte. Falls die fehlenden Werte ein Confounder sein sollten, würde dies den Behandlungseffekt beeinflussen und sich der Effektschätzer ändern. Wie in der maßgeblichen Analyse zeigte sich auch anhand der Pattern-Mixture-Modelle jeweils ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tafamidis. Dies zeigt, dass das Ergebnis der maßgeblichen Analyse für diesen Endpunkt keine Verzerrung aufgrund fehlender Werte aufweist. Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme wird überdies eine weitere Sensitivitätsanalyse für die Bewertung der krankheitsbezogenen Symptome gemessen anhand des 6MWT vorgelegt. Die mittlere Veränderung der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Monat 30 wurde mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) und Multiple Imputation als Imputationsmethode für fehlende Werte analysiert. Auch hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo (MWD [95 %-KI]: 70,84 m [48,01; 93,66]; p	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	< 0,0001), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,58 [0,36; 0,79]) (20). Dies ist ein weiteres Ergebnis, das den in der maßgeblichen Analyse gezeigten Vorteil von Tafamidis unterstützt und die Ergebnissicherheit des Endpunkts unterstreicht. Vorgeschlagene Änderung: Die Robustheit der Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Gehstrecke im 6MWT zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline wird durch Sensitivitätsanalysen mit Pattern-Mixture-Modellen und Multiple Imputation gezeigt. Die etwas niedrigeren Rücklaufquoten im Placebo-Arm sind in erster Linie auf eine größere Anzahl an Studienabbrüchen und damit auf die Wirksamkeit von Tafamidis zurückzuführen. Somit kann für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.										
S. 27 Zeile 11-20	6) Stetige Analysen: Abweichungen bei der Berechnung von Hedges' g ohne Konsequenzen Vorgehen des IQWiG: <table border="0"> <tr> <td>„Endpunkt</td> <td>[...]</td> <td>MD [95 %-KI];</td> </tr> <tr> <td>[...]</td> <td></td> <td>p-Wert^b</td> </tr> <tr> <td>Belastbarkeit (6MWT)^c</td> <td>[...]</td> <td>75,77 [55,99; 95,55]; < 0,001</td> </tr> </table>	„Endpunkt	[...]	MD [95 %-KI];	[...]		p-Wert ^b	Belastbarkeit (6MWT) ^c	[...]	75,77 [55,99; 95,55]; < 0,001	<u>Belastbarkeit (Gehfähigkeit mittels 6MWT)</u> Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) standardisiert 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
„Endpunkt	[...]	MD [95 %-KI];									
[...]		p-Wert ^b									
Belastbarkeit (6MWT) ^c	[...]	75,77 [55,99; 95,55]; < 0,001									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Gesundheits-zustand</i> [...] 9,49 [6,05; 12,94]; < 0,001 (EQ-5D VAS)^c Hedges' g: 0,60 [0,38; 0,83]^d [...] KCCQ-OSS^c [...] 13,48 [9,16; 17,80]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,28; 0,73]^{d,e} Anmerkung: Pfizer nimmt zur Kenntnis, dass die Berechnungen von Hedges' g zur Bewertung der klinischen Relevanz von stetigen Analysen im Rahmen der Dossierbewertung des IQWiG von den Berechnungen im Dossier abweichen (9, 10). Diese Abweichungen hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens, Pfizer übt entsprechend keine Kritik am Vorgehen des IQWiG. Pfizer würde Informationen zur Auswahl der Berechnungsmethode begrüßen, um diese ggf. für zukünftige Verfahren zu berücksichtigen. Darüber hinaus berechnete das IQWiG für den Endpunkt 6MWT kein Hedges' g zur Bewertung der klinischen Relevanz, ohne das vom	und Verlaufskontrolle bei einer Vielzahl von Indikationen zum Einsatz kommt. Für die Nutzenbewertung werden analog zum Erstverfahren die Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke berücksichtigt. Für den Endpunkt Belastbarkeit zeigt sich zu Monat 30 gegenüber Baseline bei der mittleren Veränderung der Gehstrecke für die Ergebnisse der Hauptanalyse aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des 6MWT zu Monat 30 wird als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis + BSC vs. 35 % Placebo + BSC). Die ergänzend berücksichtigten Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien können das hohe Verzerrungspotential zwar nicht ausräumen, bestätigen jedoch insgesamt die Robustheit des Effekts zu Monat 30. Der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten bis zu Monat 18 ist geringer als zu Monat 30 (15 % Tafamidis + BSC vs. 25 % Placebo + BSC). Diese Auswertung zu Monat 18 liefert durch die höheren

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dossier abweichende Vorgehen zu begründen. Auch hierzu würde Pfizer Auskunft begrüßen. Vorgeschlagene Änderung: Nicht zutreffend.	Rücklaufquoten eine potenziell unverzerrte Schätzung des Behandlungseffekts, deckt allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen zu Monat 30 nicht den gesamten Studienverlauf ab. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär auf die Ergebnisse zu Monat 30 abgestellt. Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 30 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

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: 21.10.2020]
9. Pfizer Pharma GmbH. Tafamidis (Vyndaqel®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4248/2020-11-19_Modul4B_Tafamidis.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1053. 25. Februar 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4250/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-612.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]
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). 2018.
12. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Oktober 2020.
13. Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT, Patterson TA, Sultan MB, Tankisheva E, et al. The Bioequivalence of Tafamidis 61-mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 x 20-mg Capsules in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020;9(7):849-54.

14. SocraTec C&S GmbH. Gutachten - Bioäquivalenz von Tafamidis-Weichkapseln: Vergleich Meglumin-Salz vs. freie Säure. 2020.
15. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Vyndaqel - Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 22.10.2020]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Vyndaqel®). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3573/2020-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tafamidis_D-510.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie). 20. August 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
18. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2020.
19. Nativi-Nicolau J, van der Meer P., Gundapaneni B, Sultan MB, Garcia-Pavia P. Abstract 15528: Tafamidis Free Acid 61 Mg in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circulation. 2020;142(Suppl_3):A15528-A.
20. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studie ATTR-ACT (B3461028), Patientenpopulation P2 (Tafamidis 80 mg). 2021.
21. European Medicines Agency (EMA). ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials - Step 5. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles_en.pdf. [Zugriff am: 12.03.2021]
22. Magnusson BP, Schmidli H, Rouyrre N, Scharfstein DO. Bayesian inference for a principal stratum estimand to assess the treatment effect in a subgroup characterized by postrandomization event occurrence. Stat Med. 2019;38(23):4761-71.
23. Pfizer Inc. Abstract: Estimating Treatment Effect of Tafamidis on Hospitalization in NYHA Class III ATTR-CM patients in the Presence of Death Using Principal Stratification. In Vorbereitung. 2021.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf. [Zugriff am: 23.11.2020]
25. Pfizer Inc. Endpoint Adjudication Committee Charter v5.0 - Protocol B3461028. 2016.
26. 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.

27. 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.
28. 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.

5.2 Stellungnahme Alnylam Germany GmbH

Datum	18. März 2021
Stellungnahme zu	Tafamidis/ Vyndagel®
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Tafamidis (Vyndaqel®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht (1) und bezieht sich auf das Nutzendossier, das von der Pfizer Pharma GmbH (nachfolgend Pfizer) zum 01.12.2020 beim G-BA eingereicht wurde. Im bewerteten Anwendungsgebiet der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist Vyndaqel® 61 mg seit dem 17.02.2020 als Orphan Drug zugelassen (2). Alnylam Netherlands B.V. (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 und 2 (3). Die Wirksamkeit von Patisiran (Onpattro®) bei erwachsenen Patienten mit ATTR-CM wird derzeit in einer Phase 3-Studie [APOLLO-B; NCT03997383] geprüft (4). 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.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21 Z. 3	Eingeschlossene Endpunkte Anmerkung: Das IQWiG fundiert die Nutzenbewertung von Vyndaqel® 61mg auf einer Teilauswahl der im Dossier dargestellten Endpunkte der Gesamtmortalität, der kardiovaskuläre Hospitalisierungen, der Gehfähigkeit mittels des 6-Minuten Gehtests (6MWT), dem allgemeinen Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D-VAS), die Lebensqualität mittels des <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ) sowie in der Kategorie der Nebenwirkungen die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) und nicht weiter spezifizierten UEs. Alnylam stimmt zu, dass die einbezogenen Endpunkte in der Indikation der ATTR-CM von hoher Patientenrelevanz und für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind. Vorgeschlagene Änderung: Keine	<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 BSC. 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. 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 39 Z. 8	Effektmodifikation der Patienten mit NYHA III Anmerkung: In der Bewertung der kardiovaskulären Hospitalisierung stellt das IQWiG eine Effektmodifikation durch das Merkmal der NYHA-Klassifikation fest. Alnylam merkt dazu an, dass die Anzahl der Patienten mit ATTR-CM bedingter Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III in Deutschland bislang noch unzureichend quantifiziert ist. Vorgeschlagene Änderung: keine	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 BSC ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich in der Studie ATTR-ACT für den PT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC. Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber BSC in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen

Stellungnehmer: Alnylam GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</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 von 30 Monaten vor. Die ATTR-ACT-Studienpopulation weicht 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. Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Hospitalisierung und für die Ergebnisse im Endpunkt Belastbarkeit (6MWT) jeweils ein hohes

Stellungnehmer: Alnylam GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig 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. In der Gesamtschau rechtfertigen die genannten Unsicherheiten keine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass insgesamt von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) [Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4235/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-612.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 [Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf].
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Onpattro (Patisiran). 2018.
4. Alnylam Pharmaceuticals. APOLLO B (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03997383): A Study to Evaluate Patisiran in Participants With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy) 2020.

5.3 Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	15. März 2021
Stellungnahme zu	Tafamidis/Vyndagel®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SOPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Tafamidis (Vyndaqel®) (im Folgenden Tafamidis) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 01.03.2021 veröffentlicht wurde [1]. Die Verantwortung für diese Bewertung liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird durch den G-BA zur Anhörung gestellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung. Tafamidis ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [2] sowie zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) [3]. Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als Ergebnis der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG: „In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC, die zum Teil abhängig vom Merkmal der NYHA-Klassifikation sind. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II und der NYHA-Klasse III. [...] Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM und mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II zu	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: SOPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studienbeginn einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC. [...] Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM und einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III zu Studienbeginn keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.“ Zu dieser Nutzenbewertung möchte die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) zu der Kommentierung des IQWiGs bezüglich der Patientenrelevanz des Instruments KCCQ-OSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score) zur Beschreibung des gesundheitsbezogenen Lebensqualität Stellung nehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 23, Zeile 9-16	Zitat aus der Nutzenbewertung: „Der pU legt in seinem Dossier für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des Instruments KCCQ-OSS, Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [23] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).“ Stellungnahme Sobi: Im Rahmen einer vorherigen Nutzenbewertung zu Tafamidis (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-510) hat die Pfizer Pharma GmbH in Modul 4 des Nutzendossiers die Validität des Instruments KCCQ-OSS und den Schwellenwert von ≥ 5 Punkten als minimal important difference (MID) für dieses Instrument dargelegt [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Tafamidis vom 20. August 2020 durch den G-BA wurde daraufhin das Kriterium einer Verschlechterung an drei Folgevisiten um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS im Vergleich	Lebensqualität <u><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></u> 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 Symptommhäufigkeit 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

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu Baseline als ausreichend zur Erfassung einer relevanten Veränderung der Lebensqualität beschrieben [5]. Die Einschätzung des IQWiGs, dass eine Mindestresponderschwelle von 5 Punkten beim Instrument KCCQ-OSS nicht ausreicht, sondern ausschließlich 15 % der Skalenspannbreite als Mindestresponderschwelle gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiGs [6]herangezogen werden soll, bricht nach Ansicht Sobi's mit der bewährten Bewertungspraxis. Hierbei möchte Sobi anmerken, dass die in den Allgemeinen Methoden des IQWiGs vorgeschlagene präspezifizierte 15%-Mindestresponderschwelle zu verallgemeinert erscheint und nicht als allgemein akzeptiert oder etabliert gilt. Die festgelegte Schwelle ist folglich nicht uneingeschränkt für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln geeignet, da hierfür der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie die international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin maßgeblich sind. Dies gilt insbesondere für Instrumente wie den KCCQ-OSS bei denen die Mindestresponderschwelle durch den G-BA bereits als ausreichend anerkannt wurde. Die Einführung der 15 %-Mindestresponderschwelle würde zu einem klaren Bruch mit der bewährten Bewertungspraxis in der AMNOG-Nutzenbewertung und zu einer regelhaften Erhöhung der validierten und etablierten Schwellenwerte führen, die zuvor als ausreichend	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%. Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der KCCQ-OSS auch Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur (ersten) Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS sowie mit der Stellungnahme auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden für die Nutzenbewertung nur die Responderanalysen herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	galten, um die für die Patientinnen und Patienten spürbaren Veränderungen hinreichend sicher abzubilden. Vorgeschlagene Änderung: In der Nutzenbewertung sollte für das Instrument KCCQ-OSS die vom pU berechnete Mindestresponderschwelle von ≥ 5 Punkten als ausreichend betrachtet und somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim KCCQ-OSS anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die mit Stellungnahme nachgereichte Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS) zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Lebensqualität zu Monat 30 wird ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis abgeleitet, der sich sowohl in der Analyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten, als auch insbesondere in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte - Nr. 1053. Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021* [zuletzt abgerufen am 15.03.2021]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4250/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-612.pdf.
2. PFIZER PHARMA GmbH. *Vyndagel® 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2020.* 2020 [zuletzt abgerufen am 15.02.2021]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013567>.
3. PFIZER PHARMA GmbH. *Vyndagel® 61 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2020.* 2020 [zuletzt abgerufen am; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022926>.
4. PFIZER PHARMA GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tafamidis (Vindagel®). Vorgangsnummer 2020-03-01-D-510. Modul 4A.* 2020 [zuletzt abgerufen am 15.03.2021]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3572/2020-02-21_Modul4A_Tafamidis.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie). Vorgangsnummer 2020-03-01-D-510.* . 2020 [zuletzt abgerufen am 15.03.2021]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_TrG.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020.* 2020 [zuletzt abgerufen am 15.03.2021]; Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>.

5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Tafamidis (Vyndaqel®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Tafamidis (Vyndaqel®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Tafamidis ist u.a. zugelassen zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Das IQWiG sieht in seiner Bewertung im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best Supportive Care) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I +II. Die Bewertung ergibt sich aus zahlreichen Vorteilen in allen Endpunktkategorien. Für die Subgruppe mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III sei der Zusatznutzen nicht belegt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Datum	<< 22.März 2021 >>
Stellungnahme zu	<< Tafamidis VYNDAQEL® >>
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGK DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Rückblick und Einleitung zum Thema Bereits im Juni 2020 hatten wir als Vertreter der DGK bzw. DGIM i.R. der ersten Nutzenbewertung von Tafamidis (Vorgangs-Nr. 2020-03-01-D-510) eine sehr ausführliche Stellungnahme abgegeben, die diesem Schreiben als Anhang erneut beigelegt ist.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Da das pharmazeutische Unternehmen (pU) in relativ kurzer Zeit in puncto Jahresumsatz mit Tafamidis (für die Indikation ATTR-CM) die gesetzliche Grenze von 50 Mio. EUR überschritten hat, erfolgt nun eine erneute, jetzt aber uneingeschränkte Nutzenbewertung (gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V) durch das IQWiG.	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
In Anbetracht der Tatsache, dass das pU sein bisheriges Dossier in unveränderter Form (ohne neue Daten) erneut eingereicht hat, bleibt unsere ausführliche Stellungnahme (von DGK und DGIM) vom Juni 2020 unverändert gültig.	
Wir möchten – unter Berücksichtigung des G-BA-Beschlusses vom 02.06.2020 und des aktuellen IQWiG-Berichts – wichtige Kernaspekte unserer damaligen Stellungnahme zur Therapie mit Tafamidis bei ATTR-CM verdeutlichen und in einen erweiterten, v.a. klinisch relevanten Zusammenhang stellen. Dabei werden wir auf folgende Punkte eingehen:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der spezifischen Aspekte auf den nachfolgenden Seiten verwiesen.

Stellungnehmer: DGK DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
a) Ist der „klinische Nutzen“ von Tafamidis hinsichtlich der primären Studienendpunkte „Ge-samt-Mortalität“ und „kardiovaskuläre Hospitalisierung“ eindeutig?	
b) Ist eine sichere Auswahl bzw. Identifizierung von denjenigen ATTR-Patienten, die von ei-ner Therapie mit Tafamidis eindeutig profitieren, möglich?	
c) Ist die Beurteilung eines potenziellen Therapieerfolges der Tafamidis-Therapie für den ein-zelnen Patienten sicher möglich?	
d) Ergeben sich aus den bisher betrachteten Punkten mögliche Konsequenzen im Hinblick auf die bisher hohen Therapiekosten von Tafamidis bei ATTR-CM?	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Ist der „klinische Nutzen“ von Tafamidis hinsichtlich der primären Studienendpunkte „Gesamt-Mortalität“ und „Hospitalisierung“ eindeutig?	Mortalität Gesamtmortalität 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 beider Endpunkte (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder
	In puncto Gesamt-Mortalität ergab sich in der zugrundeliegenden ATTR-ACT-Studie nach ca. 30-monatiger Studiendauer eine Mortalitätsrate von 30,7% im Tafamidis-Arm vs. 42,9% im Placebo-Arm und eine relative Risikoreduktion von 31% (HR = 0,69; p=0,038). Somit ist das Ergebnis auf den ersten Blick statistisch eindeutig und weist auf einen „erheblichen“ Zusatznutzen zugunsten von Tafamidis.	
	Bei genauerer Betrachtung des diesbezüglichen 95%-Konfidenzintervalls (KI) für die Hazard Ratio (HR) fällt jedoch auf, dass das 95%-KI mit 0,49 – 0,98 doch sehr breit ist und insbesondere die obere Grenze mit 0,98 nicht für einen „erheblichen“ Zusatznutzen spricht. Entsprechend erwähnt auch das pU im Modul 4 des eingereichten Dossiers einen nur „geringen Zusatznutzen“ hinsichtlich der Gesamt-Mortalität.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Noch komplizierter wird die statistische Betrachtung des Endpunkts Gesamt-Mortalität, wenn eine genauere Betrachtung des klinischen Merkmals NYHA-Klassifikation (NYHA I-II vs. NYHA III) erfolgt. Das pU verweist diesbezüglich auf den durchgeführten Interaktionstest für das Merkmal NYHA-Klassifikation. Da dieser Test mit einem p-Wert von $p=0.61$ hinsichtlich der Gesamt-Mortalität nicht-signifikant ausgefallen ist, müsse von einem gleichsinnigen Effekt (und daher von einem Nutzen) sowohl für die Gruppe NYHA I-II als auch für die Gruppe NYHA III ausgegangen werden. Daher sei gemäß des pU eine weitere Operationalisierung in Form einer Subgruppen-Betrachtung für den Endpunkt Gesamt-Mortalität nicht sinnvoll bzw. nicht erforderlich.	Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. In der vom G-BA herangezogenen Analyse gehen Patienten, die die Studie aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung abbrechen, mit ihrem tatsächlichen Vitalstatus in die Analyse ein (2. Sensitivitätsanalyse des pU. Für beide Endpunkte zur Mortalität). Somit wird der Zeitpunkt des Studienabbruchs für beide Endpunkte in der Analyse entgegen der vorgelegten Hauptanalyse nicht als Ereignis (Todesfall) berücksichtigt bzw. nicht als Zensierung gewertet. Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie.
	Dieser Sichtweise des pU muss aber entgegengehalten werden, dass eine derartige Subgruppen-Betrachtung von klinischem Interesse ist. Eine genauere Subgruppen-Analyse kann dazu beitragen diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Tafamidis-Therapie (eher) profitieren. In-sofern begrüßen wir den Hinweis des IQWiG hinsichtlich einer weitergehenden Operationalisierung des Endpunkts Gesamt-Mortalität.	Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	So zeigt sich in der diesbezüglich vom pU zur Verfügung gestellten Subgruppen-Analyse für den Endpunkt Gesamt-Mortalität, dass die Gruppe NYHA I-II (HR = 0,63) eher von einer Tafamidis-Therapie profitiert als die Gruppe NYHA III (HR = 0,77); die Effekte gehen in beiden Subgruppen aber zumindest in die gleiche Richtung, nämlich eines Nutzens. Genauer betrachtet zeigt sich, dass die 95%-KI für die HRs in den Subgruppen (NYHA I-II und III) recht breit sind, was insbesondere auf das Intervall für die NYHA III-Subgruppe zutrifft, da diese kleiner ist. Allerdings über-lappen sich die 95%-KI für beide Subgruppen weitgehend, was konsistent ist mit der nicht signifikanten Interaktion.	Morbidität <u>Hospitalisierungen (Gesamt)</u> 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 Studienvsiste erhoben.
	Bei der anschließenden Betrachtung des Endpunkts „Hospitalisierung“ wird dieser Unterschied zwischen der Gruppe NYHA I-II vs. NYHA III deutlicher: Diesbezüglich fällt der Interaktionstest des pU bereits signifikant aus ($p < 0,001$) und die anschließende Subgruppen-Analyse ergibt sogar eine statistisch signifikante „höhere“ Hospitalisierungsrate für NYHA III-Patienten unter Tafamidis-Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe (HR = 1,46; 95%-KI = 1,06 – 2,0; $p = 0,0178$).	In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. 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.

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie bereits in unserer ersten Stellungnahme ausführlich erläutert, ist der Erklärungsansatz des pU bzw. der Autoren der ATTR-ACT-Studie, dass hier ein potentiell verlängertes Überleben durch die Tafamidis-Behandlung gerade in der Gruppe der hochsymptomatischen Patienten NYHA III die Chance für repetitive Krankenhausaufnahmen erhöhe, nicht ganz überzeugend, da ein Überlebensvorteil für die NYHA III-Gruppe i.R. der o.a. Subgruppen-Analyse in dieser Studie nicht deutlich herausgearbeitet werden konnte.	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 Tafamidis um, der Nachteil ist jedoch statistisch nicht signifikant.
	Insofern stimmen wir der IQWiG-Einschätzung, dass für Patienten der Gruppe NYHA III der Zusatznutzen von Tafamidis nicht ausreichend belegt ist, prinzipiell zu – wobei wir jedoch auf die Bedeutung der NYHA-Klassifikation unter Punkt 3 noch separat eingehen wollen. Weiterführende Studien zur Identifizierung von belastbaren „Prädiktoren“ für eine erfolgreiche Tafamidis-Therapie (u.a. für NYHA-III-Patienten) sind erforderlich. Diesbezüglich interessante und vielversprechende Ansätze stellen z.B. die Quantifizierung der Amyloid-Last in invasiv entnommenen Endomyokard-biopsie-Proben oder auch die nicht-invasive Quantifizierung der myokardialen	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 ⁸ sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.

⁸ EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Amyloid-Last mittels neuer Herz-MRT-Verfahren dar.	
	3. Ist eine sichere Auswahl bzw. Identifizierung von denjenigen ATTR-Patienten, die von einer Therapie mit Tafamidis eindeutig profitieren, möglich?	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafamidis wie folgt bewertet:
	In Anbetracht der o.a. Komplexität der statistischen Auswertungen mit sehr breiten Konfidenzintervallen und zumindest nicht eindeutigem, wenn nicht fraglichem Nutzen der Tafamidis-Therapie für NYHA III-Patienten ist es aus klinischer Sicht umso wichtiger, diejenigen Patienten zu identifizieren, die auch wirklich von einer Tafamidis-Therapie profitieren (werden), da es sich abzeichnet, dass	Für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.
	a) einzelne Patienten mit ATTR-CM sowohl subjektiv als auch objektiv messbar von einer Tafamidis-Therapie profitieren (u.a. eigene Erfahrung einzelner Autoren dieser Stellungnahme),	Begründung: Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie ATTR-ACT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Patienten mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM unter Standardtherapie. Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, 3-armige RCT, in der zwei unterschiedliche Tafamidis-

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) aber nicht jeder Patient mit ATTR-CM von dieser Therapie profitiert,	Dosierungen jeweils als Add-On zu BSC mit Placebo + BSC verglichen werden. Tafamidis stand dabei als Tafamidis-Meglumin entweder in einer Dosierung von 80 mg oder 20 mg zur Verfügung. 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. In die Studie wurden 441 erwachsene Patienten mit ATTR-CM (New-York-Heart-Association (NYHA)-Klassen I - III) eingeschlossen, deren Diagnose mittels Biopsie und histologischem Nachweis von Amyloid-Ablagerungen erfolgte. Die Patienten mussten in der Lage sein mindestens 100 m im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zurückzulegen und die Herzinsuffizienz durfte nicht in die NYHA-Klasse IV eingeordnet sein. 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
	c) ein therapeutischer Nutzen sich gemäß der Zulassungs-Studie erst im zweiten Jahr der Therapie manifestiert und	
	d) es auch sehr deutliche Unterschiede im Ausmaß des Nutzens bei Therapie-Respondern zu geben scheint.	

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diesbezüglich haben wir in unserer ersten Stellungnahme einerseits verdeutlicht, dass die derzeitigen Informationen zum „Anwendungsgebiet“ in der Fachinformation von Vyndaqel 61mg nicht ausreichend sind und vielmehr die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ATTR-ACT entsprechende Berücksichtigung finden sollten. Andererseits hatten wir unterstrichen, dass es in diesem Zusammenhang noch sehr viele offene Fragen gibt, die einer weiteren Adressierung (v.a. durch das pU) durch weitere Studien bedürfen.	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 60-monatige Extensionsstudie, in der alle Patienten unabhängig von ihrer ursprünglichen Zuteilung Tafamidis erhielten. 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.
	In diesem Zusammenhang wurde im G-BA-Beschluss vom 06/2020 in puncto NYHA-Klassifikation darauf hingewiesen, dass Zweifel daran bestehen, ob „die NYHA-Klassifikation adäquat zwischen funktionalen Einschränkungen unterschiedlicher Schweregrade bei Personen mit Herzinsuffizienz diskriminieren kann“ und dass es fraglich sei, „ob die NYHA-Klassifikation die Herzinsuffizienz-bedingte Morbidität umfassend abbildet und spezifisch genug ist, um Veränderungen im Zeitverlauf zu erfassen“. Dieser Einwand des G-BA hinsichtlich der NYHA-Klassifikation ist in diesem Zusammenhang sicherlich berechtigt – zumal der Übergang von NYHA II zu NYHA III fließend ist, selbstverständlich auch NYHA III-IV-Patienten nach entsprechender Rekompensation das NYHA II-Stadium erreichen können und im Verlauf der Erkrankung auch neuropathische bzw. muskuläre Beschwerden hinzukommen	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. Die Patienten wiesen etwa zu 2 Dritteln eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II und zu etwa 1 Drittel der NYHA-Klasse III auf. Ein geringer Anteil (unter 10 %) der Patienten hatte eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I. Patienten mit einer

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können. Insofern sollte die Entscheidung, ob ein Patient mit ATTR-CM eine Tafamidis-Therapie erhalten bzw. ob die Therapie fortgeführt werden soll, nicht allein anhand der NYHA-Klassifikation gefällt werden, sondern in spezialisierten Zentren und von Ärzten mit ausgewiesener Expertise unter Berücksichtigung aller Krankheitsaspekte und in Kenntnis der zugrundeliegenden Zulassungsstudien bzw. -daten als Einzelfallentscheidung erfolgen.	Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV waren in der Studie nicht eingeschlossen. Die Behandlung mit Tafamidis beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zu einer symptomatischen Begleittherapie, die z. B. die Behandlung der Herzinsuffizienz durch medikamentöse Begleittherapien umfasste. Eine Herz- und / oder Lebertransplantation sowie das Einsetzen einer mechanischen Kreislaufunterstützung war möglich, führte jedoch zum Therapieabbruch und es wurden nur noch der Vitalstatus und der Transplantationsstatus bis zu Monat 30 abgefragt. Davon waren jedoch nur wenige Patientinnen und Patienten betroffen (6 [3,4 %] Organtransplantationen und 2 [1,1 %] Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen im Tafamidisarm vs. 5 [2,8 %] Organtransplantationen im Placeboarm). Es wird davon ausgegangen, dass Transplantationen für die anderen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kamen.
	Nichtsdestotrotz spielt die NYHA-Klassifikation aber im klinischen Alltag prinzipiell weiterhin eine wichtige Rolle, da a) auch aktuelle Empfehlungen zur neuen Klassifikation der Herzinsuffizienz anhand aktueller Daten an der bisherigen NYHA-Klassifikation festhalten (u.a. Bozkurt et al, J Cardiac Fail 2021;00:1-27) und b) die NYHA-Klassifikation u.a. für die DRG-Codierung und -Abrechnung bei stationären Patienten weiterhin von entscheidender Bedeutung ist.	Es werden nachfolgend für die Nutzenbewertung die Analysen zu Monat 30 herangezogen.

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Ist die Beurteilung eines potenziellen Therapieerfolges der Tafamidis-Therapie für den einzelnen Patienten sicher möglich?	<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.
	Wir hatten bereits in unserer ersten Stellungnahme die Frage aufgeworfen, wie beim einzelnen Patienten mit ATTR-CM der Therapieerfolg einer Therapie mit Tafamidis überprüft und beurteilt werden kann.	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 BSC.
	In diesem Zusammenhang wurde im G-BA-Beschluss vom 06/2020 festgehalten, dass „aufgrund der dargestellten Limitationen ... die Leistungsfähigkeit gemessen mittels NYHA-Klassifikation nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt“ werde.	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. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stattdessen wurde auf den 6MWT verwiesen, mit dem „ein valides und reliables Instrument zur Erfassung der Herzinsuffizienz-bedingten Leistungsfähigkeit“ vorliegt.	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.
	Im Rahmen der anschließenden Betrachtung der 6MWT-Ergebnisse wurde dann vom G-BA festgehalten, dass Personen in der Interventionsgruppe sich während der Studie im Mittel um -54,77 m und damit weniger stark als Personen aus der Kontrollgruppe mit -130,54 m verschlechterten. Für die mittlere Veränderung der Gehstrecke von Baseline bis Monat 30 zeige sich daher „ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis (Mittelwertdifferenz (MWD): 75,77 m; 95%-KI: [55,99; 95,55]; p < 0,0001)“.	In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber BSC ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich in der Studie ATTR-ACT für den PT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.
	Daher wurde dann hinsichtlich der Patientenrelevanz im G-BA-Beschluss Folgendes geschluss-folgert: „Die Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT als eine zentrale körperliche Funktion des alltäg-lichen Lebens ist geeignet zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit und stellt einen patienten-relevanten Endpunkt dar“.	Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber BSC in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei genauer Betrachtung der 6MWT-Ergebnisse für diejenigen Studienpatienten, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert nach 30 Mon. Studienteilnahme vorlag, fällt jedoch Folgendes auf: Die Gehstrecke in der Tafamidis-Gruppe nahm im Mittel um 31 m ab – aber bei einer großen Standardabweichung (SD) von ± 85 m – während in der Placebo-Gruppe die Gehstrecke um 90 m abnahm – bei einer SD von ± 105 m. Hinzukommt, dass bereits zu Studienbeginn die SDs für beide Gruppen (Tafamidis-Gruppe = 345 ± 120 m vs. Placebo-Gruppe = 353 ± 126 m) schon sehr groß waren. Daher ist bei derart großen SDs für den „einzelnen Patienten“ der Nutzen einer Tafamidis-Therapie im Falle einer weiteren Abnahme der Gehstrecke unter der Therapie nicht sicher beurteilbar.	Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</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 von 30 Monaten vor. Die ATTR-ACT-Studienpopulation weicht 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.
	Ebenso ist eine „Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität“ für den einzelnen Patienten nicht sinnvoll beurteilbar.	

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch der Biomarker NT-proBNP, der als Herzinsuffizienz-Marker leitliniengemäß routinemäßig bestimmt wird, ist für die Beurteilung des Therapieerfolges bei Tafamidis-Patienten (im Falle einer Zunahme unter Therapie) nicht wirklich gut geeignet, da die Mehrheit der Tafamidis-Patienten in der ATTR-ACT-Studie unter Therapie einen weiteren (im Ausmaß sehr unterschiedlichen) Anstieg des NT-proBNPs geboten hat.	Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Hospitalisierung und für die Ergebnisse im Endpunkt Belastbarkeit (6MWT) jeweils ein hohes Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig 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.
	Bildmorphologische Parameter (wie z.B. das Ausmaß der linksventrikulären Funktion oder der Myokardmasse) haben zumindest gemäß der ATTR-ACT-Studiendaten, die ausschließlich auf Echokardiographie-Daten beruhten, ebenfalls keinen Nutzen hinsichtlich der Beurteilung des Therapieerfolges gezeigt.	
	Insofern ist der Kliniker, der die Patienten mit ATTR-CM unmittelbar behandelt, v.a. bei solchen Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Befunde unter der Therapie auftritt und eingeschätzt werden soll, ob die Verschlechterung ohne Tafamidis noch deutlicher ausgefallen wäre, mit der schwierigen Situation konfrontiert, dass ihm kaum Evidenz-basierte und belastbare Untersuchungsparameter zur Verfügung stehen, die eine sichere Beurteilung des potentiellen Therapieerfolges – und damit zusammenhängend die Entscheidung zur Fortführung und Dauer der	In der Gesamtschau rechtfertigen die genannten Unsicherheiten keine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass insgesamt von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie mit Tafamidis – im Einzelfall ermöglichen. Einfacher sind diese Entscheidungen bei denjenigen Patienten, bei denen unter der Tafamidis-Therapie eine Befundstabilität oder sogar -verbesserung auftritt.	
	5. Ergeben sich aus den bisher betrachteten Punkten mögliche Konsequenzen im Hinblick auf die bisher hohen Therapiekosten von Tafamidis bei ATTR-CM?	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.
	Die Therapiekosten mit ca. 330.000 EUR pro Jahr sind für ein klassisch chemisch synthetisiertes Arzneimittel ungewöhnlich hoch.	

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir wollen an dieser Stelle auf eine Kosten-Nutzen-Analyse für das Tafamidis zur Behandlung der ATTR-CM aus den USA verweisen: In einer sehr umfangreichen Analyse haben Kazi et al. (Circulation 2020;141:1214-24) unter Betrachtung	Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.
	a) der zentralen Ergebnisse der ATTR-ACT-Studie und	
	b) der Jahrestherapiekosten in Höhe von 225.000 \$ pro Jahr für Tafamidis in den USA	

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechende Modellierungen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von Tafamidis durchgeführt. Für Tafamidis bei ATTR-CM ergaben sich dabei Kosten in Höhe von 880.000 \$ pro „quality-adjusted life-year“ (QALY). Bei neu eingeführten Arzneimitteln sind 100.000 \$ pro QALY gängig.	
	6. Zusammenfassung Wie bereits in unserer ersten Stellungnahme verdeutlicht, ist die Möglichkeit, der zunehmenden Zahl an Patienten mit ATTR-CM erstmals eine spezifische, gezielte und zugelassene Therapie mit dem Vyndaqel 61mg anbieten zu können, zweifelsohne ein wichtiger medizinischer Fortschritt.	<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 BSC.
	Obgleich ein Zusatznutzen für einzelne Patienten mit ATTR-CM zwar als „beträchtlich“ angenommen werden kann, bleibt die sichere Auswahl von Patienten, die schlussendlich profitieren, schwierig. Genauso schwierig ist die Beurteilbarkeit des individuellen Nutzens einer Tafamidis-Therapie. 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.	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

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Anbetracht dieser Punkte und der hohen Kosten der Therapie mit Vyndaqel 61mg sollte eine sorgfältige individuelle Einschätzung hinsichtlich der Verschreibung von Vyndaqel 61mg durch Fachärzte mit ausgewiesener Erfahrung im Bereich der Behandlung von Patienten mit ATTR-CM erfolgen.	abschließend beurteilen lässt. 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.
	Darüber hinaus sind die derzeitigen Informationen zum „Anwendungsgebiet“ in der Fachinformati-on von Vyndaqel 61mg nicht ausreichend. Vielmehr sollten die erläuterten Ein- und Ausschlusskri-terien der Zulassungsstudie ATTR-ACT entsprechende Berücksichtigung finden und weitere Stu-dien und Patientenregister angestrebt werden, die sich diesen Fragestellungen widmen.	In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber BSC ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil, der sich insbesondere auch in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannbreite abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich in der Studie ATTR-ACT für den PT zu Monat 30 insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC. Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Tafamidis gegenüber BSC 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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</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 von 30 Monaten vor. Die ATTR-ACT-Studienpopulation weicht 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. Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für

Stellungnehmer: DGK DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Endpunkte zur Hospitalisierung und für die Ergebnisse im Endpunkt Belastbarkeit (6MWT) jeweils ein hohes Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als niedrig 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. In der Gesamtschau rechtfertigen die genannten Unsicherheiten keine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass insgesamt von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Literaturverzeichnis

Vgl. vorherige Stellungnahme in Anlage

-

5.6 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Tafamidis (Vyndaqel®) in Amyloidose bei Kardiomyopathie - Nutzenbewertung A20-102 gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) <i>2020-12-01-D-611</i>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Seit 2020 ist Tafamidis (Vyndaqel®) „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ zugelassen. [1] Bei Tafamidis (Vyndaqel®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), das die 50Mio€ Umsatzgrenze überschritten hat. Im Rahmen der sich daraus bedingenden erneuten Nutzenbewertung erfolgte am 01.03.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2] Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Tafamidis Stellung zu nehmen, da BMS den Wirkstoff Mavacamten in der Kardiomyopathie entwickelt [3] und daher von der Dossierbewertung von Tafamidis betroffen ist.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Seite 23, Kapitel 2.4.1	1) Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite (MID) Anmerkung: Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Auswertungen der Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte für den KCCQ-OSS nicht. Das IQWiG führt mit Verweis auf sein aktualisiertes Methodenpapier aus, dass für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite zu berücksichtigen seien. BMS begrüßt, dass eine MID von 15% angewendet werden kann, sofern für ein Instrument noch keine etablierte MID vorhanden wäre. Aus Sicht von BMS sollten jedoch für die Instrumente, für die schon eine etablierte und vom G-BA in der Vergangenheit anerkannte MID besteht, diese auch weiterhin in den Nutzenbewertungen anerkannt werden, wie im vorliegenden Fall z.B. für den KCCQ-OSS mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkten.	Lebensqualität <u>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</u> 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 Symptommhäufigkeit 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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%. Da der pharmazeutische Unternehmer neben den Auswertungen zur mittleren Veränderung der KCCQ-OSS auch Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur (ersten) Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS sowie mit der Stellungnahme auch Analysen zur 15 % Skalenspannweite vorgelegt hat, werden für die Nutzenbewertung nur die Responderanalysen herangezogen. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim KCCQ-OSS anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die mit Stellungnahme nachgereichte Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS) zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis gegenüber BSC.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Lebensqualität zu Monat 30 wird ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis abgeleitet, der sich sowohl in der Analyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten, als auch insbesondere in der Responderanalyse zur 15%-Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) abbildet. Insgesamt liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil vor.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln [online]. 10.2020. [Aufgerufen am 19.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022926>
2. IQWiG. Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V [online]. 2021 [Aufgerufen am 01.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4250/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-612.pdf
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Bristol Myers Squibb Completes Acquisition of MyoKardia, Strengthening Company's Leading Cardiovascular Franchise [online]. 11.2020. [Aufgerufen am 19.03.2021]. URL: <https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Completes-Acquisition-of-MyoKardia-Strengthening-Companys-Leading-Cardiovascular-Franchise/default.aspx>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Tafamidis

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. April 2021
von 12.21 Uhr bis 13.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Ecke
Herr Dr. Heinze
Herr Leverkus
Frau Genet

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

Frau Dr. Veldkamp
Herr Waage

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hoppe
Herr Dr. Hack

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Yilmaz
Herr Prof. Dr. Knebel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:21 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die jetzt neu sind, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in unserem Anhörungsosterdienstag. Entschuldigung an diejenigen, die jetzt zur Anhörung Tafamidis dazugekommen sind und die ein bisschen warten mussten. Wir haben schon 20 Minuten Verspätung.

Wir beschäftigen uns jetzt mit Tafamidis in zwei Anwendungsgebieten, ATTR-PN und ATTR-CM; Überschreitung 50-Millionen-Grenze, Orphan, damit in der regulären Bewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der zum einen Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Alnylam, BMS und Sobi, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, müssten Frau Dr. Ecke, Herr Dr. Heinze, Herr Leverkus und Frau Genet anwesend sein – jawohl –, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Yilmaz und Herr Professor Knebel – jawohl –, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch – ja –, für Alnylam Frau Dr. Veldkamp und Herr Waage – ja –, für BMS Frau Dr. Hoppe und Herr Dr. Hack – ja –; außerdem sollte wieder Herr Dr. Rasch für den vfa da sein – wunderbar. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, sowohl bezogen auf ATTR-PN wie auch auf ATTR-CM; dann würden wir in die muntere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Herr Leverkus. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut über Tafamidis sprechen zu dürfen. Tafamidis wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits positiv beschieden und wird nun nach Überschreiten der Umsatzgrenze für Arzneimittel für seltene Erkrankungen erneut bewertet.

Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich zunächst die Kollegen an meiner Seite vorstellen. Der virtuellen Situation geschuldet, erlauben Sie bitte, dass sich jeder aus dem Team selbst vorstellt. – Herr Dr. Heinze, machen Sie doch bitte den Anfang.

Herr Dr. Heinze (Pfizer): Mein Name ist Matthias Heinze. Ich bin der in medizinischer Hinsicht Hauptverantwortlicher für die ATTR-CM mit Schwerpunkt Kardiomyopathie. – Wenn Sie gestatten, würde ich das Wort an meine Kollegin, Frau Dr. Ecke, weitergeben.

Frau Dr. Ecke (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Ines Ecke. Ich bin in der Medizinabteilung bei Pfizer tätig und verantwortlich für die Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie. – Ich übergebe an Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Mein Name ist Astrid Genet. Ich arbeite bei Pfizer in der Nutzenbewertungsabteilung, und ich bin die Hauptverantwortliche für Tafamidis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, werde ich mir die einleitenden Worte mit Herrn Heinze teilen. Zunächst wird Herr Heinze eine kurze Einführung in die Erkrankung zu Tafamidis geben, und abschließend werde ich kurz auf die Verfahren in der Nutzenbewertung eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Das machen wir so.

Herr Leverkus (Pfizer): Danke.

Herr Dr. Heinze (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bitte lassen Sie mich zur Einführung noch einmal das Krankheitsbild der Transthyretin-Amyloidose beschreiben und den medizinischen Nutzen von Tafamidis zusammenfassen.

Die Transthyretin-Amyloidose ist eine Erkrankung, bei der das Protein Transthyretin in einem mehrschrittigen Prozess zerfällt und letztlich Amyloidfibrillen ausbildet. Die Amyloidfibrillen können sich potenziell in vielen Geweben des Körpers ablagern und nach und nach deren Funktion beeinträchtigen. Unser Medikament Tafamidis stabilisiert spezifisch das Transthyretin und wirkt dadurch seinem Zerfall und der Ausbildung der gewebschädigenden Amyloidfibrillen entgegen. In der klinischen Praxis wird die Transthyretin-Amyloidose mit zwei Symptomschwerpunkten beobachtet. Ein Symptomschwerpunkt ist durch eine Schädigung peripherer Nerven, eine Polyneuropathie, der andere Symptomschwerpunkt durch eine Schädigung des Herzens, eine Kardiomyopathie, gekennzeichnet.

Ich möchte zunächst auf die Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie, abgekürzt ATTR-PN, eingehen. Die ATTR-PN ist eine schnell fortschreitende schwere Erkrankung. Die Patienten versterben im Durchschnitt zehn Jahre nach Auftreten der ersten Symptome. Dabei entwickeln sie zunächst an den Beinen Schmerzen und Missempfindungen wie Kribbeln und Ameisenlaufen. Sie verlieren das Temperatur- und Berührungsempfinden. Es kommt zu einer zunehmenden Schwäche der Muskulatur, die nach und nach auch Gehstörungen hervorruft.

Insgesamt stellt die ATTR-PN eine große Belastung für die Patienten dar. Die schwere Symptomlast durch sensorische und motorische Ausfälle schränkt die Patienten in der Bewältigung ihres Alltags stark ein. Alltägliche Routinen wie das Heben von Gegenständen, das Treppensteigen oder das Schließen eines Reißverschlusses werden zu Hürden, bei denen Hilfe benötigt wird. Gastrointestinale Beschwerden wie nicht kontrollierbare Durchfälle führen zur sozialen Isolation. Die Lebensqualität der Patienten verschlechtert sich besonders in den frühen Jahren der Erkrankung rapide. Im fortgeschrittenen Stadium sind die Patienten dann an einen Rollstuhl gebunden, werden bettlägerig und versterben an autonomen Störungen, Auszehrung, Nierenversagen oder sekundären Infektionen.

Tafamidis war die erste kausale medikamentöse Therapieoption für die ATTR-PN. Es wurde 2011 von der EMA zugelassen und wird seither in der Behandlung von Patienten mit einer ATTR-PN im Stadium 1 im klinischen Alltag eingesetzt. Aktuelle Langzeitdaten bestätigen seine Wirksamkeit in der Verzögerung der Krankheitsprogression und seine hervorragende Sicherheit. Zudem weisen sie darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert.

Ich möchte nun zur Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, abgekürzt ATTR-CM, kommen. Bei der ATTR-CM lagern sich die Amyloidfibrillen zwischen den Herzmuskelzellen ein und schädigen die Funktion des Herzens. Dadurch verdicken sich beidseits die Herzkammerwände und werden steif. Die Füllung der Herzkammern wird reduziert, und die Pumpleistung geht zunehmend verloren.

Die ATTR-CM teilt das Schicksal mit anderen seltenen Erkrankungen, die mit unspezifischen Symptomen beginnen. Viele Ärzte kennen das Krankheitsbild noch nicht; entsprechend vergehen oft Jahre vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Stellung der richtigen Diagnose. Wie sehen die Patienten mit ATTR-CM aus? Sie präsentieren sich zunächst mit den unspezifischen Symptomen einer fortschreitenden Herzschwäche. Das heißt, die Patienten leiden zunehmend an Kurzatmigkeit, Belastungsintoleranz, Erschöpfung, Flüssigkeitseinlagerung in den Beinen und der Lunge, Herzrhythmusstörungen und daraus resultierender drastisch verminderter Lebensqualität.

Die Prognose ist schlecht. Unbehandelt versterben die betroffenen Patienten innerhalb weniger Jahre nach der Diagnosestellung an Herzversagen. Damit ist die ATTR-CM mit Krebserkrankungen mit ähnlich schlechter Prognose vergleichbar. Häufig wird durch eine leitliniengerechte Standardtherapie der Herzschwäche mit Betablockern oder ACE-Hemmern die Situation nicht verbessert, sondern eher verschlechtert. Entwässernde Medikamente, Diuretika, sind eine Option zur symptomatischen Behandlung. Wenn die ATTR-CM Ursache der Herzschwäche ist, kann die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten jedoch nur mit einer spezifischen kausalen Therapie erhöht werden.

Unser Medikament Tafamidis hat einen spezifischen kausalen Wirkansatz für die ATTR-CM. Pfizer hat mit Tafamidis eine randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie mit patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt. In dieser Studie konnten hinsichtlich der Gesamtmortalität, der Hospitalisierungsrate, der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit deutliche Vorteile von Tafamidis im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Das ist ein medizinischer Durchbruch. Tafamidis 61 mg stellt momentan die einzige pharmakologische Therapieoption dar, die spezifisch für die ATTR-CM zugelassen ist. Es wird einmal täglich oral eingenommen und ist sehr gut verträglich.

Ich bin überzeugt, dass durch die Tatsache, dass mit Tafamidis 61 mg eine effektive und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung steht, die Aufmerksamkeit in medizinischen Fachkreisen weiter steigen wird und betroffene Patienten früher diagnostiziert werden. Nur eine frühe Diagnose und eine effektive Therapie werden die Prognose dieser Patienten deutlich verbessern können.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass mit Tafamidis 20 mg für die ATTR-PN und mit Tafamidis 61 mg für die ATTR-CM zwei sehr sichere und wirksame Medikamente zur Behandlung der Patienten zur Verfügung stehen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heinze. – Herr Leverkus dann wieder.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Tafamidis ist seit ... (akustisch unverständlich) – Verstehen Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, wir verstehen Sie; jetzt geht es wieder.

Herr Leverkus (Pfizer): Okay. Dann versuche ich es noch einmal. – Tafamidis ist seit 2011 zugelassen. Damals stellte Tafamidis die erste spezifische Medikation der ATTR-PN dar. Dabei sprach der G-BA im Juni 2012 Tafamidis auf Basis der Zulassungsstudie gegenüber Placebo und der damaligen Standardtherapie einen Zusatznutzen zu. Heute ist Tafamidis durch ein umfangreiches klinisches Studienprogramm und jahrelange Erfahrungen in der klinischen Praxis das am besten untersuchte Arzneimittel für diese Patienten und gilt seit einigen Jahren als Standardmittel.

Seit der ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Arzneimittel verändert. Seit 2018 sind mit dem Wirkstoff Patisiran und Inotersen zwei weitere krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Für die erneute Nutzenbewertung legte der G-BA Patisiran als zVT fest. Zur Beurteilung des Zusatznutzens lag keine direkt vergleichende Evidenz vor, weil die Zulassung von Patisiran deutlich nach der Zulassung von Tafamidis erfolgte. Wir haben die Durchführung eines indirekten Vergleichs geprüft; aber anhand der Zulassungsstudien war dies nicht möglich, da sich diese Studienpopulationen zu stark unterscheiden. Aus diesem Grund haben wir in unserem Dossier keinen Zusatznutzen beansprucht. Nichtsdestotrotz sehen wir Tafamidis weiterhin als eine wertvolle Bereicherung der Therapielandschaft an.

Im zweiten Anwendungsgebiet ATTR-CM haben wir mit Tafamidis die erste und einzige Kausaltherapie überhaupt, also einen Durchbruch für die Patienten. Bei der ATTR-ACT-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit langer Laufzeit, was für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens durchaus nicht immer Standard ist. Wie im G-BA-Beschluss von 2020 dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleich zum Placebo und der Standardtherapie einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit ... (akustisch unverständlich) in der Gesamtmortalität um 30 Prozent auf. Hier zeigt der Vorteil sich durch eine Reduktion des Hospitalisierungsrisikos sowie durch eine verringerte Abnahme der funktionalen Kapazität und des Gesundheitszustandes. Auch in der Lebensqualität konnte ein Vorteil von Tafamidis demonstriert werden. Und, auch sehr erfreulich: Die Raten der unerwünschten Ereignisse ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, Entschuldigung, Sie sind nur ganz abgehackt zu verstehen. Könnten Sie vielleicht Ihre Kamera ausstellen? Dann geht es meistens besser.

Herr Leverkus (Pfizer): ... (akustisch unverständlich) – Alles klar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie müssten noch einmal etwa eine Minute zurückgehen und dann einfach versuchen, die Kamera auszustellen; dann geht es meistens besser. Sie kommen nur ganz abgehackt an. – Sie waren jetzt bei der Kardiomyopathie und

hatten da die einzelnen relevanten Unterschiede dargestellt. Wenn Sie da vielleicht noch mal ansetzen.

Herr Leverkus (Pfizer): Genau. – Wie in dem G-BA-Beschluss von 2020 dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleich zum Placebo und der Standardtherapie einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit auf. Sichtbar ist das vor allem in der Mortalität durch eine Verringerung der Gesamtmortalität um 30 Prozent. In der Morbidität zeigt sich durch eine Reduktion der Hospitalisierungsrate sowohl durch eine verringerte Abnahme der funktionellen Kapazität und des Gesundheitszustandes ein Vorteil. Auch in der Lebensqualität können Vorteile von Tafamidis demonstriert werden. Auch sehr erfreulich ist, dass die Rate der unerwünschten Ereignisse auf Placeboniveau liegt. Aufgrund dieser Ergebnisse sah der G-BA vor weniger als einem Jahr für die Zielpopulation von Tafamidis, die alle Patienten mit ATTR-CM umfasste, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie als belegt an.

Anhand der gleichen Daten weicht das IQWiG von dieser Einschätzung ab und spricht sich in seiner Bewertung für einen beträchtlichen Zusatznutzen für NYHA-I- und NYHA-II-Patienten und für keinen Zusatznutzen für die NYHA-III-Patienten aus. Grund für diese Entscheidung war die Analyse zur Effektmodifikation. Die Analysen der Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klasse liefern bis auf eine Ausnahme aber keine signifikanten Ergebnisse. Von daher denken wir: Die Daten zeigen in der Zusammenschau keine Effektmodifikation, und auf Basis dieser Daten sind wir überzeugt, dass alle Patienten von einer Therapie mit Tafamidis profitieren können.

Bei der Nutzenbewertung sind einige Fragen aufgetaucht, die wir in unserer Stellungnahme adressiert haben. Wo hilfreich, haben wir zusätzliche Analysen inklusive der Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Insgesamt erlaubt uns die ausgesprochen gute Evidenzbasis von Tafamidis, verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Für die Zielpopulation von Tafamidis, nämlich unheilbar erkrankte Patienten, sieht Pfizer daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie als belegt an.

Ich darf zusammenfassen. Mit Tafamidis haben wir in beiden Anwendungsgebieten für die Patienten direkt erfahrbare relevante Vorteile. Für Patienten mit ATTR-PN ist Tafamidis die am besten untersuchte Therapie. Jahrelange klinische Erfahrungen bestätigen seine Wirksamkeit bei der Verlangsamung in der Krankheitssymptome und der Verlängerung des Lebens der Patienten sowie eine sehr gute Verträglichkeit. Bei den Patienten mit ATTR-CM ist Tafamidis die einzig kausale Therapie überhaupt, und wir sehen, dass alle Patienten ganz besonders gut von der Therapie profitieren. – Ich danke Ihnen vielmals.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Leverkus. Das war jetzt gerade am Schluss wieder teilweise abgehackt, aber es war im Prinzip auch das, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme vorgetragen haben. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, ist das so belastbar.

Meine erste Frage knüpft an das an, was Herr Leverkus gerade am Ende gesagt hat. Wir sprechen wahrscheinlich schwerpunktmäßig über das Anwendungsgebiet ATTR-Kardiomyopathie. Hier hat Herr Leverkus die Frage angesprochen: Gibt es da eine

Effektmodifikation hinsichtlich der unterschiedlichen Patientengruppen? Hier wird die NYHA-Klasse III vom IQWiG separiert betrachtet. Wir sehen das ja auch bei der EMA: Sie adressiert ebenfalls mögliche Unterschiede zwischen den Klassen I und II auf der einen und der Klasse III auf der anderen Seite.

Deshalb meine Frage an die Kliniker: Gibt es aus Ihrer Sicht bei den Patienten mit Kardiomyopathie Unterschiede? Gibt es hier Patientengruppen, die besonders von einer Tafamidis-Therapie profitieren? Gibt es also eine Effektmodifikation, oder ist das, was sich hier abbildet, eher ein Zufall oder was auch immer? Dann die zweite Frage: Wie sind die Erfahrungen in der klinischen Praxis zur Wirksamkeit und Sicherheit in dem Anwendungsgebiet ATTR-CM ein Jahr nach der Zulassung? Kann man da schon so etwas wie ein Zwischenfazit ziehen?

Ich würde einfach der Reihe nach durchgehen. Vielleicht zuerst Herr Professor Yilmaz, dann Herr Professor Knebel und anschließend Herr Professor Sauerbruch. – Herr Yilmaz.

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Sie sprechen natürlich einen ganz wichtigen, zentralen Punkt an. Vielleicht kann man vorneweg festhalten, dass wir natürlich als Kliniker uns im Sinne unserer Patienten freuen, dass wir das Tafamidis als Therapiemöglichkeit zur Verfügung haben, weil die Zahlen der Patienten mit einer ATTR-Kardiomyopathie entsprechend zunimmt.

Nach meiner eigenen Erfahrung – ich denke, Herr Knebel wird nachher auch seine Sicht aus Berlin wiedergeben – muss man ganz klar festhalten, dass wir auf der einen Seite Patienten haben, die bereits nach einem Jahr Therapie angeben, dass es ihnen deutlich besser geht, dass wir letztendlich anhand der Befunde, unter anderem der Herz-MRT-Befunde, mitunter auch sehen, dass der Befund in der Tat mindestens stabil geblieben ist, wenn nicht tendenziell sogar eine Amyloidabnahme im Herzmuskel stattgefunden hat. Insofern können wir ganz klar festhalten, dass einzelne Patienten von einer Therapie mit Tafamidis deutlich und nachvollziehbar profitieren. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Patienten, bei denen wir den Eindruck haben: Nein, diese Patienten profitieren subjektiv nicht, und auch objektiv können wir anhand unserer entsprechenden Möglichkeiten zumindest nach etwa einem Jahr keine wesentliche Verbesserung feststellen.

Die Differenzierung oder letztendlich die Identifizierung derjenigen Patienten, die von dieser Therapie profitieren, ist etwas schwierig. Sie haben den Punkt der NYHA-Klassifikation angesprochen. Wir haben das beim letzten Mal schon sehr ausführlich diskutiert. Deswegen möchte ich es an der Stelle gar nicht vertiefen. Aus der klinischen Sichtweise ist es natürlich im Einzelfall schwierig zu differenzieren: Ist das nun eine NYHA-II oder NYHA-III? Der Patient, der sich heute im NYHA-III-Stadium befindet, ist dann nächste Woche bereits im NYHA-II-Stadium. Da muss man ganz klar sagen: Allein anhand des NYHA-Kriteriums würde man die Indikationsstellung sicherlich nicht betreiben.

Wenn man sich die vorgelegten Daten anschaut – das haben wir in unserer Stellungnahme verdeutlicht –, so sind natürlich die Daten für die NYHA-III-Gruppe nicht so überzeugend wie für die NYHA-I- oder die NYHA-II-Gruppe. Dies wiederum ist eben auch für den Kliniker die schwierige Situation: Wir haben auch 90-jährige Patienten, die entsprechend im Rollstuhl zu uns kommen, wobei man gemäß Fachinformation diesen Patienten das Tafamidis durchaus ansetzen könnte. Wenn man sich aber die Zulassungsstudie, die ATTR-ACT-Studie, und die Einschlusskriterien genauer anschaut und dabei unter anderem feststellt, dass eine Gehstrecke von mindestens 100 m vorliegen sollte, damit man überhaupt hätte an der Studie

teilnehmen können, dann ist das wiederum ein Kriterium, aufgrund dessen man sagen muss: Für den rollstuhlpflichtigen 90-jährigen Patient gibt es keine Evidenz, dass er von dieser teuren Therapie profitiert.

Insofern, vielleicht als Zwischenfazit aus Münster – Herr Knebel wird das sicherlich gleich ergänzen –: Ja, es gibt Patienten, die überzeugend von dieser Therapie profitieren; es gibt aber auch viele Patienten, die von dieser Therapie zumindest für uns nachvollziehbar noch nicht profitieren. Insofern muss man immer den Patienten in seinen gesamten Facetten betrachten und dann letztendlich aus der klinischen Perspektive heraus entscheiden, ob man diesen Patienten im Einzelfall wirklich therapieren und engmaschig weiter beobachten möchte, um dann entscheiden zu können, ob ein Benefit zu erkennen ist. Wir hoffen natürlich, dass der eine oder andere, der nach einem Jahr Therapie bisher keinen relevanten Benefit gezeigt hat, vielleicht im zweiten Jahr entsprechend profitiert. Zumindest würden das die Studienergebnisse der ATTR-ACT-Studie nahelegen.

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

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Vielen Dank, Herr Professor Hecken und an das Team dafür, dass ich hier für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie sprechen darf. Ich kann mich den Punkten von Herrn Yilmaz anschließen.

Ich spreche von meiner Seite aus noch zwei Aspekte an, die ich in diesem Zusammenhang noch ganz interessant finde. Die Therapieentscheidungen für diese hochpreisigen Medikamente sind ja derzeit so, dass sie, wenn es irgendwie geht, in sogenannten Amyloidosezentren oder spezialisierten Einrichtungen getroffen werden, wo eben Experten aus der Neurologie, aus der Kardiologie, aus den verschiedenen angrenzenden Fachbereichen tätig sind und den Patienten insgesamt betrachten.

Aus der DGK-Perspektive wäre noch ein wichtiger Punkt, dass wir diese neu etablierten oder schon seit einer Weile etablierten Zentren nutzen sollten, damit dort quasi im Konsens interdisziplinär über einen konkreten Patienten ein Therapieplan erstellt wird – analog, wie es auch in der Tumorthherapie mit einem Tumorboard erfolgt –, weil wir denken, dass es zum Beispiel sehr schwierig ist – das ist ja immer wieder thematisiert worden –, die Frage nach dem NYHA-Stadium bei einem Patienten, der eine Multiorganbeteiligung hat, zu beantworten, so bei jemandem, der eine Gehbehinderung durch eine Polyneuropathie hat und deshalb vielleicht gar nicht so weit laufen kann, dass er überhaupt zu dem Punkt kommt, wo man objektiv die Luftnot testen kann. Meines Erachtens wäre es für alle Kliniker wünschenswert, dass das in der Hand von Experten bleibt, zumindest was die Erstverschreibung und was die dann im weiteren Verlauf durchzuführenden Verlaufsuntersuchungen betrifft, quasi um festzustellen, ob ein Therapieerfolg eingesetzt hat. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt. Sie hatten auch nach der bisher bekannten Verträglichkeit des Präparates gefragt. Wir wissen alle, dass unsere Patienten natürlich sehr euphorisch sind, wenn sie für solch eine Erkrankung ein Medikament bekommen, bei dem der Mechanismus ist, dass ein Prozess aufgehalten wird und nicht weiter fortschreitet. Da erwartet oder erhofft sich der Patient, dass da plötzlich sozusagen eine große Besserung in seinem Alltag ist. Es ist manchmal gar nicht so leicht, dem Patienten zu erklären: Wir haben hier ein Therapieprinzip,

das einen weiteren Abfall der Organfunktion verhindert und nicht unmittelbar zu einer Verbesserung führt. Das ist also etwas, was man mit dem Patienten diskutieren muss.

Die Verträglichkeit ist eigentlich recht gut. Wir konnten in unseren Zentren bei den Patienten, die wir in den letzten Jahren auf die Therapie eingestellt haben, keine nennenswerten oder problematischen Interaktionen oder Nebenwirkungen feststellen, also keine Verträglichkeitsprobleme. Natürlich berichten die Patienten über viele klinische Probleme, die aber auch durch die Grunderkrankungen gut zu erklären sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knebel. – Herr Professor Sauerbruch, bitte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Vielen Dank, dass Sie mir hier das Wort für die Innere Medizin gegeben haben. Das ist ja eine Krankheit, die vorwiegend das Herz betrifft, aber eigentlich alle inneren Organe. Aus diesem Grund begrüße ich auch aus der Sicht der Allgemeinen Inneren Medizin, der DGIM, sehr, dass es jetzt ein Medikament gibt, wie das gerade schon von den Kardiologen ausgeführt worden ist, das den Krankheitsprozess aufhält – wir haben also einen echten Durchbruch, was sogar bei einigen Patienten zu einer Verlängerung des Überlebens führt –, und dies bei eigentlich keinen schweren Nebenwirkungen; auch das ist sehr positiv zu sehen.

Bezüglich der spezifischen Erfahrungen verweise ich auf die Ausführungen der beiden Kollegen aus der Kardiologie. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es auch aus unserer Sicht sehr wichtig erscheint, dass man die Entscheidung, ob man den Patienten mit diesem zugegebenermaßen teuren Medikament behandelt oder nicht, sehr stark in die Einschätzung der Ärzte legt, also nicht so sehr an die Klassifikation bindet, weil es eben, wie auch ausgeführt worden ist, sehr entscheidend ist, dass man einen Patienten über die Zeit sieht und dann entscheiden kann, ob dieses Medikament wirklich wirkt oder nicht oder ob es sinnvoll ist, es einzusetzen. Man sieht auch, ob er darauf anspricht. Also, insofern sollte man möglichst die Indikation oder den Einstieg für die Therapie offenhalten; das wäre ein wichtiger Gesichtspunkt.

Andererseits möchte ich noch für die erbliche Form einen gesonderten Punkt herausheben. Die erbliche Form dieser Amyloidose kann durch eine Lebertransplantation sogar geheilt werden. Wir haben hiermit auch ein Medikament, das die Brücke bis zu einer Transplantation herstellt. Das wäre auch noch mal doch sehr vorteilhaft und sehr positiv an dieser neuen Substanz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sauerbruch. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich halte noch einmal fest: Aus den Stellungnahmen, die wir jetzt gehört haben, habe ich herausgehört, dass Sie die NYHA-Klasse nicht als ein Kriterium ansehen, nach dem Sie entscheiden, ob Sie das Medikament anwenden oder nicht, aus den diversen Gründen. Es gibt ja schon Befunde aus den Studien, die dafür sprechen, dass es bei NYHA-II eher anspricht und weniger bei dem anderen. Aber das ist für Sie jetzt nicht unbedingt das Kriterium, was Sie für die Therapieentscheidung wählen? Das würde ich ganz gern noch mal bekräftigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert; so habe ich es auch verstanden. Der Patient solle neben der NYHA-Klassifizierung in seiner Ganzheitlichkeit betrachtet werden. Es ist ja klar gesagt worden, dass wir manche haben, bei denen man die Kurzatmigkeit aufgrund der von ihnen noch zurückzulegenden Gehstrecke überhaupt nicht an diesen Kriterien messen kann, aber wir fragen das noch mal ab. – Herr Yilmaz, Herr Knebel, Herr Sauerbruch, so hatten Sie es gesagt? Man kann es nicht sklavisch an der NYHA-Klassifizierung festmachen. Herr Yilmaz hatte sogar schon auf das, was er im letzten Jahr gesagt hat, verwiesen. Da war es ja so ähnlich, Herr Yilmaz?

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Genau so ist es. Es gibt zwei, drei Punkte bei der NYHA-Klassifikation, die es einfach in der klinischen Praxis unmöglich machen, sich allein anhand der NYHA-Klassifikation zu orientieren. Punkt eins: Die NYHA-Klassifikation ist eine relativ grobe Klassifikation. Punkt zwei: Die NYHA-Klassifikation kann sich in relativ kurzer Zeit ändern. Wenn wir den Patienten diuretisch gut behandeln, dann springt er aus der NYHA-Klasse IV innerhalb von zwei Wochen bis in die NYHA-Klasse II. Und Punkt drei – das hatte Herr Knebel vorhin noch einmal erwähnt –: Wenn ein Patient zusätzlich eine Polyneuropathie, neurologische oder sonstige Manifestationen unabhängig vom Herzen hat, dann kann das natürlich entsprechend auch dazu führen, dass wir die NYHA-Klassifikation nicht sauber beurteilen können. Deswegen müssen wir den Patienten als Ganzes betrachten und dann entscheiden.

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

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Vielleicht ein konkretes, anschauliches klinisches Beispiel. Von den Patienten mit Wildtyp ATTR-Amyloidose bekommen bis zu 60 Prozent im Laufe der Krankheitsgeschichte Vorhofflimmern, und das kann natürlich auch die Luftnot mit verursachen. Jetzt kommt der Patient am Montag, ist NYHA-II, und am Mittwoch hat er eine Episode Vorhofflimmern: Dann ist er NYHA-III, wird rhythmisiert und ist dann wieder NYHA-II. Daher kann es aus meiner Sicht für eine Verschreibung nur sehr schwer quasi davon abhängen, ob der Patient am Montag oder am Mittwoch mit derselben Erkrankung vorstellig wird.

Ich glaube, das ist das, was Herr Yilmaz gerade schon meinte, dass wir sozusagen aus der Gesamtperspektive argumentieren müssen. Wahrscheinlich würden wir, wenn wir es heute neu erfinden dürften, nicht die NYHA-Klassifikation wählen, um Amyloidose-Patienten damit optimal im Schweregrad zu beschreiben. Es gäbe ja noch andere Möglichkeiten – Biomarker, bildgebende Verfahren, Amyloidmasse, Amyloidverteilung im Herzen –, die teilweise schwerer zu greifen sind. Aber ich glaube, dass man all die Parameter, die man leicht verfügbar hat – Biomarker, EKG-Parameter, Flüssigkeitseinlagerung, Luftnot –, in der Zusammenschau in einem Expertenzentrum oder Gremium werten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knebel. – Herr Professor Sauerbruch, eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Die beiden Herren haben das aus ihrer klinischen Erfahrung viel besser dargelegt, als ich es könnte. Ich kann ihnen nur zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Carl, KBV, und dann Frau Biester, IQWiG. – Herr Dr. Carl.

Herr Dr. Carl: Noch einmal eine Frage an die Wissenschaftler. Es gibt durch die parallel laufende Polyneuropathie zusätzlich die autonome nervale Dysregulation des Herzens. Können Sie das klinisch irgendwie auseinanderhalten, von der Herzinsuffizienz trennen, und hat das irgendeine differenzialtherapeutische Auswirkung auf die Therapie mit diesem Medikament?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. – Wer möchte dazu? – Als Erster hat sich Herr Knebel bewegt. – Herr Knebel, bitte.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Im Alltag gibt es den Patienten, der sich bei uns vorstellt, beispielsweise mit Schwindelsymptomatik. Das ist das, worauf Sie anspielen, dass sozusagen die autonome Regulationsfunktion des Herzens aus dem Tritt gerät, dass die Patienten synkopenartige Zustände bekommen, Schwindel usw., weil die Herzfrequenzregulation durch eine Nervenbeteiligung nicht adäquat ist. Das kann auftreten, und das ist natürlich sehr schwer von niedrigem Blutdruck zu unterscheiden, den diese Patienten häufig haben, auch nochmals verstärkt durch ein blutdrucksenkendes Medikament, das häufig zusätzlich gegeben wird, weil man ihnen für die Herzinsuffizienz etwas Gutes tun will. Also: Ja, das überlappt sich; das ist schwer auseinanderzuhalten. Es kommt auch vor, dass Patienten, wenn sie schnell aufstehen, also orthostatische Regulation haben, häufig Schwindelsymptome durch Volumenumverteilung haben.

Ich verfolge in unserem Zentrum viele Patienten, die auf eine Schrittmacherpflichtigkeit hinauslaufen, die AV-Blockierung bekommen usw. Sie haben also eine überhäufige Wahrscheinlichkeit, einen Schrittmacher zu bekommen, was Ausdruck der Amyloidose am Herzen ist, nicht Ausdruck einer geriatrisch-medizinischen Alterserscheinung. Wir haben ja auch viele deutlich jüngere Patienten, die schon frühzeitig schrittmacherabhängig werden. Ein klares Ja: Diese autonome Beteiligung ist vorhanden und muss natürlich differenziert betrachtet und therapiert werden. Aber wir würden keinem Patienten die Therapie vorenthalten wollen, weil er eine autonome Begleitfunktion hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knebel. – Herr Yilmaz, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Vielleicht eine ganze kurze Ergänzung, weil ich glaube, dass die Frage auch ein bisschen darauf zielt. Das Tafamidis 20 mg ist ja auch für die Behandlung der Polyneuropathie zugelassen. Nun haben wir das Tafamidis 61 mg entsprechend für die Kardiomyopathie, und jetzt haben wir den Patienten, der beides hat. Das heißt: Was bekommt jetzt der Patient? Reichen ihm die 20 mg, muss er die 61-mg-Tablette bekommen? Wenn man sich dann die ATTR-ACT-Studie anschaut, stellt man auch noch fest, dass die Patienten, die in dieser ATTR-ACT-Studie wegen ihrer Kardiomyopathie nur mit 20 mg behandelt wurden, auch etwas profitiert haben, zwar im Schnitt etwas schlechter als mit den 61-mg-Tabletten; aber sie haben auch profitiert, was die Kardiomyopathie angeht.

Für das aktuelle Dossier sind die Daten dieser 20-mg-Ergebnisse ja nicht vorgelegt und auch nicht betrachtet worden. Insofern muss man sich im Einzelfall entsprechend im Team zusammen mit den Neurologen besprechen, welche Problematik, welche Manifestation führend ist, und dann letztendlich im Einzelfall entscheiden, ob man sich möglicherweise mit einer 20-mg-Tablette begnügt oder ob man sich für die 61 mg entscheidet. Das ist auch ein Bereich, wozu wir uns als Kliniker einfach mehr Daten wünschen würden, um in der Zukunft eine Klärung für solche Fälle vornehmen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzung, Herr Professor Sauerbruch, oder okay?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ganz okay, keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Herr Carl, ist Ihre Frage beantwortet? – Ja, okay. – Dann habe ich Frau Biester vom IQWiG. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Ich möchte noch einmal auf diese NYHA-Klassifikation und die Effektmodifikation zurückkommen. Ich habe einen Kommentar an den Hersteller; vielleicht ist auch noch eine Frage an die Kliniker damit verknüpft. Derzeit werden die Patienten aber schon auch noch – nicht alleine, sklavisch; so hatte ich die Kliniker verstanden – über diese NYHA-Klassifikation eingeteilt? Ich frage das deshalb noch einmal, weil es in der ATTR-ACT-Studie ein deutlich unterschiedliches Ergebnis zwischen NYHA-I- und -II-Patienten und NYHA-III-Patienten gibt. Ich sage jetzt mal ein bisschen salopp unklinisch: Wahrscheinlich scheint das irgendetwas mit dieser NYHA-Klasse III zu sein, das scheint ja nicht nichts zu sein. Ich finde es wegen dieses deutlich unterschiedlichen Ergebnisses, was die ATTR-ACT-Studie zeigt, wichtig, nochmals darüber zu reden.

Mein Kommentar in Richtung Hersteller ist, dass er einerseits gesagt hat, dass es bei nur einem Endpunkt nur eine Effektmodifikation gibt; das ist so nicht richtig. Also, in unserer Dossierbewertung haben wir auch gezeigt, dass es auch bei der Dyspnoe so ist. Das mag ein mit der kardiovaskulären Hospitalisierung verwandtes Konstrukt sein. Aber es ist nicht nur so, dass es in der kardiovaskulären Hospitalisierung eine Effektmodifikation gibt. Der pU hat das in seiner Einführung ein bisschen weicher dargestellt, finde ich, als in der Stellungnahme. In der Stellungnahme beschreibt Pfizer, dass dieser Effekt keine Konsequenz für die Nutzenbewertung habe, dass es nur daran liege, dass die Patienten länger leben und dass dieser Nachteil keine Bedeutung für die Nutzenbewertung habe. Das sehen wir tatsächlich total anders. Vielleicht können die Kliniker noch einmal zu dieser NYHA-Klassifikation sagen, ob sie so ganz raus ist oder nicht.

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

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Ich kann gerne noch ergänzen. Vielleicht muss man einfach grundlegend noch einmal erwähnen: Wir haben hier eine Erkrankung, bei der man festhalten muss, dass es eine chronisch progrediente, progressive Erkrankung ist. Das heißt, diese Amyloidablagerungen nehmen im Lauf des Lebens entsprechend zu, ebenso die funktionellen bzw. strukturellen Beeinträchtigungen. Das heißt, je früher man den Patienten identifiziert und je früher man ihn behandelt, desto erfolgreicher wird auch die Therapie sein.

In Bezug zur NYHA-Klassifikation ist es natürlich so, dass im Schnitt eine NYHA-Klassifikation III eine schwerere Manifestation widerspiegelt als die NYHA-Klassifikation I oder II, wenn man das im Schnitt so betrachtet. Im Einzelfall, wie gesagt, kann das relativ schwierig sein. Insofern: Ja, wir sehen es auch so, dass Patienten, die eine frühe Manifestation haben, bei denen die Erkrankung noch nicht so fortgeschritten ist, bei denen die Symptomatik eben auch nicht so ausgeprägt ist, eher von dieser Therapie profitieren. Wir haben, was die statistische Betrachtung angeht, auch diese Problematik hinsichtlich der NYHA-Gruppe III gesehen; wir haben das in unserer Stellungnahme auch entsprechend erörtert. Aber wir würden jetzt letztendlich aus der klinischen Perspektive heraus einfach unterstreichen wollen, dass wir die Indikation für dieses Präparat nicht nur an der NYHA-Klassifikation festmachen. Es bleibt aber eben dabei, dass Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit schwerer Symptomatik weniger oder eher nicht von dieser Therapie profitieren und dass wir uns auch diesbezüglich einfach noch mehr Daten und insgesamt noch deutlichere Daten, vielleicht mit geringeren Konfidenzintervallen und einem deutlicheren p-Wert, wünschen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Yilmaz. – Ich habe es jetzt so verstanden, nachdem wir es nun, glaube ich, zum dritten oder vierten Mal gesagt haben: Die Grenze ist jetzt nicht sklavisch zwischen II und III, weil es die Interdependenzen gibt, die Herr Knebel eben beschrieben hat – montags III, mittwochs möglicherweise II –, sondern es muss eine dauerhafte schwerere Krankheitsmanifestation, die dann jenseits des NYHA-III liegt, vorliegen. Dann sieht man – ich nehme das einfach in den Mund, ohne dass Sie es gesagt haben – signifikant schlechtere Effekte als bei den klassischerweise in den NYHA-Klassen I und II klassifizierten Patientengruppen. – Sie müssen sich jetzt mit Händen und Füßen wehren, wenn ich Sie falsch zitiert habe; sonst wird dieses falsche Zitat in die Weltliteratur eingehen. Aber Herr Knebel wird es jetzt korrigieren, wenn das falsch war, sonst Herr Professor Sauerbruch. – Herr Knebel.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Ich kann da eigentlich jetzt keinen neuen Aspekt hinzufügen. Ich bin d'accord.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Da muss ich doch langsam gucken, Frau Behring, dass wir bei mir mit der Medizin auch noch mal was machen. Bislang habe ich ja nur Jurisprudenz gelernt, aber so langsam nähere ich mich kurz vor dem eigenen Tod dann auch gewissen medizinischen Grunderkenntnissen. – Herr Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ich meine, der Einwand des IQWiG ist völlig korrekt. Wir sehen hier das Problem der statistischen Beurteilung von Prognose in Gruppen. Da fallen halt Patienten heraus. Die Intention ist sicher eigentlich nur, dass man den Patienten, die über die Zeit herausfallen könnten, dieses Medikament nicht verwehrt. Ansonsten ist der Einwand vom IQWiG klar. Aber wir wollen halt Patienten, die auch in NYHA III eine Chance haben, behandeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sauerbruch. – Frau Biester.

Frau Biester: Dagegen spreche ich auf der Individualebene auch erst einmal gar nicht. Wir sind ja hier auf der Populationsebene, auf Basis der Studie und dessen, was die Studie zeigt. Da war mir jetzt wichtig, darauf noch einmal hinzuweisen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Ich sehe keinen mehr. Übersehe ich jemanden? – Nein. Okay.

Dann gibt es keine Fragen mehr, sodass ich Ihnen, Herr Leverkus, oder wem auch immer vom pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal kurz zusammenzufassen. Ich glaube, wir können uns hier insbesondere auf die ATTR-CM fokussieren, weil Sie zur PN schon gesagt haben, dass Sie mit Blick auf das Fehlen von vergleichenden Daten hier keinen Zusatznutzen beanspruchen. Das ergibt sich auch aus der Dossierbewertung. – Bitte schön, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich fasse einfach noch einmal kurz zusammen. Ich möchte nochmals bestätigen, dass wir im Prinzip keine Effektmodifikation in dem NYHA-III sehen. Wir haben sehr viele Parameter geprüft; bei lediglich zwei Parametern springt das im Prinzip an, bei den anderen nicht, sodass man, wenn man das auch aus statistischer Sicht zusammen anschaut, nicht zu dem Urteil kommt, dass da eine Effektmodifikation vorhanden ist.

Dann muss man im Prinzip auch noch berücksichtigen, dass wir bei den NYHA-Patienten möglicherweise einen Selektionsbias haben. Das heißt, in der einen Gruppe sterben die, die in der anderen Gruppe möglicherweise ins Krankenhaus kommen. So etwas gibt es im Prinzip im Herz-Kreislauf-Bereich; bei anderen Studien kennt man dieses Phänomen auch. Wir wissen nicht, ob das tatsächlich so ist; das wäre eine Erklärung. Ich glaube, im *Lancet* gab es auch einmal einen Artikel dazu. Aber das ist jetzt noch einmal der statistische Blick, der Blick der Nutzenbewertung, die im Prinzip genaue Regeln hat, wann eine Effektmodifikation als solche zu bewerten ist.

Ich habe heute gelernt, dass das aber auch nicht das Entscheidende ist, sondern dass die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin des guten alten Sackett, wonach die Kliniker sich die Evidenz ansehen und dann auf die Patienten und darauf gucken, was mit denen los ist, und anhand dessen die Therapieentscheidung treffen, auch hier gelten. Ich denke, dass da auch die richtigen Entscheidungen getroffen werden, wenn das Medikament bekommen kann und wer nicht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und vielen Dank für die gute Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Zum zweiten Anwendungsgebiet haben wir in der Tat vor einem Jahr mehr oder weniger die gleiche Diskussion geführt, die wir jetzt noch einmal „nachgespielt“ haben; aber es war trotzdem noch mal spannend und interessant.

Dann können wir diese Anhörung schließen. Das, was jetzt hier noch einmal diskutiert worden ist, wird selbstverständlich in die Abwägung einfließen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:09 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Tafamidis

Stand: April 2019

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

2019-B-031

Tafamidis zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Wildtyp oder hereditärer Kardiomyopathie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Lebertransplantation
- Herztransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

keine

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Tafamidis

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 14. März 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	16
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMT	bone marrow transplantation
CR	Complete Response
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
hATTR	hereditary transthyretin-mediated amyloidosis
HDM-ASCT	high-dose melphalan/autologous transplantation
HR	Hazard Ratio
IMiDs	immunomodulatory drugs
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mBMI	modified body mass index
n.s.	Nicht signifikant
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
OR	Odds Ratio
ORR	overall response rate
OS	Overall Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTR	Transthyretin
TTR-FAP	Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Wildtyp oder hereditären Kardiomyopathie, um die Mortalität sowie die kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung zu reduzieren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Transthyretin-Amyloidose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 89 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2012 [2].

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.

Anwendungsgebiet

Vyndaqel® ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tafamidis Meglumin 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 10 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) 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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

geringer Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zhao Y et al., 2019 [5].

Tafamidis, a Noninvasive Therapy for Delaying Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of tafamidis in TTR-FAP patients, with the aim of improving the medical-evidence base for applying it as a treatment option for TTP-FAP.

Methodik

Population: patients diagnosed with TTR-FAP

Intervention:

- tafamidis

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs (NIS-LL), Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life (TQOL) score, modified body mass index (mBMI)

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic search of the English-language literature in MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library was performed through to May 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad quality scoring scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six studies

Qualität der Studien:

All six included studies employed randomization, concealment of allocation, and double blinding, and all of them had a Jadad score of 6 points, indicating that they were of high quality (Table 2).

Table 2. Jadad scores for the included studies

Reference (year)	Randomization	Concealment of allocation	Double blinding	Withdrawals and dropouts	Jadad score
Barroso et al., 2017 ²¹	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2013 ³⁰	2	1	2	1	6
Suhr et al., 2014 ²⁹	2	1	2	1	6
Keohane et al., 2017 ²⁷	2	1	2	1	6
Gundapaneni et al., 2018 ²⁸	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2012 ³²	2	1	2	1	6

Studienergebnisse:

- The tafamidis group showed smaller changes from baseline in the Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs [mean difference (MD)=−3.01, 95% confidence interval (CI)=−3.26 to −2.75, $p<0.001$] and the Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy total quality of life score (MD=−6.67, 95% CI=−9.70 to −3.64, $p<0.001$), and a higher modified body mass index (MD=72.45, 95% CI=69.41 to 75.49, $p<0.001$), with no significant difference in total adverse events
- The incidence of adverse events did not differ between tafamidis and placebo treatment except for fatigue (OR=0.13, 95% CI=0.02 to 0.72, $p=0.02$) and hypesthesia (OR=0.16, 95% CI=0.03 to 0.92, $p=0.04$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review and meta-analysis of six RCTs has demonstrated that tafamidis exhibits a slower neurologic disease progression and better preservation of nutritional status and quality of life.

The rate of adverse events did not differ between the patients in the tafamidis and placebo groups. These findings indicate that tafamidis might be a safer noninvasive option for patients with TTR-FAP.

Planté-Bordeneuve V et al., 2019 [3].

An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy

Fragestellung

to conduct an indirect, quantitative comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis in patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy using currently available data.

Methodik

Population:

- patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy.

Intervention:

- tafamidis

Komparator:

- a common comparator (i.e. placebo in this indirect analysis)

Endpunkte:

- mean change in NIS-LL, NIS-LL response, mean change in Norfolk QoL-DN, and mean change in mBMI

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, and EconLit. Keine Angabe zum Suchzeitraum.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 Studien

Table 1. Overview of trials included in the analysis.

	APOLLO	Fx-005
Primary publication	Adams et al. [16]	Coelho et al. [9] ^a
Intervention	Patisiran	Tafamidis
Comparator	Placebo	Placebo
Phase	III	II/III
Key inclusion criteria	• Age 18–85 years • TTR mutation • hATTR amyloidosis with sensorimotor peripheral neuropathy diagnosis • NIS 5–130 • PND score ≤IIIb • Adequate liver and renal function	• Age 18–75 years • V30M TTR mutation • hATTR amyloidosis with peripheral or autonomic neuropathy • Biopsy-confirmed amyloid deposits • Kamofsky performance status ≥50 • Adequate liver and renal function
Duration	18 months	18 months
Primary outcomes	Change in mNIS+7	NIS-LL response Change in Norfolk QoL-DN
Select other outcomes	Change in Norfolk QoL-DN (secondary) Change in mBMI (secondary)	Change in NIS-LL (secondary) Change in mBMI (secondary)
Key findings, LS mean difference (study drug vs. placebo) ^b	mNIS+7: −34.0 points ^c Norfolk QoL-DN: −21.1 points ^c NIS-LL: −11.2 points ^{c,d} mBMI: +115.7 kg/m ² × g/dL ^c	NIS-LL response: 45.3% (tafamidis) vs. 29.5% (placebo) Norfolk QoL-DN: −5.2 points NIS-LL: −2.7 points ^c mBMI: +73.1 kg/m ² × g/dL ^c

^aFor this analysis, NIS-LL data for the Fx-005 trial were extracted from Keohane et al. [28]; all other data were extracted from the primary publication.

^bAPOLLO results taken from the modified intent-to-treat population; Fx-005 results taken from the intent-to-treat population.

^c $p < 0.05$.

^dChange in NIS-LL was derived from the components of NIS+7; NIS-LL response was calculated *post hoc*.

hATTR: hereditary ATTR amyloidosis; LS: least-squares; mBMI: modified body mass index; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7;

NIS: Neuropathy Impairment Score; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Polyneuropathy;

PND: polyneuropathy disability; TTR, transthyretin; V30M, valine to methionine mutation at amino acid 30.

Qualität der Studien:

- Beide Studien RCTs

Studienergebnisse:

Indirect treatment comparisons were performed using the standard pairwise Bucher method

- NIS-LL: The base-case analysis indicated that patisiran had a significantly greater treatment effect on NIS-LL compared with tafamidis (difference in mean change from baseline to Month 18 of −5.49; 95% CI: −10.01 to −0.97). This greater benefit of patisiran vs. tafamidis on NIS-LL was supported by the sensitivity analysis, with significant differences observed in the mITT subgroup (−8.50; 95% CI: −12.30 to −4.70), and the FAP Stage 1 and V30M subgroup (−7.19; 95% CI: −12.12 to −2.26), despite the small sample size. There was also a trend toward a greater treatment effect with patisiran vs. tafamidis in the Stage 1 and treatment-naïve subgroup.
- NIS-LL response: For NIS-LL response, the base-case analysis trended toward a greater treatment effect for patisiran compared with tafamidis (n.s.). This trend was supported by a significantly greater treatment effect for patisiran vs. tafamidis in the mITT subgroup (OR 4.29; 95% CI: 1.45–12.72) and FAP Stage 1 and V30M subgroup (OR 11.37; 95% CI: 1.16–

111.49). A trend toward a greater treatment effect was observed in the Stage 1 and treatment-naïve subgroup.

- Norfolk QoL-DN: Similar to the NIS-LL results, the base-case analysis indicated a significantly greater treatment effect for patisiran compared with tafamidis for the difference in mean change from baseline to Month 18 in Norfolk QoL-DN (−13.10; 95% CI: −23.55 to −2.66). In the sensitivity analysis, significantly greater treatment effects for patisiran vs. tafamidis were also observed in the mITT subgroup (−15.90; 95% CI: −24.78 to −7.02), and Stage 1 and treatment-naïve subgroup (−19.00; 95% CI: −32.82 to −5.18). A trend toward a greater treatment effect was observed in the Stage 1 and V30M subgroup.
- mBMI: For mBMI, the base-case analysis trended toward a greater treatment effect for patisiran compared with tafamidis for the difference in mean change from baseline to Month 18 (+47.40; 95% CI: −7.70 to 102.50). This was supported by the sensitivity analyses which saw similar trends in all subgroups despite small sample sizes.
- Safety: Safety outcomes were not compared as part of this ITC because of differences in definitions of adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs) between trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, the results of this ITC suggest patisiran has a greater benefit compared with tafamidis in patients with FAP Stage 1 hATTR amyloidosis with polyneuropathy. This benefit was seen across all endpoints measured, with statistically significant differences observed for differences in mean change from baseline in NIS-LL and Norfolk QoL-DN. Similar results were also observed across all sensitivity analyses. Although these findings have important limitations, the consistency of the results across subgroups, which were analyzed to address these limitations, supports the validity of the ITC. This analysis provides an in-depth and quantitative comparison of the efficacy data currently available.

Kommentare zum Review

- while both trials enrolled patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy, there were differences in baseline characteristics, notably for mutation type, severity of polyneuropathy, and prior hATTR amyloidosis pharmacotherapy use. → therefore sensitivity analyses were conducted
- small number of patients involved in the two pivotal trials
- indirect comparisons between these two therapies could not be conducted among patients with non-V30M mutations or more advanced neuropathy stages, as these patients were not enrolled or evaluated as part of the tafamidis Fx-005 trial.

3.4 Leitlinien

Priori SG et al., 2015 [4].

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Update to the American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias (VA) and the prevention of sudden cardiac death (SCD)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Members of this Task Force were selected by the ESC to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology. Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy. A critical evaluation of diagnostic and therapeutic procedures was performed, including assessment of the risk–benefit ratio. Estimates of expected health outcomes for larger populations were included, where data exist. The level of evidence and the strength of the recommendation of particular management options were weighed and graded according to predefined scales (siehe unten)

The experts of the writing and reviewing panels provided declarations of interest forms for all relationships that might be perceived as real or potential sources of conflicts of interest.

The ESC Guidelines undergo extensive review by the CPG and external experts.

The Guidelines were developed after careful consideration of the scientific and medical knowledge and the evidence available at the time of their dating.

LoE/GoR

Table 1 Classes of recommendations

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

Table 2 Levels of evidence

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

Empfehlungen

7.4 Infiltrative cardiomyopathies

- 7.4.1 Cardiac amyloidosis

Cardiac amyloidosis

Recommendation	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
An ICD should be considered in patients with light-chain amyloidosis or hereditary transthyretin associated cardiac amyloidosis and VA causing haemodynamic instability who are expected to survive >1 year with good functional status.	IIa	C	408–412

ICD = implantable cardioverter defibrillator; VA = ventricular arrhythmia.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

- **Erläuterungen:**

The two main types of cardiac amyloidosis are light-chain amyloidosis, caused by deposition of monoclonal light chains, and hereditary transthyretin-associated amyloidosis, in which normal (wild-type) or mutant transthyretin is deposited in the myocardium.(...)

Based on such limited data, ICDs should be considered in patients with light-chain amyloidosis or hereditary transthyretin-associated amyloidosis that experience sustained VA and have a life expectancy >1 year. There are insufficient data to provide recommendations on primary prophylaxis.

Adams D et al., 2016 [1].

First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy

Zielsetzung:

This review aims to consolidate the existing literature and present an update of the best practices in the management of TTR-FAP in Europe. A summary of the methods used to achieve a TTR-FAP diagnosis is presented, as well as a review of available treatments and recommendations for treatment according to disease status.

Methodik:

This article is based on outcomes from two roundtable meetings of the European Network for TTRFAP (ATTReUNET) (November 2012 and March 2014) and a comprehensive review of the published literature. The group comprised 14 TTR-FAP experts from 10 European countries. The experts completed a semistructured questionnaire on the local practice of TTR-FAP disease management in preparation for both meetings. Groupmembers are clinicians from a variety of specialties, including neurology, internal medicine, cardiology, and nephrology. Electronic database searches (NCBI PubMed) formed the basis of the literature search within the time frame (1952 to December 2014). Key search were stated. Terms included

Sonstige methodische Hinweise

- Diese Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird sie jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen:**Disease management strategies for transthyretin familial amyloid polyneuropathy**

The management of TTR-FAP has expanded significantly in recent years; with the availability of pharmacotherapeutic alternatives, liver transplantation is no longer the only treatment option [26]. A comprehensive care package and a multidisciplinary approach are required to manage this multisystem disease. Targeted therapy is essential in the first instance to prevent further production of amyloid deposits. Thereafter, symptomatic therapy of sensorimotor and autonomic polyneuropathy and cardiac, renal, and ocular injury is required [6, 10]. Finally, genetic counselling to patients and relatives is recommended [37].

Liver transplant

Prior to the pharmacotherapy era and as early as 1990, orthotopic liver transplant was the standard of care for patients with TTR-FAP [10,26,38]. [...] Whereas liver transplant removes the main source of mutated TTR [42–44], it does not prevent progression of cardiac disease because the wild-type TTR may continue to further expand existing amyloid deposits in the heart [45, 46]. Therefore, continued scrutiny of the cardiac system is warranted, as some patients will develop atrioventricular blocks or infiltrative cardiomyopathy several years or decades later; a combined heart and liver transplant may be recommended in selected patients with non-Val30Met mutations and cardiomyopathy [47, 48, 49–51]. However, ocular and central nervous system involvements often progress and/or appear after liver transplant due to the local synthesis of mutated TTR in retinal epithelium and coroid plexus [52–54].

Tafamidis

Tafamidis is a first-in-class therapy that slows the progression of TTR amyloidogenesis by stabilizing the mutant TTR tetramer, thereby preventing its dissociation into monomers and amyloidogenic and toxic intermediates [55,56]. Tafamidis is currently indicated in Europe for the treatment of TTR amyloidosis in adult patients with stage I symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurological impairment [57]. [...] Tafamidis is not only effective in patients exhibiting the Val30Met mutation; it also has proven efficacy, in terms of TTR stabilization, in non-Val30-Met patients over 12 months [61]. Although tafamidis has demonstrated safe use in patients with TTR-FAP, care should be exercised when prescribing to those with existing digestive problems (e.g., diarrhoea, faecal incontinence) [60].

Symptomatic management

The management of symptoms associated with sensory-motor neuropathy and autonomic dysfunction should be initiated immediately following diagnosis and should be tailored to the individual patient [10]. Symptomatic treatment may include painkillers, antidiarrhoeal drugs, treatment of symptomatic orthostatic hypotension, diuretics for patients with cardiac failure, prophylactic pacemaker implantation for severe cardiac conduction disorders [32], or vitrectomy/trabeculectomy for the treatment for ocular amyloidosis or glaucoma, respectively [10].

6. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, et al. Current and future treatment of amyloid neuropathies. *Expert Rev Neurother* 2014; 14:1437–1451.

10. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:31.

26. Adams D, Theaudin M, Cauquil C, et al. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14:435.

32. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9:1069–1075.

38. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341:1113–1116.

42. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40:242–246.

43. Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:563–570.

44. Suhr OB. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid* 2003; 10:77–83.

45. Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, et al. Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant* 2007; 7:235–242.

46. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid* 2007; 14:277–282.

47. Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, et al. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation* 2012; 93:1017–1023.

48. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid* 2011; 18:200–205.

49. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77:64–71.

50. Arpesella G, Chiappini B, Marinelli G, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1165–1166.

51. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid* 2006; 13:143–153.

52. Hara R, Kawaji T, Ando E, et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:206–210.

53. Sandgren O, Kjellgren D, Suhr OB. Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:520–524.

54. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:159–167.

55. Johnson SM, Connelly S, Fearn C, et al. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol* 2012; 421:185–203.

56. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:9629–9634.

57. EMA Committee for Medicinal Products for Human Use. Vyndaqel. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002294/

WC500109204.pdf. [Accessed 1 January 2015]

61. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30-Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6:1011–1020.

62. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006; 13:236–249.

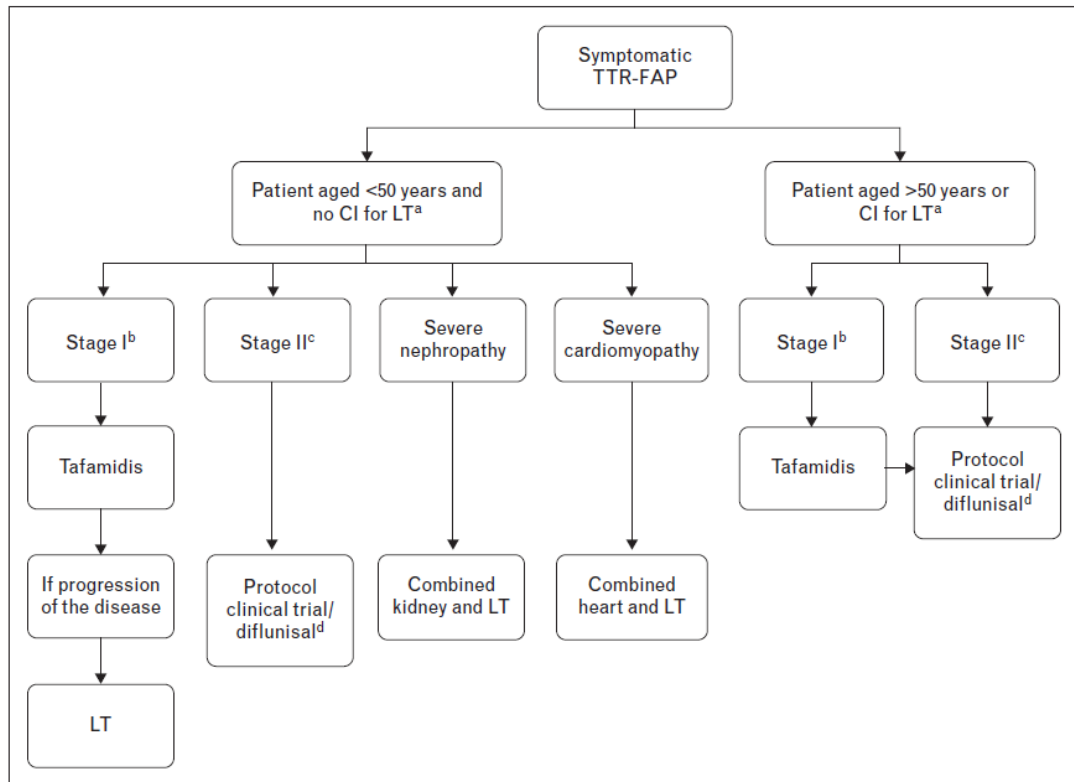


FIGURE 1. Strategy for specific therapy in TTR-FAP. CI, contraindications; LT, liver transplantation; TTR-FAP, transthyretin familial amyloid polyneuropathy. ^aCI for LT include: active and uncontrolled cancer; aged > 50 years for males and > 70 years for females [39^{¶¶},77], except for Italy (aged >65 years); modified body mass index below 800 kg/m²·g/L; some non-Val30Met *TTR* mutations; cardiac insufficiency. ^bStage I: walking unaided outside. ^cStage II: walking with aid. ^dProtocol clinical trial for antisense oligonucleotides, small interfering RNA, combination doxycycline–tauroursodeoxycholic acid; or diflunisal off-label. Adapted from [1[¶]].

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 20.02.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees
2	(amyloid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(transthyretin OR cardiac OR cardiomyopath*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	(ATTR OR ATTRwt OR wtATTR OR TTRwt OR wtTTR OR ATTRw OR ATTRm OR mATTR OR TTRm OR mTTR OR hATTR):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2014 to Feb 2019, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.02.2019

#	Suchfrage
1	amyloidosis[MeSH Terms]
2	amyloid*[Title/Abstract]
3	(transthyretin[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract] OR cardiomyopath*[Title/Abstract])
4	(ATTR[Title/Abstract] OR ATTRwt[Title/Abstract] OR wtATTR[Title/Abstract] OR TTRwt[Title/Abstract] OR wtTTR[Title/Abstract] OR ATTRw[Title/Abstract] OR ATTRm[Title/Abstract] OR mATTR[Title/Abstract] OR TTRm[Title/Abstract] OR mTTR[Title/Abstract] OR hATTR[Title/Abstract])
5	(#1 OR (#2 AND #3) OR #4)
6	(#5) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND systematic review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR

	research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
7	(#6) AND ("2014/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.02.2019

#	Suchfrage
1	amyloidosis[MeSH Terms]
2	amyloid*[Title/Abstract]
3	(transthyretin[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract] OR cardiomyopath*[Title/Abstract])
4	(ATTR[Title/Abstract] OR ATTRwt[Title/Abstract] OR wtATTR[Title/Abstract] OR TTRwt[Title/Abstract] OR wtTTR[Title/Abstract] OR ATTRw[Title/Abstract] OR ATTRm[Title/Abstract] OR mATTR[Title/Abstract] OR TTRm[Title/Abstract] OR mTTR[Title/Abstract] OR hATTR[Title/Abstract])
5	(#1 OR (#2 AND #3) OR #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2014/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al.** First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Juni 2012 - Tafamidis Meglumin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 19.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-25/2012-06-07_Geltende-Fassung_Tafamidis-Meglumin_D-025.pdf.
3. **Plante-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al.** An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(4):473-481.
4. **Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al.** 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-2867.
5. **Zhao Y, Xin Y, Song Z, He Z, Hu W.** Tafamidis, a Noninvasive Therapy for Delaying Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Neurol* 2019;15(1):108-115.