**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tafamidis (Vyndaqel®)*

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

## Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Inhaltsverzeichnis** ... **1**
**Tabellenverzeichnis** ... **2**
**Abbildungsverzeichnis** ... **7**
**Abkürzungsverzeichnis** ... **11**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen** ... **15**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 34
4.2.1 Fragestellung ... 34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 36
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 224
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 229
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 238
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 238
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 239
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 256
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 256
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 256
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 256
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 256
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 257
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 258
4.7 Referenzliste ... 258
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche** ... **266**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern** ... **270**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)** ... **272**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)** ... **273**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT** ... **282**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten** ... **292**
**Anhang 4-G : Zusatzanalysen** ... **312**

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung ..... 17
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... 19
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung ..... 37
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika ..... 45
Tabelle 4-5: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ..... 46
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 69
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 69
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 72
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT, [ITT-Analysis Set]) ..... 76
Tabelle 4-13: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT, [Safety Analysis Set]) ..... 81
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 82
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 83
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität ..... 84
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 86
Tabelle 4-18: Beobachtungsdauer (Mortalität) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 87
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 87
Tabelle 4-20: Ergebnisse für kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 89

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den primären Endpunkt (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 91
Tabelle 4-22: Operationalisierung von kardiovaskuläre Hospitalisierung ... 93
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-24: Ergebnisse zu kardiovaskuläre Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 95
Tabelle 4-25: Ergebnisse zu Gesamthospitalisierung (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 97
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gehstrecke im 6MWT ... 99
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gehstrecke im 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
Tabelle 4-28: Rücklaufquote für die Gehstrecke im 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer (6MWT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 100
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 101
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 103
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 106
Tabelle 4-33: Operationalisierung der EQ-5D VAS ... 108
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
Tabelle 4-35: Rücklaufquote für die EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
Tabelle 4-36: Beobachtungsdauer (EQ-5D VAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 110
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Monat 30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 111
Tabelle 4-38: Operationalisierung des PGA ... 115
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patienten ohne Verschlechterung in dem PGA zu Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 117
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des PGA (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 118
Tabelle 4-42: Operationalisierung der TTR-Stabilisierung ... 120

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TTR-Stabilisierung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 121
Tabelle 4-44: Ergebnisse für TTR-Stabilisierung zu Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 122
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Veränderung der NYHA-Klasse ..... 123
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der NYHA-Klasse - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 123
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse (supportiv)aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 124
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um eine NYHA-Klasse (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 125
Tabelle 4-49: Operationalisierung des KCCQ ..... 127
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den KCCQ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 128
Tabelle 4-51: Rücklaufquote für den KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 129
Tabelle 4-52: Beobachtungsdauer (KCCQ-OSS und KCCQ-CSS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 129
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 131
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 132
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 134
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in den KCCQ Subscores (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 136
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung in den KCCQ Subscores (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 139
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im KCCQ von Baseline bis Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 143
Tabelle 4-60: Operationalisierung von UE ..... 148
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 149
Tabelle 4-62: Beobachtungsdauer (UE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 150
Tabelle 4-63: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 150
Tabelle 4-64: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 156

Tabelle 4-65: Ergebnisse für häufige nicht schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 174
Tabelle 4-66: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 194
Tabelle 4-67: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 196
Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 198
Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 205
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Interaktions-p-Werte für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 208
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für kardiovaskuläre Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 210
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Monat 30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 212
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 214
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 215
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Interaktions-p-Werte für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 216
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 218
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 219
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für häufige UE in der Kategorie nicht schwer nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 220
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 223
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 230
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 231
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 231
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 232
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 232

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 234
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 235
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 235
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 237
Tabelle 4-89: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 240
Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 256
Tabelle 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien ... 258
Tabelle 4-92 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 18.02.2020 ... 267
Tabelle 4-93 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 18.02.2020 ... 268
Tabelle 4-94 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis Januar 2020 ... 269
Tabelle 4-95: Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen ... 273
Tabelle 4-96: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ... 273
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTR-ACT ... 282
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTR-ACT ... 293

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 1: Geschätzte mediane Überlebenszeit des Tafamidis- und Placebo-Arms ..... 25

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 71

Abbildung 3: Studiendesign der ATTR-ACT ..... 80

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 88

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse: ausschließlich Todesfälle sind Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 89

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 90

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 102

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 103

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 104

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 105

Abbildung 11: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 107

Abbildung 12: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 113

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des PGA (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 119

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 125

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verbesserung um eine NYHA-Klasse (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 126

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 130

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 131

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 133

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 133

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 135

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 135

Abbildung 22: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis Monat 30 von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 146

Abbildung 23: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung im KCCQ-CSS von Baseline bis Monat 30 von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 147

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 153

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für nicht schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 153

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 154

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 154

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 155

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zur Dosisreduktion führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 155

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 165

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 166

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Pleuraerguss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 166

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 167

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 167

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 168

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 168

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 169

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Gleichgewichtsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ..... 169

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel(ATTR-ACT) ... 170
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Sinusitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 170
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Muskelschwäche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 171
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 171
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Appetit vermindert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 172
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Flüssigkeitsretention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 172
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Gicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 173
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Gewicht erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 173
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 184
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 185
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Pleuraerguss (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 185
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 186
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für akute Nierenschädigung (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 186
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 187
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 187
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 188
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Gleichgewichtsstörung (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 188
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für periphere Neuropathie (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 189
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Herzinsuffizienz (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 189
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Harnwegsinfektion (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 190

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Sinusitis (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 190
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Muskelschwäche (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 191
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 191
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Appetit vermindert (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 192
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Flüssigkeitsretention (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ATTR-ACT) ... 192
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Gicht (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 193
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für Gewicht erniedrigt (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 193
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für SMQ akutes Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT) ... 206
Abbildung 67: Geschätzte mediane Überlebenszeit des Tafamidis- und Placebo-Arms ... 247
Abbildung 68: Flow-Chart der Studie ATTR-ACT ... 291

## Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| 6MWT | 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test) |
| $^{99m}$Tc-DPD | $^{99m}$Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure |
| $^{99m}$Tc-HMDP | $^{99m}$Tc-Hydroxymethylendiphosphonat |
| $^{99m}$Tc-PYP | $^{99m}$Tc-Pyrophosphat |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| ATTR-CM | Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy) |
| ATTR-CM (wt) | Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie |
| ATTR-PN | Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie |
| BMI | Body Mass Index |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CHMP | Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| CSP | Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol) |
| CSR | Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) |
| CSS | Klinischer Summenscore (Clinical Summary Score) |
| EAC | Klinisches Endpunktbewertungskomitee (Endpoint Adjudication Committee) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) |
| EMA | Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency) |
| EQ-5D VAS | Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | EU-Clinical Trials Register |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice) |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| hATTR-CM | Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| HBsAg | Oberflächenprotein der Virushülle des Hepatitis-B-Virus (HBV Surface Antigen) |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HFpEF | Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) |
| HIV | Humanes Immundefizienzvirus |
| HR | Hazard Ratio |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IHC | Immunhistochemie |
| InGef | Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRT | Interactive Response Technology |
| ITT | Intention-to-treat |
| IVRS | Interaktives Voice Response System |
| KCCQ | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire |
| KCCQ-CSS | Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score) |
| KCCQ-OSS | Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score) |
| KI | Konfidenzintervall |
| LFT | Leberfunktionstest |
| mBMI | Modifizierter Body Mass Index |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| MGUS | Monoklonale Gammopathien unbestimmter Signifikanz |
| MI | Multiple Imputation |
| MID | Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference) |
| MMRM | Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| MW | Mittelwert |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NA | Nicht erreicht oder nicht berechenbar (not applicable) |
| NNT | Number-Needed-to-Treat |
| NRI | Non-Responder-Imputation |
| NSAID | Nichtsteroidale Antirheumatika (Non-steroidal anti-inflammatory Drugs) |
| NT-proBNP | N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids |
| NYHA | New-York-Heart-Association |
| OR | Odds Ratio |
| OSS | Übergeordneter Summenscore (Overall Summary Score) |
| PGA | Patient Global Assessment |
| PT | Preferred Term |
| QD | Einmal täglich (Quaque die) |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RD | Risikodifferenz |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan) |
| SD | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| SE | Standardfehler (Standard Error) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SMQ | Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Query) |
| SOC | Systemorganklasse (System Organ Class) |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TTE | Time-to-Event |
| TTR | Transthyretin |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

**Fragestellung**

### Patientenpopulation

Tafamidis ist für die „Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ zugelassen (1). Da Patienten mit einer Transthyretin (TTR)-Amyloidose mit Kardiomyopathie (TTR Amyloidosis with Cardiomyopathy, ATTR-CM) im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln, sind die klinischen Endpunkte von Studien zur Herzinsuffizienz auch in dieser Indikation relevant. Bei Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status vom 17.02.2020 (EMEA/H/C/002294/X/0049/G) nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der Europäischen Union (EU) vom 16.12.1999 (2-5).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Tafamidis gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 17.02.2020 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V, als belegt (1, 6, 7). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie ATTR-ACT (B3461028) (8). Hierbei handelt es sich um eine Phase-III-Studie, bei der Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie entweder mit Tafamidis im Interventionsarm oder mit Placebo im Kontrollarm bei gleichzeitiger symptomatischer Standardversorgung behandelt worden sind.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A lautet folgendermaßen:

***Welches Ausmaß eines Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besteht für die Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose durch Tafamidis im Vergleich zu einer alleinigen symptomatischen Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)?***

### Intervention

Die Intervention besteht aus der dauerhaften Verabreichung von Tafamidis (365 Tage/ Jahr) in Form einer einmal täglichen oralen Einnahme einer Weichkapsel (61 mg Tafamidis als freie Säure) entsprechend der Fachinformation.

### Vergleichstherapie

Bei Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3-5), bei der keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu bestimmen ist. Da der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis bereits durch die Zulassung als belegt gilt und das Ausmaßes des Zusatznutzens einzig auf Basis der Zulassungsstudie bestimmt wird, stellt die Therapie des Kontrollarms der Zulassungsstudie die

Vergleichstherapie dar. Dabei handelt es sich um Placebo bei gleichzeitiger symptomatischer Standardtherapie.

**Endpunkte**

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten. Es werden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) eingeschlossen.

**Datenquellen**

Mittels der in dem Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte die Zulassungsstudie von Tafamidis ATTR-ACT als relevante Datenquelle identifiziert werden. Der Studienbericht dieser Studie diente als Hauptquelle für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

**Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien**

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst und begründet.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

| # | Kriterium | Einschlusskriterien (E) | Ausschlusskriterien (A) | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **1** | **Studienpopulation** | Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) | • Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN)<br>• Andere, nicht dem relevanten Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulationen | Konsistenz mit Fachinformation |
| **2** | **Intervention** | Therapie mit Tafamidis als freie Säure (61 mg) gemäß Zulassung oder eine äquivalente Behandlung | • Abweichende nicht äquivalente Formulierungen/ Dosierungen von Tafamidis<br>• Andere Interventionen | Gegenstand der Nutzenbewertung |

| # | Kriterium | Einschlusskriterien (E) | Ausschlusskriterien (A) | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **3** | **Vergleichstherapie** | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie. |
| **4** | **Endpunkte[a]** | Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen:<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>Nebenwirkungen | Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>oder der Nebenwirkungen verwendet werden können | Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (9),<br>Nebenwirkungen zur Schadensabwägung |
| **5** | **Studientyp** | Randomisierte kontrollierte klinische Studien | Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind | Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit |
| **6** | **Studiendauer** | ≥ 24 Wochen | < 24 Wochen | Erforderliche Studienlänge laut der EMA-Leitlinie für chronisches Herzinsuffizienz (10) |
| **7** | **Publikationstyp[b]** | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit).<br>Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden[c]. | Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich. |

| # | Kriterium | Einschlusskriterien (E) | Ausschlusskriterien (A) | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Tabellen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-22, Tabelle 4-26, Tabelle 4-33, Tabelle 4-38, Tabelle 4-42, Tabelle 4-45, Tabelle 4-49, Tabelle 4-60) operationalisiert.<br>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.<br>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.<br>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; EMA: Europäische Arzneimittel Agentur; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung | | | | |

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert (5. Kapitel § 12 Absatz 1 Verfahrensordnung [VerfO] in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Absatz 4 VerfO und § 5 Absatz 6 VerfO).

Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.9) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht, es wird gemäß dieser Vorgaben jedoch auf eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Endpunkt | Tafamidis vs. Placebo<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Gesamtmortalität[a] | HR: 0,69 [0,49; 0,98]; 0,0378 | **Zusatznutzen, Ausmaß gering<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Kardiovaskuläre Mortalität | HR: 0,69 [0,47; 1,01]; 0,0579 | Zusatznutzen nicht belegt |
| **Morbidität** | | |
| Kardiovaskuläre Hospitalisierung | Ratenverhältnis:<br>0,70 [0,57; 0,85]; 0,0005 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m | HR: 0,57 [0,43; 0,74]; < 0,0001 | **Zusatznutzen, Ausmaß erheblich<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m | HR: 0,52 [0,39; 0,69]; < 0,0001 | **Zusatznutzen, Ausmaß erheblich<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg** |

| **Endpunkt** | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m | HR: 1,35 [0,86; 2,12]; 0,1849 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m | HR: 1,58 [0,97; 2,58]; 0,0684 | Zusatznutzen nicht belegt |
| EQ-5D VAS | MWD:<br>9,49 [6,05; 12,94]; < 0,0001<br>Hedges' g:<br>0,65 [0,35; 0,94] | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte | HR: 0,62 [0,47; 0,80]; 0,0003 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte | HR: 1,27 [0,90; 1,77]; 0,1716 | Zusatznutzen nicht belegt |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte | HR: 0,66 [0,51; 0,86]; 0,0019 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte | HR: 0,60 [0,45; 0,79]; 0,0003 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte | HR: 1,17 [0,82; 1,66]; 0,3970 | Zusatznutzen nicht belegt |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte | HR: 1,57 [1,01; 2,45]; 0,0458 | **Zusatznutzen, Ausmaß gering**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | |
| UE | HR: 0,96 [0,78; 1,19]; 0,7350 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht schwere UE | HR: 0,97 [0,79; 1,20]; 0,7884 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schwere UE | HR: 0,94 [0,72; 1,22]; 0,6378 | Zusatznutzen nicht belegt |
| SUE | HR: 0,92 [0,72; 1,17]; 0,4901 | Zusatznutzen nicht belegt |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | HR: 0,75 [0,49; 1,13]; 0,1665 | Zusatznutzen nicht belegt |
| UE, die zur Dosisreduktion führten | HR: 0,50 [0,09; 2,75]; 0,4285 | Zusatznutzen nicht belegt |
| *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,57 [0,42; 0,76]; 0,0001 | |
| PT: Dyspnoe | HR: 0,46 [0,29; 0,73]; 0,0009 | |

| **Endpunkt** | | | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|---|---|
| | | PT: Pleuraerguss | HR: 0,39 [0,21; 0,73]; 0,0031 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,61 [0,45; 0,82]; 0,0013 | |
| | | PT: Dyspnoe | HR: 0,46 [0,29; 0,74]; 0,0012 | |
| | | PT: Pleuraerguss | HR: 0,40 [0,21; 0,75]; 0,0042 | |
| *SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | | | | **Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,65 [0,45; 0,92]; 0,0148 | |
| | | PT: Akute Nierenschädigung | HR: 0,51 [0,28; 0,94]; 0,0301[b] | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,63 [0,44; 0,92]; 0,0167 | |
| | | PT: Akute Nierenschädigung | HR: 0,39 [0,18; 0,82]; 0,0138 | |
| *SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* | | | | **Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,83 [0,63; 1,11]; 0,2086 | |
| | | PT: Diarrhö | HR: 0,53 [0,31; 0,89]; 0,0170 | |
| | | PT: Erbrechen | HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406 | |
| | | PT: Übelkeit | HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,85 [0,64; 1,14]; 0,2768 | |
| | | PT: Diarrhö | HR: 0,54 [0,32; 0,92]; 0,0231 | |
| | | PT: Erbrechen | HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406 | |
| | | PT: Übelkeit | HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191 | |
| *SOC: Erkrankungen des Nervensystems* | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,79 [0,59; 1,06]; 0,1218 | |
| | | PT: Gleich-gewichtsstörung | HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077 | |
| | | PT: Periphere Neuropathie | HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265 | |

| **Endpunkt** | | | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|---|---|
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,77 [0,56; 1,05]; 0,0960 | |
| | | PT: Gleich-gewichtsstörung | HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077 | |
| | | PT: Periphere Neuropathie | HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265 | |
| *SOC: Herzerkrankungen* | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,93 [0,71; 1,22]; 0,5908 | |
| | | PT: Herzinsuffizienz | HR: 0,61 [0,39; 0,96]; 0,0318 | |
| *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | | | | **geringerer Nutzen**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 1,08 [0,83; 1,40]; 0,5875 | |
| | | PT: Sinusitis | HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 1,03 [0,79; 1,36]; 0,8046 | |
| | | PT: Harnwegs-infektion | HR: 0,52 [0,28; 0,99]; 0,0454 | |
| | | PT: Sinusitis | HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353 | |
| *SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,91 [0,68; 1,23]; 0,5561 | |
| | | PT: Muskel-schwäche | HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,90 [0,67; 1,23]; 0,5154 | |
| | | PT: Muskel-schwäche | HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464 | |
| *SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | | | | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,53 [0,39; 0,71]; < 0,0001 | |
| | | PT: Appetit vermindert | HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411 | |

| **Endpunkt** | | | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|---|---|
| | | PT: Flüssigkeits-retention | HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260 | |
| | | PT: Gicht | HR: 0,55 [0,31; 0,998]; 0,0494 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,53 [0,39; 0,72]; < 0,0001 | |
| | | PT: Appetit vermindert | HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411 | |
| | | PT: Flüssigkeits-retention | HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260 | |
| | | PT: Gicht | HR: 0,52 [0,29; 0,95]; 0,0342 | |
| *SOC: Untersuchungen* | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR:0,82 [0,60; 1,12]; 0,2027 | |
| | | PT: Gewicht erniedrigt | HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,80 [0,58; 1,10]; 0,1674 | |
| | | PT: Gewicht erniedrigt | HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354 | |
| **UE von besonderem Interesse** | | | | |
| SMQ: Akutes Nierenversagen | | | HR: 0,57 [0,38; 0,86]; 0,0068 | **Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg** |

a: Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, werden als Todesfall gezählt.

b: Da die Nierenfunktion unmittelbar mit der Prognose der Herzinsuffizienz, die bei Patienten mit einer ATTR-CM im Verlauf der Erkrankung auftritt, korreliert und eine Nierenstörung die Therapieoptionen bei einer Herzinsuffizienz einschränkt, wird das PT akute Nierenschädigung als schwer eingestuft.

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### Gesamtmortalität

Die Analyse der Gesamtmortalität zeigte in der Studie ATTR-ACT eine signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Tafamidis (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,98]; p = 0,0378). Zum Zeitpunkt der finalen Gesamtmortalitäts-Auswertung waren mit 69,3 % deutlich mehr Patienten im Tafamidis-Arm als im Placebo-Arm (57,1 %) am Leben. Die mediane Überlebenszeit wurde bis zum Ende der Studie noch in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Dieses signifikante Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse unterstrichen, bei der Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, zu diesem Zeitpunkt zensiert wurden. Es zeigte sich auch in dieser Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,91]; p = 0,0133). Demnach waren mit 73,9 % deutlich mehr Patienten im Tafamidis-Arm als im Placebo-Arm (59,3 %) am Leben. Dieser Vorteil zeigte sich auch für die Number-Needed-to-Treat (NNT), da in einem Zeitraum von 30 Monaten 9 Patienten mit Tafamidis anstelle von Placebo behandelt werden müssten, damit ein weiterer Patient nicht verstirbt oder keine Transplantation bzw. keine mechanische Kreislaufunterstützung durchgeführt werden muss (NNT [95 %-KI]: 9 [5; 44]). Das signifikante Ergebnis der Gesamtmortalität wurde außerdem durch den supportiv dargestellten kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung gestützt. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war auch bei diesem Endpunkt statistisch signifikant (p-Wert des Finkelstein-Schönfeld-Tests: 0,0030). Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (Standardabweichung [Standard Deviation, SD]: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus. Dies bestätigte die Robustheit des Ergebnisses des primären Endpunkts, da die Dauer des Krankenhausaufenthalts unter der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo verkürzt war.

Die signifikante Verbesserung der Gesamtmortalität wird durch die Interimsanalyse der Extensionsstudie (B3461045) zur Studie ATTR-ACT unterstrichen. Aus dieser Analyse nach insgesamt 50 Monaten geht hervor, dass die Verbesserung des Gesamtüberlebens anhält und sich über den Zeitraum der Studiendauer von 30 Monaten hinaus weiter verbessert (11). Es zeigte sich im Vergleich zum Placebo-Arm, in dem die Patienten auf Tafamidis umgestellt wurden, ein um 36 % reduziertes Risiko für die Patienten im Tafamidis-Arm zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,85]; p = 0,001). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren mit 66,7 % deutlich mehr Patienten im Tafamidis-Arm als im Placebo-Arm (49,7 %) am Leben. Die mediane Überlebenszeit wurde bisher nur im Placebo-Arm erreicht.

Die Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde außerdem in einer kürzlich präsentierten Extrapolation des Gesamtüberlebens der Studie ATTR-ACT bestätigt. Für die Extrapolation

wurden für die gepoolte Analyse der Tafamidis 80 mg-Arm sowie der 20 mg-Arm betrachtet. Bei einer gepoolten Auswertung wurde gezeigt, dass die geschätzte mediane Überlebenszeit im Tafamidis-Arm (20 mg und 80 mg) bei 52,64 Monaten und im Placebo-Arm bei 35,16 liegen könnte (siehe Abbildung 1) (12). Damit wäre möglicherweise eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit ATTR-CM unter einer Tafamidis-Behandlung gegenüber einer Placebo-Behandlung der Studie ATTR-ACT um mehr als 17 Monate möglich.

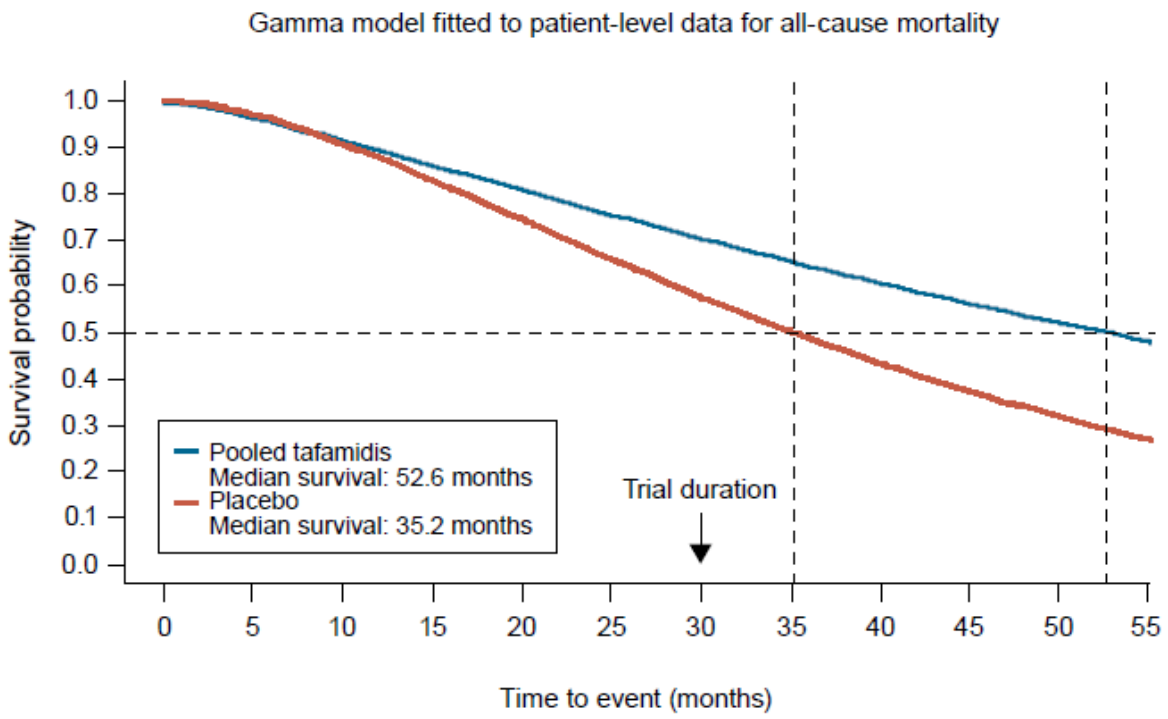



Abbildung 1: Geschätzte mediane Überlebenszeit des Tafamidis- und Placebo-Arms
Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Behandlungsarme der Studie ATTR-ACT wurde auf Grundlage der Gesamtmortalität mittels eines Gamma-Modells geschätzt. Für die Extrapolation wurden die gepoolten Überlebensdaten der beiden Tafamidis-Arme (20 mg und 80 mg) sowie die Überlebensdaten des Placebo-Arms herangezogen.
Quelle: Modifiziert nach (12)

Angesichts der schlechten Prognose der ATTR-CM ist der demonstrierte Vorteil in der Gesamtmortalität für Tafamidis gegenüber Placebo gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer Verlängerung der Lebensdauer, zu betrachten. Dies entspricht einem **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

**Kardiovaskuläre Mortalität**

Für die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich eine numerische Überlegenheit für Tafamidis gegenüber Placebo (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,47; 1,01]; p = 0,0579). Damit stützt dieser Endpunkt die signifikante Verbesserung der Gesamtmortalität unter Tafamidis.

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität ist somit ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

**Kardiovaskuläre Hospitalisierung**

Für die Rate an kardiovaskulärer Hospitalisierung adjustiert unter anderem nach der Behandlungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,70 [0,57; 0,85]; p = 0,0005). Demnach ergibt sich entsprechend unter der Behandlung mit Tafamidis nach 30 Monaten ein um 30 % reduziertes Risiko für die Patienten im Krankenhaus behandelt werden zu müssen. Die Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt zeigte für das Merkmal New-York-Heart-Association (NYHA)-Klasse einen Beleg für eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis, während es in der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse III einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Tafamidis gab. Diese Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant betrachtet, da sie nicht über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet wurde und in der Gesamtschau als zufällig eingestuft wird. Die Sensitivitätsanalysen zu kardiovaskulärer Hospitalisierung, bei denen zum einen „unbestimmte“ Ereignisse herausgerechnet wurden und zum anderen die Multiple Imputation (MI)-Methode für fehlende Werte verwendet wurde, bestätigten die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse.

Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus. Dies bestätigte die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse, da die Dauer des Krankenhausaufenthalts unter der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo verkürzt war.

Das signifikante Ergebnis der kardiovaskulären Hospitalisierung wurde außerdem durch den supportiv dargestellten Endpunkt Gesamthospitalisierung gestützt, bei dem sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis zeigte.

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung ergibt sich folglich gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Behandlung mit Tafamidis gegenüber Placebo, bestehend in einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, und somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

**Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT**

***Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m bzw. ≥ 45 m im 6MWT***

Sowohl für die Analyse des 6-Minuten-Gehtests (6-Minute Walk Test, 6MWT) mit einer minimalen klinisch relevanten Veränderung (Minimal Important Difference, MID) von 36 m als auch von 45 m zeigte die Hälfte der Patienten im Tafamidis-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm erst nach weiteren ca. 6-8 Monaten eine Verschlechterung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen an der Gehstrecke. Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m sowie um ≥ 45 m im 6MWT zeigte sich daher ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,74]; p < 0,0001 bzw. 0,52 [0,39; 0,69]; p < 0,0001). Es wird jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

***Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m bzw. ≥ 45 m im 6MWT***

Bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m bzw. ≥ 45 m zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m bzw. ≥ 45 m im 6MWT ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Ergebnisse des 6MWT zur Abbildung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die einen Vorteil einer Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo zeigten, werden durch die supportive Analyse der mittleren Veränderung der Gehstrecke gestützt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung mit Tafamidis zeigten. Weiter bekräftigt werden diese Ergebnisse darüber hinaus durch den supportiv dargestellten Endpunkt der Veränderung der NYHA-Klasse, welche zur Abbildung der kardialen Verschlechterung die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von symptomatischen Einschränkungen mit aufsteigender Schwere kategorisiert. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis bei der Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse.

**Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**

Für die Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo (Mittelwertdifferenz [MWD] [95 %-KI]: 9,49 [6,05; 12,94]; p < 0,0001), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,94]). Die Sensitivitätsanalysen, die die fehlenden Werte basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzen, bestätigten die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse, da sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis zeigte, wobei aber nur die erste Analyse des Pattern-Mixture-Modell 1 einen klinischen relevanten Effekt zeigte.

Für den Endpunkt Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS ergibt sich folglich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse der EQ-5D VAS werden weiterhin durch den supportiv dargestellten Endpunkt des Patient Global Assessment (PGA) unterstützt, im Rahmen dessen die Patienten selbstständig ihren Gesundheitszustand beurteilen. Hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tafamidis beim Anteil der Patienten ohne Verschlechterung sowie bei der Zeit bis zur Verschlechterung. Die Sensitivitätsanalyse ohne Ersetzung fehlender Werte für den Anteil der Patienten ohne Verschlechterung bestätigte die Robustheit des Ergebnisses.

**Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS und KCCQ-CSS**

Sowohl der übergeordnete Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score, KCCQ-OSS) als auch der klinische Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-CSS) zeigten deutliche Vorteile der Tafamidis-Behandlung gegenüber Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

***Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS***

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,47; 0,80]; p = 0,0003). Es **wird ein Beleg für einen** beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

***Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS***

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS kein statistisch signifikanter Unterschied. Allerdings erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung nach 20,11 Monaten eine Verbesserung von mehr als 5 Punkten, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Placebo-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde. Für die Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

***Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 bzw. ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS***

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 sowie ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p = 0,0019 bzw. 0,60 [0,45; 0,79]; p = 0,0003). Es wird jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

***Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 bzw. ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS***

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS kein statistisch signifikanter Unterschied. Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,01; 2,45]; p = 0,0458). Es wird ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Auch in den supportiv dargestellten Subscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) spiegeln sich die Vorteile einer Behandlung mit Tafamidis wider. Für die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$, $\geq 6$, und $\geq 10$ Punkte zeigte sich jeweils über die Subscores körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität, soziale Beeinträchtigung, Symptomlast, Häufigkeit und Stabilität der Symptome sowie den Gesamtsymptomscore hinweg ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis im Vergleich zu Placebo. Für die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 5$ und $\geq 6$ Punkte zeigte sich jeweils in dem Subscore soziale Beeinträchtigung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis. Für die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 10$ Punkte zeigte sich in dem Subscore Symptomlast ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Tafamidis.

Des Weiteren werden die Ergebnisse des KCCQ auch durch die supportiv dargestellte mittlere Veränderung von Baseline zu Monat 30 unterstützt, die sowohl in den Summenscores als auch in den Subscores (mit Ausnahme der Subscores Selbstwirksamkeit und Stabilität der Symptome) statistisch signifikante Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo zeigten. Die positiven Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als für die Patienten wertvolle Lebenszeit heraus.

Die Vorteile einer Behandlung mit Tafamidis, die sich anhand der Wirksamkeitsendpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber Placebo zeigten, werden durch den supportiv dargestellten Endpunkt der TTR-Stabilisierung untermauert. Die TTR-Stabilisierung ist verantwortlich für die Limitierung der Amyloid-Ablagerung und ihre Erfassung stellt somit eine objektive Quantifizierung der Wirkung von Tafamidis dar. Der Anteil an Patienten mit einer im Blut nachgewiesenen TTR-Stabilisierung war nach 30 Monaten unter Tafamidis-Behandlung statistisch signifikant höher als unter Placebo (92,1 % vs. 16,0 %). Die zufälligen TTR-Stabilisierungen im Placebo-Arm sind durch das natürliche Gleichgewicht zwischen löslichem TTR-Tetramer und instabilem, amyloidogenen TTR-Monomer zu erklären, welches bei der ATTR-CM zum Monomer verschoben ist. Dieses Gleichgewicht kann z. B. durch Tafamidis beeinflusst werden, aber auch durch das lokale physikochemische Milieu (13, 14).

**Unerwünschte Ereignisse**

Tafamidis stellt ein pharmakologisches Chaperon zur Behandlung der ATTR-CM dar, indem es gezielt die Tetramerform von TTR im Blutplasma stabilisiert. Diese Stabilisierung bedeutet eine Vermeidung von weiteren Amyloidablagerungen und damit eine ursächliche Therapie der ATTR-CM. Dieser spezifische Wirkmechanismus und die Tatsache, dass die physiologische Bedeutung des TTR als Transport- und Bindeprotein für Thyroxin und Retinol aufgrund redundanter Mechanismen zu vernachlässigen ist (15), lässt vermuten, dass Tafamidis nur wenige Nebenwirkungen hervorruft. Dies bestätigt sich bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie ATTR-ACT. Ein gutes Sicherheitsprofil von Tafamidis liegt auch in der bereits zugelassenen Indikation der Transthyretin-assoziierten Amyloid-Polyneuropathie (ATTR-PN) vor (16). Dieses zeigte sich auch bei der Betrachtung der Langzeitsicherheit im Rahmen der Analyse aller klinischen interventionellen Studien sowie prospektiven und

retrospektiven Beobachtungsstudien zur Behandlung der ATTR-PN mit Tafamidis (17). Hierbei konnte das sehr gute Sicherheitsprofil in der Praxis erneut bestätigt werden.

UE setzen sich aus zufällig erhobenen Ereignissen unabhängig von der Therapie, Nebenwirkungen und womöglich Progress-Ereignissen zusammen. Im Placebo-Arm in der Studie ATTR-ACT waren die Patienten weder einer Wirkung eines Arzneimittels noch einer Nebenwirkung ausgesetzt. UE, welche im Placebo-Arm statistisch signifikant häufiger auftreten, sind vermutlich auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen. Hierzu ist anzumerken, dass sich die Progression auch über die kardiale Symptomatik hinaus auswirken kann, da TTR-Amyloid-Ablagerungen zusätzlich zur Herzmanifestation jede Organklasse betreffen können. Dies erklärt möglicherweise das breite Spektrum an beobachteten UE im Placebo-Arm der Studie ATTR-ACT.

Besonders bemerkenswert ist, dass der Vergleich von Tafamidis, einer biologisch aktiven Substanz, mit Placebo als inaktiven Komparator für die Gesamtraten der UE, nicht schweren UE, schweren UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten, keinen signifikanten Unterschied zeigt. Ein Zusatznutzen für die Gesamtraten der UE ist somit **nicht belegt**. Die Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Progression der Grunderkrankung ATTR-CM zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Da auch systemische TTR-Amyloid-Ablagerungen und Progression in diversen Organklassen zu erwarten sind, kann diese Analyse, in der nur die kardialen Ereignisse ausgeschlossen werden konnten, allerdings nur als Versuch der Annäherung an die Progression der Grunderkrankung betrachtet werden.

***Häufige UE***

*SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Für die dazugehörigen Preferred Terms (PT) Dyspnoe und Pleuraerguss zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis.

*SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo für akute Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Da die Nierenfunktion unmittelbar mit der Prognose der Herzinsuffizienz, die bei Patienten mit einer ATTR-CM im Verlauf der Erkrankung auftritt, zusammenhängt und eine Nierenstörung die Therapieoptionen bei einer Herzinsuffizienz einschränkt (18), wird akute Nierenschädigung als schwer eingestuft.

*SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/ SOC Erkrankungen des Nervensystems*

Für Diarrhö, Übelkeit und periphere Neuropathie der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bzw. der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich Gleichgewichtsstörung der SOC Erkrankungen des

Nervensystems ein statistisch signifikanter Unterschied **zuungunsten** von Tafamidis. Die Ereignisse der Gleichgewichtsstörung waren durchweg vom Prüfarzt als nicht schwer eingeordnet.

*SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich Sinusitis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied **zuungunsten** von Tafamidis. Die Ereignisse der PT Sinusitis waren durchweg vom Prüfarzt als nicht schwer eingeordnet.

*SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen/ SOC Untersuchungen*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Es zeigte sich hinsichtlich der Flüssigkeitsretention auch ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis.

***Häufige nicht schwere UE***

Es zeigte sich für die Analyse der nicht schweren UE ähnliche Ergebnisse zur Analyse der UE unabhängig vom Schweregrad.

***UE von besonderem Interesse***

Für die standardisierte MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Abfrage (Standardised MedDRA Query, SMQ) akutes Nierenversagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Im Tafamidis-Arm war die Anzahl an Patienten mit einem SMQ akutes Nierenversagen geringer als im Placebo-Arm (22,2 % gegenüber 33,9 %).

Diese gezeigten Vorteile zur Verträglichkeit sind beachtlich vor dem Hintergrund, dass die Patienten im Placebo-Arm keinerlei aktive Behandlung im Vergleich zum Tafamidis-Arm erhielten. Daher sind die Vorteile vermutlich Ausdruck der Symptomatik im Sinne einer effizienten Verzögerung des Progresses durch Tafamidis und auf Progress-Ereignisse zurückzuführen, die sich in den gehäuften UE im Placebo-Arm zeigen. Insgesamt stehen den wenigen beobachteten Nachteilen, die vermutlich den Nebenwirkungen von Tafamidis zuzuordnen sind und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung meist als sehr gut handhabbar einzustufen sind, eine Vielzahl an Vorteilen der Therapie mit Tafamidis gegenüber. Die Progression der Erkrankung ist jedoch nicht eindeutig von den Nebenwirkungen abgrenzbar und wird in der Kategorie Morbidität bereits teilweise berücksichtigt. Daher wird in der Kategorie **Nebenwirkungen** aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils für die häufigen UE und häufigen nicht schweren UE sowie die UE von besonderem Interesse für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet.

Das sehr gute Sicherheitsprofil von Tafamidis findet sich auch in der Fachinformation, in der ausschließlich Flatulenz, ein Anstieg des Leberfunktionstests und eine Verringerung von

Thyroxin als mögliche Nebenwirkungen beschrieben sind. Es ist dahingehend keine gesonderte Überwachung nötig.

**Zusatznutzen in der Gesamtschau**

Durch Tafamidis steht erstmals eine gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung der tödlich verlaufenden ATTR-CM, einer wichtigen Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, zur Verfügung.

In der Kategorie **Mortalität** liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verlängerung der Lebensdauer ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor. Dieser anhand der Gesamtmortalität abgeleitete Zusatznutzen wird auch durch die Überlegenheit von Tafamidis gegenüber Placebo in der kardiovaskulären Mortalität unterstrichen.

In der Kategorie **Morbidität** liegt für die Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierungen und Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Reduktion der kardiovaskulären Hospitalisierungen, einer Verzögerung der Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.

In der Kategorie patientenberichtete **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegt für die Endpunkte KCCQ-OSS und KCCQ-CSS für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Prozesses ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Verzögerung der Verschlechterung und sogar einer Verbesserung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung beachtlich sind.

In der Kategorie **Nebenwirkungen** liegt durch das sehr gute Sicherheitsprofil im Vergleich zu Placebo, das selbst keine Nebenwirkungen verursacht, für die häufigen UE und häufigen nicht schweren UE sowie die UE von besonderem Interesse für Tafamidis ein **geringer Zusatznutzen** vor.

Die signifikanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit stellen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als für die Patienten wertvolle Lebenszeit heraus.

Gemäß AM-NutzenV konnte in der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse durch die Behandlung mit Tafamidis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht in einer Verlängerung der Lebensdauer, der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Progresses und einem sehr guten Sicherheitsprofil. Für die Zielpopulation von Tafamidis, unheilbar erkrankte Patienten

mit ATTR-CM, wird daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tafamidis gegenüber Placebo abgeleitet.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Bei Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status vom 17.02.2020 (EMEA/H/C/002294/X/0049/G) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der EU vom 16.12.1999 (2-5).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Tafamidis gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 17.02.2020 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V, als belegt (6, 7). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie ATTR-ACT (B3461028) (8). Hierbei handelt es sich um eine Phase-III-Studie, bei der Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie entweder mit Tafamidis im Interventionsarm oder mit Placebo im Kontrollarm bei gleichzeitiger symptomatischer Standardversorgung behandelt worden sind.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A lautet folgendermaßen:

***Welches Ausmaß eines Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besteht für die Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose durch Tafamidis im Vergleich zu einer alleinigen symptomatischen Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)?***

**Patientenpopulation**

Tafamidis ist zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) indiziert (1).

Patienten mit einer ATTR-CM entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz. Diese wird definiert als klinisches Syndrom mit typischen Symptomen (z. B. Luftnot, geschwollene Knöchel, Leistungsminderung) und begleitenden Zeichen (z. B. erhöhter Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche über der Lunge, periphere Ödeme) (18, 19). Die Folgen einer Herzinsuffizienz sind eine Reduktion des Herzzeitvolumens und/ oder eine Erhöhung des intrakardialen Drucks. Diese Symptome zeigen sich auch bei der ATTR-CM, die durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid gekennzeichnet ist (20).

**Intervention**

Die Intervention besteht aus der dauerhaften Verabreichung von Tafamidis (365 Tage/ Jahr) in Form einer einmal täglichen oralen Einnahme einer Weichkapsel (61 mg Tafamidis als freie Säure) entsprechend der Fachinformation.

**Vergleichstherapie**

Bei Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3-5), bei der keine zVT zu bestimmen ist. Da der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis bereits durch die Zulassung als belegt gilt und das Ausmaßes des Zusatznutzens einzig auf Basis der Zulassungsstudie bestimmt wird, stellt die Therapie des Kontrollarms der Zulassungsstudie die Vergleichstherapie dar. Dabei handelt es sich um Placebo bei gleichzeitiger symptomatischer Standardtherapie.

**Endpunkte**

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
    - Kombinierter Endpunkt: Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung (supportiver Endpunkt)
  - Kardiovaskuläre Mortalität
- Morbidität
  - Kardiovaskuläre Hospitalisierung
    - Gesamthospitalisierung (supportiver Endpunkt)
  - Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT

  - Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS
  - Weitere supportive Endpunkte
    - Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGA (supportiver Endpunkt)
    - TTR-Stabilisierung (supportiver Endpunkt)
    - Veränderung der NYHA-Klasse (supportiver Endpunkt)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-CSS und des KCCQ-OSS (Subskalen als supportive Analyse)
- Nebenwirkungen
  - UE
  - Nicht schwere UE
  - Schwere UE
  - SUE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
  - UE, die zu einer Dosisreduktion führten
  - Häufige UE nach SOC und PT
  - Häufige SUE nach SOC und PT
  - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
  - UE von besonderem Interesse: SMQ akutes Nierenversagen

**Studientyp**

Es werden RCT eingeschlossen.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

| # | Kriterium | Einschlusskriterien (E) | Ausschlusskriterien (A) | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **1** | **Studienpopulation** | Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) | • Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN)<br>• Andere, nicht dem relevanten Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulationen | Konsistenz mit Fachinformation |
| **2** | **Intervention** | Therapie mit Tafamidis als freie Säure (61 mg) gemäß Zulassung oder eine äquivalente Behandlung | • Abweichende nicht äquivalente Formulierungen/ Dosierungen von Tafamidis<br>• Andere Interventionen | Gegenstand der Nutzenbewertung |
| **3** | **Vergleichstherapie** | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie. |
| **4** | **Endpunkte[a]** | Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen:<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>Nebenwirkungen | Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>oder der Nebenwirkungen verwendet werden können | Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA (9),<br>Nebenwirkungen zur Schadensabwägung |

| # | Kriterium | Einschlusskriterien (E) | Ausschlusskriterien (A) | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **5** | **Studientyp** | Randomisierte kontrollierte klinische Studien | Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind | Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit |
| **6** | **Studiendauer** | ≥ 24 Wochen | < 24 Wochen | Erforderliche Studienlänge laut der EMA-Leitlinie für chronisches Herzinsuffizienz (10) |
| **7** | **Publikationstyp**[b] | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit).<br>Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden[c]. | Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich. |

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Tabellen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-22, Tabelle 4-26, Tabelle 4-33, Tabelle 4-38, Tabelle 4-42, Tabelle 4-45, Tabelle 4-49, Tabelle 4-60) operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; EMA: Europäische Arzneimittel Agentur; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Tafamidis im Anwendungsgebiet Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie erfolgte am 19.02.2020 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, der Intervention und des Studientyps zusammen. Für die Suche nach RCT wurden validierte Filter (Wong et al. 2006) zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (21). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 19.02.2020 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx)
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)
- PharmNet.Bund-Portal (www.pharmnet-bund.de)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/ Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert

wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert (5. Kapitel § 12 Absatz 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Absatz 4 VerfO und § 5 Absatz 6 VerfO) (9).

Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.9) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht, es wird gemäß dieser Vorgaben jedoch auf eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Gegenstand der Bewertung ist die Studie ATTR-ACT.

**Patientencharakteristika**

Anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden die Patienten in der Studie beschrieben (Tabelle 4-4):

[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika

| **Patientencharakteristika** | **Statistische Maße und Strata** |
|---|---|
| Demographische Charakteristika | |
| Geschlecht | n (%)<br>Männlich<br>Weiblich |
| Alter (Jahre) | MW (SD)<br>Median (Min-Max) |
| Altersgruppe | n (%)<br>< 75 Jahre<br>≥ 75 Jahre |
| BMI (kg/m²) | MW (SD)<br>Median (Min-Max) |
| Raucher | n (%)<br>Kein Raucher<br>Aktueller Raucher<br>Ehemaliger Raucher<br>Fehlend |
| Region | n (%)<br>Europa (Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich)<br>Nordamerika (USA, Kanada)<br>Andere Länder (Brasilien, Japan) |
| Ethnie | n (%)<br>Kaukasisch<br>Schwarz<br>Asiatisch<br>Andere |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | |
| Blutdruck - systolisch und diastolisch (mmHG) | MW (SD) |
| Puls (Schläge pro Minute) | MW (SD) |
| NT-proBNP Level (pg/ml) | Median (Min-Max) |
| Krankheitsdauer (in Jahren) | MW (SD) |
| NYHA-Klassifikation[a] | n (%)<br>Klasse I (ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität)<br>Klasse II (mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität)<br>Klasse III (mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität bei gewohnter Tätigkeit)<br>Klasse IV (mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe) |

| Patientencharakteristika | Statistische Maße und Strata |
|---|---|
| TTR-Genotyp | n (%)<br>Wildtyp-TTR<br>Mutiertes TTR |
| Baseline Stratifikation<br>(NYHA-Klassifikation × TTR-Genotyp) | n (%)<br>Mutiertes TTR/ Klasse I + II[b]<br>Mutiertes TTR/ Klasse III<br>Wildtyp-TTR/ Klasse I + II[b]<br>Wildtyp-TTR/ Klasse III |
| a: NYHA-Klassifizierung ist ein ursprünglich von der New-York-Heart-Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten nach ihrem Schweregrad (18, 22).<br>b: Aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit NYHA-Klasse I wurde die Stratifizierung geändert von Klasse I und Klasse II + III zu Klasse I + II und Klasse III.<br>BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales Prohormone des natriuretischen Hirnpeptids; NYHA: New-York-Heart-Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin; USA: Vereinigte Staaten von Amerika | |

## Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-5 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-5: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

| Nutzendimension | Endpunkte |
|---|---|
| **Mortalität** | • Gesamtmortalität<br>• Kardiovaskuläre Mortalität<br><br>**Supportiver Endpunkt:**<br>• Kombinierter Endpunkt: Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung |
| **Morbidität** | • Kardiovaskuläre Hospitalisierung<br>• Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT<br>• Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS<br><br>**Supportive Endpunkte:**<br>• Gesamthospitalisierung<br>• Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des PGA |

| Nutzendimension | Endpunkte |
|---|---|
| | • TTR-Stabilisierung<br>• Veränderung der NYHA-Klasse<br><br>**Supportive Analyse:**<br>• Stetige Analyse der Gehstrecke im 6MWT |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | • Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS und KCCQ-CSS<br><br>**Supportive Analysen zum KCCQ (Subskalen):**<br>• Körperliche Beeinträchtigung<br>• Symptome (Symptomhäufigkeit/ -last)<br>• Stabilität der Symptome<br>• Soziale Beeinträchtigung<br>• Selbstwirksamkeit<br>• Lebensqualität. |
| **Nebenwirkungen** | • UE<br>• Nicht schwere UE<br>• Schwere UE<br>• SUE<br>• UE, die zum Therapieabbruch führten<br>• UE, die zu einer Dosisreduktion führten<br>• Häufige UE nach SOC und PT<br>• Häufige SUE nach SOC und PT<br>• UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT<br>• UE von besonderem Interesse: SMQ akutes Nierenversagen<br>Zusätzlich werden für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt. |
| 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NYHA: New-York-Heart-Association; PGA: Patient Global Assessment; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis | |

## Mortalität

### *Gesamtmortalität*

*Operationalisierung*

Die Gesamtmortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die aufgrund einer Transplantation (z. B. einer Herztransplantation und einer Herz- und Lebertransplantation) oder aufgrund einer mechanischen

Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, wurden als Todesfall gezählt. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum Zeitpunkt, an dem diese zuletzt lebend beobachtet wurden, zensiert.

Darüber hinaus wird der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung bestehend aus der Kombination der Endpunkte Mortalität sowie Häufigkeit der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen dargestellt. Diese Endpunkte werden einzeln im Dossier dargestellt und damit bereits vollumfänglich präsentiert. Der kombinierte Endpunkt, ausgewertet mit der präspezifizierten Finkelstein-Schönfeld-Methode, wird unterstützend dargestellt, da dieser den primären Endpunkt in der Studie zu Tafamidis (ATTR-ACT, B3461028) darstellte. Dies entspricht dem Vorgehen bei der Nutzenbewertung zu Sacubitril, kombinierte Endpunkte unterstützend darzustellen (23).

*Validität*

Die Validität des Endpunktes Gesamtmortalität ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers subjektiv beeinflussbar.

*Patientenrelevanz*

Die Gesamtmortalität zählt zu den harten Endpunkten und kann aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten und objektiven Definition unbestritten als patientenrelevant angesehen werden. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel, auch nach den Vorgaben des G-BA, des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA), ein herausragendes Therapieziel dar (9, 10, 24) und wird in klinischen Studien zu Herzinsuffizienz als häufigster Endpunkt verwendet (25, 26). Im therapeutischen Gebiet der Herzinsuffizienz wurde die Gesamtmortalität zudem in den Nutzenbewertungen zu Sacubitril und Ticagrelor durch den G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (23, 27, 28). Die Herzinsuffizienz wird definiert als klinisches Syndrom mit typischen Symptomen (z. B. Luftnot, geschwollene Knöchel, Leistungsminderung) und begleitenden Zeichen (z. B. erhöhter Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche über der Lunge) (18, 19). Die Folgen einer Herzinsuffizienz sind eine Reduktion des Herzzeitvolumens und/ oder eine Erhöhung des intrakardialen Drucks. Diese Symptome zeigen sich auch bei der ATTR-CM, die durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid gekennzeichnet ist (20). Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert, welche mindestens ein Symptom der Herzinsuffizienz wie z. B. Luftnot vorschrieben (29). So ist gerade bei Patienten mit einer ATTR-CM der Endpunkt Gesamtmortalität von höchster Patientenrelevanz, da die sich im Verlauf entwickelnde Herzinsuffizienz zum Tod führen kann.

***Kardiovaskuläre Mortalität***

*Operationalisierung*

Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis beurteilt durch ein unabhängiges klinisches Endpunktbewertungskomitee (Endpoint Adjudication Committee, EAC). Dabei umfassten kardiovaskuläre Ereignisse Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse. Patienten, die aufgrund einer Transplantation (z. B. einer Herztransplantation und einer Herz- und Lebertransplantation) oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, wurden als Todesfall gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen (nicht kardiovaskulär bedingt) gestorben sind, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum Zeitpunkt, an dem diese zuletzt lebend beobachtet wurden, zensiert. Im Rahmen des Bewertungsverfahrens durch das EAC wurde ein Ereignis als kardiovaskulär klassifiziert, falls es einen Hinweis auf eine kardiovaskuläre Ursache gab, auch wenn die Informationen mehrdeutig waren.

*Validität*

Die kardiovaskuläre Mortalität ist für 40 % der Todesfälle bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) verantwortlich (30). In klinischen Studien zu Herzinsuffizienz gilt er als ein anerkannter und valider Endpunkt unter Experten für Kardiologie in Europa (31). Entsprechend der EMA-Leitlinie für chronisches Herzinsuffizienz kann anhand dieses Endpunkts der Krankheitsprozess adäquat abgebildet werden und bei entsprechend vernachlässigbarer Anzahl an nicht-kardiovaskulären Todesfällen sogar als primärer Endpunkt verwendet werden (10).

*Patientenrelevanz*

Die Patientenrelevanz des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität ist unbestritten, da die Verlängerung des Überlebens für den Patienten grundlegend ist. Im therapeutischen Gebiet der Herzinsuffizienz wurde die kardiovaskuläre Mortalität in den Nutzenbewertungen zu Sacubitril und Ticagrelor durch den G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (23, 27, 28). Bei Patienten mit einer ATTR-CM ist dieser Endpunkt von höchster Patientenrelevanz, da diese Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln, die zum Tod führen kann. Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert, welche mindestens ein Symptom der Herzinsuffizienz wie z. B. Luftnot vorschrieben (29).

## Morbidität

### *Kardiovaskuläre Hospitalisierung*

*Operationalisierung*

Die kardiovaskuläre Hospitalisierung wurde anhand der Häufigkeit der Hospitalisierung der Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, beurteilt durch ein unabhängiges EAC, erfasst. Dabei umfassten kardiovaskuläre Ereignisse neben Herzinsuffizienz auch Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse. Diese wurden in dem Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zusammengefasst, da bei einem Großteil der Hospitalisierungen von Patienten mit Herzinsuffizienz die primäre Diagnose auf andere kardiovaskuläre Ereignisse zurückgeht (32, 33). Als Hospitalisierung wurde jede ungeplante Aufnahme in eine Akutklinik zur medizinischen Behandlung mit einem stationären Aufenthalt von mindesten 24 Stunden gewertet. Jede einzelne Hospitalisierung wurde nur einem einzigen Ereignis zugeordnet, d. h. einer Hospitalisierung konnten nicht gleichzeitig sowohl kardiovaskuläre Ursachen wie auch nichtkardiovaskuläre Ursachen zugeordnet werden. Im Zweifelsfall wurde das Ereignis als kardiovaskulär klassifiziert, falls es einen Hinweis auf eine kardiovaskuläre Ursache gab, auch wenn die Informationen mehrdeutig waren. Darüber hinaus wurde die im statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) präspezifizierte Gesamthospitalisierung, erfasst anhand der Häufigkeit der Hospitalisierung durch jegliche Ursache der Patienten, unterstützend dargestellt, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Die Operationalisierung erfolgte dabei analog zur kardiovaskulären Hospitalisierung.

*Validität*

Die kardiovaskuläre Hospitalisierung gilt als objektiver Endpunkt klinischer Studien zur Herzinsuffizienz (26). Nach aktuellen Empfehlungen der EMA ist neben einer Reduktion der Mortalität und einer Vermeidung einer klinischen Verschlechterung eine Vermeidung von Hospitalisierungen das Hauptziel einer Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz (10). Patienten mit Herzinsuffizienz sind aufgrund hoher Morbidität von häufiger Hospitalisierung betroffen. Für Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion wurde etwa berichtet, dass es bei 35-40 % der Patienten zu mindestens einer Hospitalisierung pro Jahr kam (26). Diese Häufung der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz spiegelt sich auch in konkreten Zahlen für Deutschland wider, wo im Jahr 2013 die Herzinsuffizienz mit einem Anteil von 2,1 % an allen Hospitalisierungen die häufigste krankheitsbezogene Ursache und mit 2,9 % die zweithäufigste Ursache für Krankenhaustage insgesamt darstellte (34). Gerade wiederholte Hospitalisierungen treten häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf und stellen eine große Belastung für Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem dar (31). Der Einfluss der hier untersuchten Behandlung der ATTR-CM auf dieses Risiko einer wiederholten Hospitalisierung soll speziell durch die Darstellung der jährlichen Hospitalisierungsrate pro Patient adressiert werden. Für diesen Endpunkt werden außerdem die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung sowie die durchschnittliche Hospitalisierung pro Patient in diesem Dossier untersucht.

*Patientenrelevanz*

Eine Hospitalisierung ist per se patientenrelevant, da diese eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten in seinen alltäglichen Aktivitäten und damit seiner Lebensqualität darstellt. Zudem ist die Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Im Falle der Herzinsuffizienz steht diese direkt mit der Progression sowie der Prognose der Erkrankung in Verbindung und sowohl die Dauer als auch die Häufigkeit der Hospitalisierung werden mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (31, 33, 35, 36). Die kardiovaskuläre Hospitalisierung ist daher bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die in der vorliegenden Indikation durch ATTR-CM ausgelöst wird, als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (26). Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert, welche mindestens ein Symptom der Herzinsuffizienz wie z. B. Luftnot vorschrieben (29). Auch durch das IQWiG wurde die kardiovaskuläre Hospitalisierung zuvor bereits in der Indikation Herzinsuffizienz als patientenrelevant eingestuft, da Hospitalisierung per se unabhängig von der Ursache ein patientenrelevantes Ereignis darstelle (37). Zudem hat der G-BA in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Indikation Diabetes die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, die innerhalb von kardiovaskulären Sicherheitsstudien erfasst wurde, als patientenrelevant angesehen (38, 39). Darüber hinaus hat der G-BA die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Nutzenbewertung von Sacubitril im therapeutischen Gebiet der Herzinsuffizienz als patientenrelevant betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (27).

***Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT***

*Operationalisierung*

Der 6MWT stellt ein Instrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei submaximaler Belastungsintensität dar. Im Rahmen dieses Tests wird die Gehstrecke ermittelt, die ein Patient zwischen zwei festgelegten Punkten auf ebenem Untergrund in 6 Minuten zurücklegen kann. Der Test ist einfach durchzuführen und in klinischen Herz-Kreislauf-Zentren gut etabliert (40, 41). Laut Studienbericht wurde der 6MWT im Einklang mit den exakten Vorgaben der Leitlinien der American Thoracic Society durchgeführt (29, 42). Vor Studienbeginn waren alle Studienzentren verpflichtet ein Onlinetraining zur korrekten Durchführung des 6MWT zu absolvieren, wodurch eine standardisierte Erhebung gewährleistet ist (43). Er wurde während des Screenings, zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Patienten, die zu Screening nicht in der Lage waren 100 m zu gehen, wurden als Screening Failure betrachtet und von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Im Dossier wird die im SAP präspezifizierte mittlere Veränderung der Gehstrecke von Baseline zu Monat 30 untersucht und unterstützend dargestellt, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Des Weiteren wird im Dossier die Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 36 m und 45 m

untersucht. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden dabei zum Zeitpunkt, an dem der 6MWT zuletzt erhoben wurde, zensiert.

*Validität*

In der Indikation der chronischen Herzinsuffizienz ist der 6MWT laut einer deutschen Leitlinie und verschiedener Studien ein wichtiges Instrument zur objektiven Einschätzung der funktionalen Kapazität und der Abschätzung der Prognose (18, 40, 44, 45). Eine Gehstrecke < 300 m deutet für Patienten mit einer bestimmten Herzinsuffizienz auf eine schlechte Prognose ihrer Erkrankung hin (46). Beim 6MWT wurde im Rahmen eines systematischen Reviews für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine MID von ca. 45 m mit deutlichen Auswirkungen auf die aerobe Kapazität und/ oder gesundheitsbezogene Lebensqualität assoziiert (47). Die gleiche Arbeitsgruppe identifizierte wenig später in einer Pilotstudie in der gleichen Indikation eine MID von 32 m, die jedoch aufgrund der Limitierungen dieser Studie als möglicherweise unterschätzt bewertet wurde (48). Täger et al. etablierten schließlich in einer deutlich größeren Kohortenstudie für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine MID von 36 m (45). Die etablierten MID gelten auch für Patienten mit einer ATTR-CM, da diese Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln. Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert, welche mindestens ein Symptom der Herzinsuffizienz wie z. B. Luftnot vorschrieben (29).

*Patientenrelevanz*

Der 6MWT ist ein wichtiges und gut etabliertes Instrument zur objektiven Bewertung der funktionalen Kapazität von Patienten mit chronischen Herz- und Lungenerkrankungen, inklusive Herzinsuffizienz. Neben kardialen Erkrankungen kommt der 6MWT auch häufig bei Lungenerkrankungen wie etwa der pulmonalen Hypertonie, bei der sich eine Rechtsherzinsuffizienz manifestieren kann, oder der idiopathischen pulmonalen Fibrose als Messinstrument zur Erfassung des Krankheitsstatus zum Tragen (41, 46, 49-51). Entsprechend wurde die Veränderung des 6MWT in den Nutzenbewertungen zu Riociguat (pulmonale Hypertonie) und Pirfenidon (idiopathische pulmonale Fibrose) durch das IQWiG bzw. den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit der Patienten anerkannt (52, 53). Auch für die Erfassung der Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz, die sich in der vorliegenden Indikation der ATTR-CM klinisch manifestiert, ist der 6MWT daher mit der MID von 36 m und 45 m als patientenrelevant anzusehen. Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert (29). Die Relevanz des 6MWT zeigt sich überdies direkt anhand der Baseline-Charakteristika der Studie: Während gesunde Probanden etwa eine Gehstrecke von 683 m bewältigen können (40), liegt die Gehstrecke in der Studienpopulation bei ca. 350 m (Tafamidis-Arm: 344,78 m, Placebo-Arm: 353,26 m). Diese Diskrepanz weist auf eine deutliche Einschränkung der Patienten mit ATTR-CM in Bezug auf ihre körperliche Leistungsfähigkeit hin.

***Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS***

*Operationalisierung*

Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument, welches von der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Erfassung des Gesundheitsstatus entwickelt wurde (54, 55). Er kann bei einer Vielzahl an Indikationen im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen eingesetzt werden und zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu denjenigen, die weltweit am häufigsten Anwendung finden. Der EQ-5D besteht aus dem deskriptiven Anteil in Form eines Fragebogens und einer VAS. Im Fragebogen sollen die Patienten Angaben zu ihrem aktuellen Gesundheitsstatus in den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/ Unbehagen und Ängste/ Depressionen machen. Bei der EQ-5D VAS können die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala im Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzen (56). In dem vorliegenden Dossier wurden ausschließlich die Resultate der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustands der behandelten Patienten herangezogen. Die EQ-5D VAS sollte gemäß Protokoll nach dem KCCQ ausgefüllt werden. Der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde gemäß dem Protokoll zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 (oder bei vorzeitigem Studienabbruch) erhoben. Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung auf der EQ-5D VAS von Baseline bis Monat 30 präsentiert.

*Validität*

Der EQ-5D wurde in sechs Ländern und verschiedenen Patientenpopulationen, einschließlich acht Patientengruppen mit chronischen Erkrankungen, validiert (57). Auch bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, wird der EQ-5D als valides und zuverlässiges Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands angesehen (58).

*Patientenrelevanz*

Durch die EQ-5D VAS gibt der Patient direkt Auskunft über seinen Gesundheitszustand durch Abbildung der Symptomatik. Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die Therapie verursacht werden können. Es besteht kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. Entsprechend wurde auch in der Indikation Herzinsuffizienz die VAS des EQ-5D in der Nutzenbewertung zu Sacubitril durch den G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung des Gesundheitszustands der Patienten anerkannt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (27). Auch für die Erfassung des Gesundheitszustands von Patienten mit ATTR-CM wurde in der Studie ATTR-ACT die EQ-5D VAS herangezogen. Da diese Patienten im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln, ist die EQ-5D VAS auch in diesem Kontext als patientenrelevant anzusehen. Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert, welche mindestens ein Symptom der Herzinsuffizienz wie z. B. Luftnot vorschrieben (29).

***Allgemeiner Gesundheitszustand anhand des PGA (supportiver Endpunkt)***

*Operationalisierung*

Zur Unterstützung der Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis wird für die Veränderung der Morbidität der supportive Endpunkt PGA dargestellt. Mithilfe des PGA wird die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands hinsichtlich der Kardiomyopathie der Patienten untersucht. Zu Baseline wurde der Patient angehalten seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer 7-stufigen Skala anzugeben („überhaupt nicht krank“ bis „sehr schwer krank“). Im Dossier wird analog zum Protokoll zu den Monaten 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch die Veränderung des klinischen Allgemeinzustands hinsichtlich der Kardiomyopathie anhand des PGA im Vergleich zu Baseline auf einer 7-stufigen Skala (von „deutlich besser“ bis „deutlich schlechter“) untersucht. Patienten sollten gemäß Protokoll den Fragebogen nach dem KCCQ und nach dem EQ-5D VAS ausfüllen.

***TTR-Stabilisierung (supportiver Endpunkt)***

*Operationalisierung*

Die ATTR-CM ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid. Durch Tafamidis werden die im Körper frei zirkulierenden TTR-Homotetramere zielgerichtet in der nativen tetrameren Form stabilisiert und so an der Dissoziation in amyloidogene Monomere gehindert. Zur objektiven Quantifizierung der Wirkung von Tafamidis wurde die TTR-Stabilisierung beim Patienten zu Baseline, zu Monat 1, 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch durch einen Bluttest gemessen.

***Veränderung der NYHA-Klasse (supportiver Endpunkt)***

*Operationalisierung*

Zur Unterstützung der Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis wird für die Kategorie Morbidität zur Abbildung der kardialen Verschlechterung der supportive Endpunkt NYHA-Klasse dargestellt. Zur Evaluierung des Fortschreitens der Herzinsuffizienz und damit zur Erfassung der Krankheitsschwere ist die Klassifikation der NYHA von Bedeutung, welche die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit symptomatischer Einschränkungen mit aufsteigender Schwere in vier Klassen I-IV kategorisiert (18, 22) (Klasse I bei keiner Einschränkung der körperlichen Aktivität bis hin zu Klasse IV bei Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben). Die Erhebung der NYHA-Klasse erfolgte durch den behandelnden Arzt zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

***Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS und KCCQ-CSS (Subskalen als supportive Analyse)***

*Operationalisierung*

Der KCCQ erhebt die krankheitsspezifische, gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Morbidität des Patienten hinsichtlich seiner Kardiomyopathie gemäß seiner Selbsteinschätzung. Der Patient bewertet diese über den zurückliegenden Zeitraum von 2 Wochen mittels 23 Fragen, die sechs Domänen zugeordnet werden können: Körperliche Beeinträchtigung, Symptome (Symptomhäufigkeit/ -last), Stabilität der Symptome, soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung wurden den Antworten numerische Werte zugeordnet, diese für die jeweiligen Domänen summiert und auf eine Skala von 0-100 übertragen, wobei hohe Werte für einen guten Zustand stehen (59). Neben den Einzeldomänen werden in diesem Dossier als aggregierte Skalen der CSS (in der Originalpublikation Functional Status Score genannt) sowie der OSS (in der Originalpublikation als Clinical Summary Score bezeichnet) dargestellt. Der CSS setzt sich aus den Mittelwerten (MW) der Domänen körperliche Beeinträchtigung und Symptome zusammen, wobei unter der Domäne Symptome hier nur Symptomhäufigkeit und –schwere berücksichtigt werden, nicht aber die Stabilität der Symptome, die eine kurzfristige Veränderung der Symptome über die Zeit beschreibt (59). Der OSS deckt zusätzlich dazu die Domänen soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität ab.

Der KCCQ wurde zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch durchgeführt. Im Dossier wird die im SAP präspezifizierte mittlere Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 untersucht (im SAP als Key-sekundäre Analyse) und unterstützend dargestellt, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Des Weiteren wird für den KCCQ-OSS die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte und die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte untersucht. Für den KCCQ-CSS werden die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 und ≥ 10 Punkte und die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 und ≥ 10 Punkte dargestellt. Außerdem werden aufgrund der Anforderungen des G-BA und IQWiG unterstützend für die Gesamtscores und für jeden Subscore die mittlere Veränderung sowie für jeden Subscore die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 5, ≥ 6 und ≥ 10 Punkte dargestellt. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden dabei zum Zeitpunkt, an dem der KCCQ zuletzt ausgefüllt wurde, zensiert.

*Validität*

Der KCCQ wurde in quantitativen und qualitativen Studien zur Herzinsuffizienz sowie anderen kardialen Erkrankungen validiert, sowohl auf Ebene der einzelnen Domänen als auch der aggregierten Scores, und wiederholt als valide, änderungssensitiv und intern konsistent bestätigt (59-67). Im Vergleich zum Short Form-36 sowie zu dem in früheren Studien vielfach eingesetzten Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire weist der KCCQ eine deutlich bessere Sensitivität auf (59). Ferner decken die Fragen des KCCQ-CSS im Vergleich zur

NYHA-Klassifizierung den gesundheitlichen Zustand des Patienten in größerer Breite ab und werden nicht aus der Perspektive des behandelnden Arztes angewendet (59). Eine Veränderung der Skalenwerte des KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte wird als MID des Zustandes der Patienten betrachtet (63, 68, 69), da dies vielfach in Studien zur Herzinsuffizienz beobachtet wurde. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung von Sacubitril im therapeutischen Gebiet der Herzinsuffizienz diese MID bereits ebenfalls für die Ableitung des Zusatznutzens akzeptiert (27). Für den KCCQ-CSS gilt eine MID von 6-10 Punkten als bestätigt, da sich diese im Vergleich zur NYHA-Klassifizierung, zum Fragebogen Patient Global Impression of Change sowie dem N-terminalen Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids (NT-proBNP) Assay in Studien zur Herzinsuffizienz gezeigt hat (64). Die MID des KCCQ-OSS und -CSS gelten auch für Patienten mit einer ATTR-CM, da diese Patienten im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln, die zum Tod führen kann. Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert, welche mindestens ein Symptom der Herzinsuffizienz wie z. B. Luftnot vorschrieben (29).

*Patientenrelevanz*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten umfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße dar. Die Erhebung der Lebensqualität zählt sowohl gemäß der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten. Damit ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (6, 24). Generell schränken die Symptome einer Herzinsuffizienz die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten erheblich ein. Diese kann sogar als prognostischer Marker für die Gesamtmortalität von Herzinsuffizienz-Patienten herangezogen werden, da eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Indikation mit einer höheren Mortalität einhergeht (70). Der KCCQ quantifiziert innerhalb der Herzinsuffizienz in diesem Sinne den klinischen Nutzen einer Behandlung aus Patientenperspektive (59). Ein systematischer und standardisierter Vergleich von sieben Herzinsuffizienz-spezifischen Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität bewertete den KCCQ insgesamt als besten Fragebogen (71). Der CSS des KCCQ mit den Domänen körperliche Beeinträchtigung und Symptome deckt die Charakteristika der NYHA-Klassifizierung ab und kann als patientenrelevante Alternative zur Beurteilung des Arztes durch die NYHA-Klassifizierung eingestuft werden. In der Nutzenbewertung von Sacubitril im therapeutischen Gebiet der Herzinsuffizienz wurde der OSS des KCCQ als patientenrelevant anerkannt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (27). Der KCCQ mit der MID von mindestens 5 Punkten beim KCCQ-OSS ist auch für die Indikation der ATTR-CM ein geeignetes Instrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben, da diese Patienten mit einer Kardiomyopathie im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln. Die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei einer ATTR-CM wird durch die Einschlusskriterien der Studie ATTR-ACT untermauert. Eine generell starke Einschränkung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit ATTR-CM wurde zudem vor kurzem in einer Erhebung in Spanien und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) festgestellt (72). Dies unterstreicht die hohe Patientenrelevanz des Endpunkts in dieser Indikation.

**Nebenwirkungen**

***Unerwünschte Ereignisse***

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel neben der intendierten Hauptwirkung (73). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer klinischen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

*Operationalisierung*

Die Erhebung der UE erfolgte ab Studienbeginn und für Patienten, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen wurden, bis hin zu 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Safety Follow-up). Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE
- Nicht schwere UE
- Schwere UE
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zu einer Dosisreduktion führten
- Häufige UE nach SOC und PT
- Häufige SUE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
- UE von besonderem Interesse: SMQ akutes Nierenversagen

*Validität*

Die Erfassung des Sicherheitsprofil ist bei interventionellen, klinischen Studien zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis, Good Clinical Practice, GCP, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) berichtet (74). Hierfür werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (MedDRA) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE in der Studie ATTR-ACT wurden standardmäßig und gemäß GCP erhoben und gemäß MedDRA Version 20.1 kodiert.

*Patientenrelevanz*

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der Patient unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten

Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (24). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (9).

**Auswertung der Endpunkte**

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie ATTR-ACT gemäß SAP basierend auf der Intention-to-treat (ITT)-Population und die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt.

Folgende Analysen werden im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4A dargestellt:

***Verlaufsbeobachtungen***

Für stetige Endpunkte (6MWT, EQ-5D VAS, PGA) wurden gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures [MMRM])-Analysen durchgeführt und tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, MW mit SD zu Studienbeginn (Baseline) und -ende sowie die Differenz (Δ) vom Endwert abzüglich des Ausgangswerts (Baseline) mit Standardfehler (Standard Error, SE) pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde durch die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95 %-KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltete gemäß SAP die zufälligen Effekte Studienzentrum und Patient innerhalb des Studienzentrums, die festen Effekte Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung sowie den entsprechenden Baseline-Wert als Kovariable. Bei Endpunkten, bei denen keine Responder-Analyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der Standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse im Studienbericht zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden für primäre Analysen nicht ersetzt.

***Dichotome Endpunkte***

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für dichotome Endpunkte (supportiv: TTR-Stabilisierung) zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird gemäß dem SAP durch das gewichtete Odds Ratio (OR) mit jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt (Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Variablen NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp).

Zusätzlich wird das Relative Risiko (RR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem jeweiligen 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt.

***Time-to-Event-Endpunkte***

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT, Veränderung der NYHA-Klasse, krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS und KCCQ-CSS werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeit-Analyse). Der Behandlungseffekt wurde als HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität. Für die anderen Wirksamkeitsendpunkte wurde gemäß dem SAP ein Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Behandlung und TTR-Genotyp vorgenommen. Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wurde in diesem Fall nicht erreicht (not applicable, NA) in die entsprechende Zelle eingefügt. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und stratifiziert nach den Behandlungsarmen, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

***Anzahl der kardiovaskulären Hospitalisierungen/ Gesamthospitalisierungen (supportiver Endpunkt)***

Die Anzahl der Hospitalisierungen sowie die Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung werden tabellarisch pro Behandlungsgruppe angegeben. Des Weiteren wird die Anzahl der durchschnittlichen Hospitalisierungen pro Patient innerhalb der 30 Monate sowie die durchschnittlichen Hospitalisierungen pro Patient und pro Jahr innerhalb der 30 Monate angegeben. Der Behandlungseffekt wird dabei als Risikoverhältnis (Rate Ratio) mit 95 %-KI und p-Wert angegeben. Das Risikoverhältnis wurde anhand eines Poisson-Modells adjustiert für die Behandlungsdauer mit Behandlung, TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation, der Interaktionen Behandlung*TTR-Genotyp und Behandlung*NYHA-Klassifikation als Faktoren berechnet. Fehlende Werte werden in der primären Analyse nicht ersetzt.

***Kombinierter Endpunkt: Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung (supportiver Endpunkt)***

Der unterstützend dargestellte kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung wird entsprechend der präspezifizierten Finkelstein-Schönfeld-Methode analysiert, die einen hierarchischen paarweisen Vergleich der Endpunkte Mortalität und Häufigkeit der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen vorsieht (75). Die Anzahl der lebenden Patienten wird tabellarisch pro Behandlungsgruppe angegeben. Des Weiteren wird für die lebenden Patienten zum Zeitpunkt nach 30 Monaten die Anzahl der durchschnittlichen kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient und pro Jahr innerhalb der 30 Monate angegeben. Der Behandlungsunterschied wird dabei entsprechend des p-Werts der Finkelstein-Schönfeld-Methode angegeben. Diese Analyse wurde ebenfalls für die Auswertung des primären Endpunkts im Rahmen der Zulassung von Tafamidis angewendet.

***Unerwünschte Ereignisse***

Im Rahmen der Sicherheitsendpunkte (inklusive einzelnen PT und SOC) werden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile der Patienten mit UE beschrieben. Aufgrund unterschiedlicher langer Beobachtungszeiten (siehe Tabelle 4-62: Mediane Beobachtungsdauer für UE zwischen den Behandlungsarmen 30,64 versus 27,96 Monate) wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Im Rahmen dieser Analyse werden das HR mit 95 %-KI sowie die zugehörigen p-Werte dargestellt. Patienten, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen wurden, wurden dabei zum Zeitpunkt 4 Wochen (28 Tage) nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die in die Erweiterungsstudie eingeschlossen wurden, wurden mit dem Datum ihres Studienendes der doppelblinden Behandlungsphase zensiert.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes $I^2$ und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich eine RCT für die Darstellung des Zusatznutzens eingeschlossen werden konnte.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

**Sensitivitätsanalysen**

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Studie ATTR-ACT wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

***Fehlende Werte***

Als Sensitivitätsanalysen (gemäß SAP) werden für ausgewählte Endpunkte zusätzlich die Ergebnisse mit multipler Imputation (Hospitalisierung) oder mit Pattern-Mixture-Modellen

[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

(EQ-5D VAS) dargestellt, um sicherzustellen, dass fehlende Werte keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten waren im Studienprotokoll bzw. SAP präspezifiziert.

***Zusätzliche Sensitivitätsanalyse zur Gesamtmortalität***

Bei der Analyse der Gesamtmortalität werden Patienten, die aufgrund einer Transplantation (z. B. einer Herztransplantation und einer Herz- und Lebertransplantation) oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, als Todesfall gezählt. Um die möglichen Effekte dahingehend zu untersuchen, wurde die im Studienprotokoll bzw. SAP beschriebene zusätzliche Analyse dargestellt, in der diejenigen Patienten zum Zeitpunkt eines solchen Ereignisses zensiert wurden.

***Zusätzliche Sensitivitätsanalyse zu der kardiovaskulären Hospitalisierung***

Kardiovaskuläre Hospitalisierungen wurden von einem unabhängigen EAC untersucht. Dabei wurde sowohl die Hospitalisierung als auch das kardiovaskulär-bedingte Ereignis überprüft. Waren bei einem Ereignis ungenügende Information verfügbar, wurde dieses Ereignis auf „unbestimmt“ gesetzt und ebenfalls als kardiovaskulär-bedingtes Ereignis eingestuft. Als eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse wurden die „unbestimmt“ klassifizierten Hospitalisierungen aus der primären Analyse ausgeschlossen, um sicherzustellen, dass die Hospitalisierungen größtenteils auf kardiovaskuläre Gründe zurückzuführen waren und somit die Robustheit des Endpunktes bestätigt werden kann.

***Sensitivitätsanalyse zu unerwünschten Ereignissen***

UE setzen sich aus zufällig erhobenen Ereignissen unabhängig von der Therapie, Nebenwirkungen und womöglich Progress-Ereignissen zusammen. Aus diesem Grund wurde, um das Sicherheitsprofil von Tafamidis von der Progression möglichst abzugrenzen, zusätzlich neben der Gesamtrate der UE, die alle UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation berücksichtigt, eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dafür wird die Gesamtrate der UE, ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, dargestellt. Dabei wurden alle PT aus der SOC „Herzerkrankungen“ ausgeschlossen. Da auch systemische TTR-Amyloid-Ablagerungen und Progression in diversen Organklassen zu erwarten sind, kann diese Analyse, in der nur die kardialen Ereignisse ausgeschlossen werden konnten, allerdings nur als Versuch der Annäherung an die Progression der Grunderkrankung betrachtet werden.

**Supportive Analyse**

Des Weiteren werden supportive Analysen dargestellt, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Hierbei handelt es sich teils um weitere Endpunkte (primärer Endpunkt der Studie sowie weitere in der Studie prädefinierte Endpunkte), die per-se nicht patientenrelevant sind, teils um weitere Analysen (MMRM-Modelle, die gemäß SAP präspezifiziert waren, oder bei Gesamtscores die Darstellung der Subscores [Anforderung des IQWiG und G-BA]; für die Nutzenbewertungen wurden allerdings

Time-to-Event (TTE)-Analysen als die relevanten Analysen angesehen), welche den Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis unterstützen.

Die Auswertungen sind entsprechend in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Folgende supportive Endpunkte werden unterstützend dargestellt:

- Kombinierter Endpunkt: Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung
- Gesamthospitalisierung
- PGA
- TTR-Stabilisierung
- Veränderung der NYHA-Klasse

Folgende Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten werden supportiv dargestellt:

- Stetige Analyse der Gehstrecke im 6MWT
- Subskalen der Gesamtscores KCCQ-OSS bzw. KCCQ-CSS als TTE-Analysen sowie als stetige Analysen:
    - Körperliche Beeinträchtigung
    - Symptome (Symptomhäufigkeit/ -last)
    - Stabilität der Symptome
    - Soziale Beeinträchtigung
    - Selbstwirksamkeit
    - Lebensqualität

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männlich/ Weiblich)
- Region (Nordamerika [Kanada, USA]/ Europa [Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich]/ Rest der Welt [Brasilien, Japan])
- NYHA-Klasse (Klasse I + II/ Klasse III)
- Genotyp (Mutiertes TTR/ Wildtyp-TTR)

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut VerfO des G-BA gefordert. Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor Region untersucht. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist. Das Subgruppenmerkmal Alter war nicht präspezifiziert. Für die altersbedingte Wildtyp-TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM [wt]) liegt das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei 73-75 Jahren (76, 77), bei der hereditären TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (hATTR-CM) haben die Patienten ein medianes Alter von 62-70 Jahren, abhängig von der vorliegenden Mutation (78). Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten lag bei 46-89 Jahren. Demnach befand sich die Mehrheit der Patienten im letzten Lebensdrittel, da etwa 90 %

ein Alter von > 65 Jahren aufwiesen. In diesem fortgeschrittenen Alter sind die physiologischen Unterschiede tendenziell nur noch gering und eine Subgruppenanalyse nach Alter aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll. Dennoch wurde diese entsprechend der Dossiervorlage durchgeführt. Hierfür wurde der Trennpunkt auf 75 Jahre festgelegt (< 75 Jahre gegenüber ≥ 75 Jahre), da der allgemein übliche Trennpunkt von 60 bzw. 65 Jahren in dieser Indikation aufgrund der überwiegend älteren Patienten wenig sinnvoll ist. Dieser Trennpunkt entspricht in etwa dem Median der Patienten in der Studienpopulation. Für die Einteilung des Merkmals Region wird von der im SAP präspezifizierten Kategorisierung (USA, Ex-USA) abgewichen und eine für die Nutzenbewertung geeignete Kategorisierung gewählt (Nordamerika, Europa, Rest der Welt). Das Subgruppenmerkmal Schweregrad nach NYHA-Klasse wird gemäß SAP in die Kategorien Klasse I + II gegenüber Klasse III unterteilt. Das präspezifizierte Subgruppenmerkmal Genotyp wird ebenfalls gemäß SAP in mutiertes TTR gegenüber Wildtyp-TTR unterteilt.

Wie vom G-BA und der Methodik des IQWiG gefordert (24), wurden mögliche Effektmodifikatoren über die entsprechenden Interaktionsterme (Behandlung × subgruppenbildender Faktor) in das entsprechende statistische Modell (z. B. Cox-Proportional-Hazard-Modell) eingefügt. Liegt dessen p-Wert unter 0,05, wurde dies als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet. Es werden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn es mindestens Belege auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstests < 0,05) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab.

Gemäß IQWiG-Methodik wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Hinsichtlich der PT und SOC wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*

Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

---

[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

## 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT (B3461028, NCT01994889) | ja | ja | abgeschlossen[a] | 30 Monate<br>Studienbeginn: Dezember 2013<br>Studienende: Februar 2018 | Tafamidis-Meglumin (20 mg),<br>Tafamidis-Meglumin (80 mg),<br>Placebo |
| a: Gemäß ClinicalTrials.gov | | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 19.02.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| Nicht zutreffend | |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis wurde am 19.02.2020 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 164 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 2 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Diese wurden als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Publikationen zur Zulassungsstudie ATTR-ACT (79, 80). Die Publikation von Paleček et al. ist in tschechischer Sprache verfasst und liefert keine zusätzlichen Informationen im Vergleich zu Daten, die bereits aus anderen Quellen verfügbar sind (80).

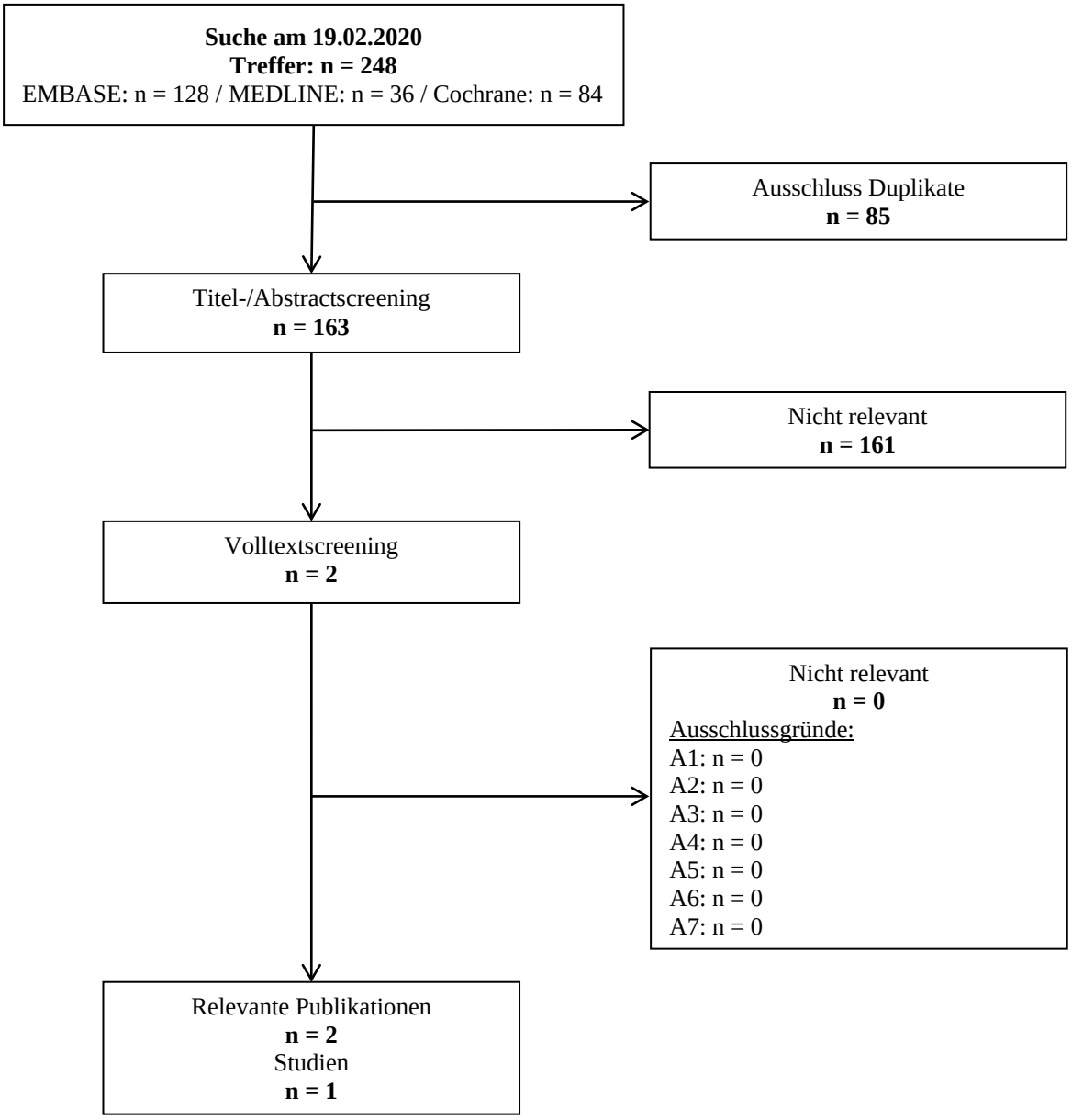



Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT (B3461028, NCT01994889, 2012-002465-35) | ClinicalTrials.gov (8)<br>EU-CTR (81)<br>ICTRP (82, 83)<br>PharmNet.Bund (84) | ja | ja (79, 80) | abgeschlossen |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.<br>EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 19.02.2020 ab.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **Gesponserte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studien-bericht (ja/nein [Zitat])** | **Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| ATTR-ACT (B3461028) | ja | ja | nein | ja (29) | ja (8, 81-84) | ja (79, 80) |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.

### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie | Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie | Tafamidis 20 mg (n = 88)[a]<br>Tafamidis 80 mg (n = 176)[b]<br>Placebo (n = 177) | Screening: ca. 35 Tage<br>Behandlung: 30 Monate<br>Weiterbehandlung in der Extensionsstudie B3461045 | International:<br>48 Zentren in 13 Ländern (Belgien, Brasilien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, USA, Japan)<br>12/ 2013 – 2/ 2018 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Gesamtmortalität<br>Anzahl der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung<br><u>Key-sekundäre Endpunkte:</u><br>6MWT<br>KCCQ<br><u>Weitere sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u><br>EQ-5D VAS<br>UE<br><u>Unterstützende Endpunkte:</u><br>Hospitalisierung<br>Kardiovaskuläre Mortalität<br>TTR-Stabilisierung<br>PGA<br>NYHA-Veränderung |

a: Dieser Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Weiteren nicht mehr betrachtet.

b: Dieser Arm entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung von 61 mg Tafamidis als freie Säure (Untersuchung der Bioäquivalenz erfolgte durch Äquivalenzstudien (85)).

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL **(**European Profile of Quality of Life**)**-5-Dimensions-Fragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New-York-Heart-Association; PGA: Patient Global Assessment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Alle Patienten der Studie ATTR-ACT hatten die Möglichkeit nach Studienende an der Extensionsstudie (B3461045, NCT02791230) teilzunehmen, in der Tafamidis-Meglumin (20 mg bzw. 80 mg) oder je nach Verfügbarkeit Tafamidis als freie Säure (61 mg) über 60 Monate verabreicht wurde.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Tafamidis 80 mg** | **Placebo** |
|---|---|---|
| ATTR-ACT | 4 x 20 mg Tafamidis-Weichkapseln täglich morgens oral[a] | 4 x Placebo-Weichkapseln täglich morgens oral |
| a: Entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung von 61 mg Tafamidis als freie Säure. | | |

In der pivotalen Studie für die Indikation ATTR-CM (Wildtyp und hereditäre Form) wurden 20 mg bzw. 80 mg (4-mal 20 mg) Tafamidis-Meglumin verabreicht (29). Zur Vereinfachung der Medikation hat Pfizer eine neue Darreichungsform mit 61 mg Tafamidis als freie Säure entwickelt, die bioäquivalent 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 Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie zugelassen (85).

Die neue Darreichungsform wurde in den klinischen Studien B3461056 und B3461054 auf Bioäquivalenz zu der 4-mal 20 mg Tafamidis-Meglumin Verabreichung geprüft (86, 87). Das Design der Studien entspricht den erhaltenen Scientific Advices der EMA und den Richtlinien des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) zur Untersuchung der Bioäquivalenz (88, 89).

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT, [ITT-Analysis Set])

| **Studie**<br>**ATTR-ACT** | **Tafamidis 80 mg**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| **Demographische Charakteristika** | | |
| **Geschlecht n (%)** | | |
| Männlich | 159 (89,8) | 157 (88,7) |
| Weiblich | 18 (10,2) | 20 (11,3) |

| **Studie**<br>**ATTR-ACT** | **Tafamidis 80 mg**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| **Alter (in Jahren)** | | |
| MW (SD) | 75,2 (7,24) | 74,1 (6,69) |
| Median (Min-Max) | 76 (46-88) | 74 (51-89) |
| **Alterskategorien n (%)** | | |
| < 75 Jahre | 71 (40,3) | 90 (50,8) |
| ≥ 75 Jahre | 105 (59,7) | 87 (49,2) |
| **BMI (kg/m$^2$)** | | |
| MW (SD) | 26,32 (3,81) | 26,33 (4,28) |
| Median (Min-Max) | 26 (18,0-40,0) | 26 (16,0-48,0) |
| **Raucherklassifikation n (%)** | | |
| Kein Raucher | 93 (52,8) | 104 (58,8) |
| Aktueller Raucher | 7 (4,0) | 7 (4,0) |
| Ehemaliger Raucher | 72 (40,9) | 62 (35,0) |
| Unspezifiziert | 4 (2,3) | 4 (2,3) |
| **Geografische Region n (%)** | | |
| Europa | 56 (31,8) | 63 (35,6) |
| Nordamerika | 109 (61,9) | 108 (61,0) |
| Rest der Welt | 11 (6,3) | 6 (3,4) |
| **Ethnie n (%)** | | |
| Kaukasisch | 136 (77,3) | 146 (82,5) |
| Schwarz | 26 (14,8) | 26 (14,7) |
| Asiatisch | 11 (6,3) | 5 (2,8) |
| Andere | 3 (1,7) | 0 |

| **Studie**<br>**ATTR-ACT** | **Tafamidis 80 mg**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| **Krankheitsspezifische Charakteristika** | | |
| **Systolischer Blutdruck liegend (mmHG)** | | |
| MW (SD) | 115,57 (15,96) | 115,14 (15,73) |
| **Systolischer Blutdruck stehend (mmHG)** | | |
| MW (SD) | 116,42 (16,31) | 115,85 (15,90) |
| **Diastolischer Blutdruck liegend (mmHG)** | | |
| MW (SD) | 69,81 (10,30) | 70,18 (9,48) |
| **Diastolischer Blutdruck stehend (mmHG)** | | |
| MW (SD) | 70,40 (10,26) | 70,98 (10,34) |
| **Puls liegend (Schläge pro Minute)** | | |
| MW (SD) | 69,52 (11,81) | 69,90 (11,69) |
| **Puls stehend (Schläge pro Minute)** | | |
| MW (SD) | 72,14 (13,23) | 73,80 (12,17) |
| **NT-proBNP Level (pg/ml)** | | |
| MW (SD) | 302,75 (237,37) | 295,40 (228,27) |
| Median (Min-Max) | 239,83 (30,1-1691,5) | 242,82 (22,9-1.289,5) |
| **Krankheitsdauer (in Jahren) – Zeit seit Diagnose** | | |
| MW (SD) | 0,93 (1,18) | 1,23 (1,44) |
| **NYHA-Klassifikation** | | |
| Klasse I | 16 (9,1) | 13 (7,3) |
| Klasse II | 105 (59,7) | 101 (57,1) |
| Klasse III | 55 (31,3) | 63 (35,6) |
| Klasse IV | 0 | 0 |
| **TTR-Genotyp n (%)** | | |
| Wildtyp-TTR | 134 (76,1) | 134 (75,7) |
| Mutiertes TTR | 42 (23,9) | 43 (24,3) |
| **Kombinierte Stratifizierungsvariable NYHA-Klassifizierung/ TTR-Genotyp; n (%)** | | |
| Mutiertes TTR/ Klasse I + II | 22 (12,5) | 24 (13,6) |
| Mutiertes TTR/ Klasse III | 20 (11,4) | 19 (10,7) |
| Wildtyp-TTR/ Klasse I + II | 99 (56,3) | 90 (50,8) |
| Wildtyp-TTR/ Klasse III | 35 (19,9) | 44 (24,9) |
| **Studienabbrecher[a]; n (%)** | | |
| Gesamt | 38 (21,6) | 54 (30,5) |
| Protokollverletzung | 1 (0,6) | 1 (0,6) |

| **Studie**<br>**ATTR-ACT** | **Tafamidis 80 mg**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| Lost to Follow-up | 1 (0,6) | 0 |
| Nicht bereit weiter an der Studie teilzunehmen | 17 (9,7) | 37 (20,9) |
| Andere | 7 (4,0) | 5 (2,8) |
| Organtransplantation | 5 (2,8) | 5 (2,8) |
| Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung | 2 (1,1) | 0 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 12 (6,8) | 11 (6,2) |

a: Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als Tod abbrachen.

BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids; NYHA: New-York-Heart-Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

**Studiendesign**

Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis (20 mg oder 80 mg) im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Studie wurde bei erwachsenen Patienten, die entweder an einer Wildtyp- oder hereditären TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie litten, durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie war die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre bedingte Hospitalisierungen zu reduzieren. Es wurden 441 Patienten im Verhältnis 2: 1: 2 zu den Behandlungsarmen Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg oder Placebo randomisiert. Die Behandlungszeit betrug 30 Monate (siehe Abbildung 3).

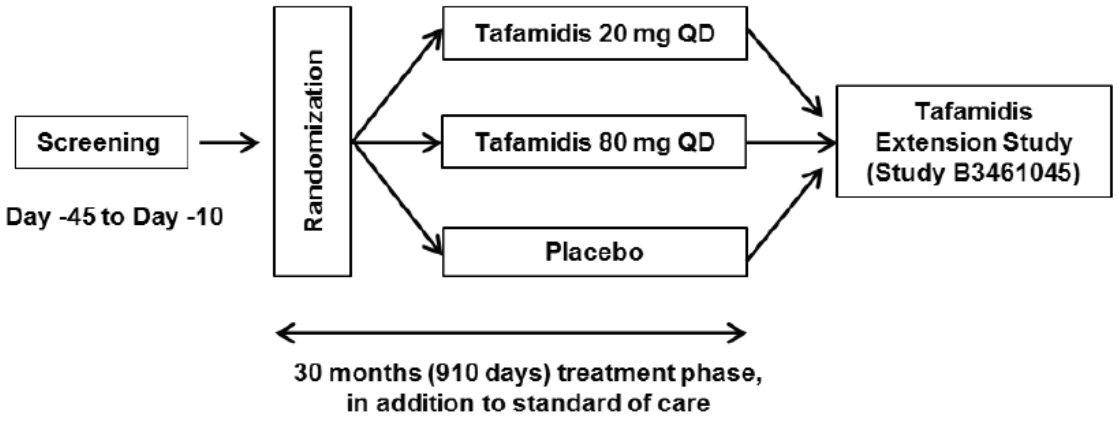



Abbildung 3: Studiendesign der ATTR-ACT
QD: Einmal täglich
Quelle: Clinical Study Protocol der ATTR-ACT (90)

Um die in dieser Nutzenbewertung gestellten Fragen (siehe Abschnitt 4.2.1) beantworten zu können, ist ausschließlich der Vergleich Tafamidis 80 mg gegenüber Placebo relevant. Daher wurde auf die Darstellung des Tafamidis 20 mg-Behandlungsarms im Dossier verzichtet. Wenn im Folgenden also von Tafamidis gesprochen wird, ist immer der Tafamidis 80 mg-Arm gemeint.

**Patientencharakteristika der Studie ATTR-ACT**

In der Studie ATTR-ACT war der MW des Alters der Patienten im Tafamidis-Arm 75,2 Jahre, im Vergleichsarm 74,1 Jahre. Das Alter der Patienten ist somit in beiden Studienarmen vergleichbar. Der Anteil an Frauen lag bei 10,2 % im Tafamidis-Arm und bei 11,3 % im Vergleichsarm. Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) lag zwischen 26,32 kg/m² (Tafamidis-Arm) und 26,33 kg/m² (Vergleichsarm). Der Anteil der Raucher lag sowohl im Tafamidis-Arm als auch im Vergleichsarm bei 4,0 %, wobei 40,9 % bzw. 35,0 % ehemalige Raucher waren. Die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie war kaukasisch (77,3 % im Tafamidis-Arm und 82,5 % im Vergleichsarm) und stammte aus Europa (31,8 % im Tafamidis-Arm und 35,6 % im Vergleichsarm) oder Nordamerika (61,9 % im Tafamidis-Arm und 61,0 % im Vergleichsarm).

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer (seit Diagnose) war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (0,93-1,23 Jahre). Der Anteil der Patienten mit einem NYHA-Schweregrad I lag im Tafamidis-Arm bei 9,1 % und im Vergleichsarm bei 7,3 %, der Anteil der Patienten im NYHA-Stadium II war mit 59,7 % im Tafamidis-Arm bzw. 57,1 % im Vergleichsarm am größtem, der Anteil der Patienten im NYHA-Stadium III war 31,3 % bzw. 35,6 %. Hinsichtlich des TTR-Genotyps lag der Anteil der Patienten mit Wildtyp-TTR bei 76,1 % bzw. 75,7 % und mit mutiertem TTR bei 23,9 % bzw. 24,3 %. Der Anteil der Patienten, die die Studien abbrachen, war im Placebo-Arm höher als im Tafamidis-Arm (21,6 % im Tafamidis-Arm und 30,5 % im Placebo-Arm). Der häufigste Abbruchgrund war, dass die Patienten nicht weiter bereit waren, an der Studie teilzunehmen (9,7 % im Tafamidis-Arm und 20,9 % im Placebo-Arm).

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen sowohl bezüglich der demografischen Charakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale vergleichbar. Allerdings unterschied sich die Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-13), da Patienten in der Tafamidis-Gruppe im Mittel um 1,8 Monate länger unter Behandlung waren als Patienten in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-13: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT, [Safety Analysis Set])

| **Studie**<br>**ATTR-ACT** | **Tafamidis**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| **Behandlungsdauer (Monate)** | | |
| MW (SD) | 23,79 (9,59) | 21,99 (9,66) |
| Median (Min-Max) | 29,82 (0,3-30,6) | 27,93 (0,5-30,6) |
| MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung | | |

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Übereinstimmend steht gemäß deutscher und internationaler Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung der TTR-Amyloidose nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnis im Falle einer Diagnose der tödlich verlaufenden ATTR-CM vor allem die symptomatische Standardversorgung der Herzinsuffizienz als nicht kausale Therapieoption zur Verfügung (91-93). Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass eine äquivalente Versorgung der Patienten innerhalb der Zentren vorlag. Die Patientencharakteristika der Studienpopulationen wurden mit den Daten der retrospektiven Kohortenstudie „ATTR-CM in Deutschland“ auf Grundlage der InGef (Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin)-Datenbank verglichen, die zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation herangezogen wurde (siehe Modul 3A Abschnitt 3.2.3 des vorliegenden Dossiers). Dabei handelt es sich um Daten aus dem deutschen Versorgungskontext, da die Datenbank Versorgungsansprüche von ca. 7,2 Millionen Versicherten in über 70 Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) in Deutschland umfasst. Das Alter der Patienten war in der Studie ATTR-ACT mit durchschnittlich 75,2 Jahren im Tafamidis-Arm und 74,1 Jahren im Vergleichsarm vergleichbar mit den Daten der Kohortenstudie, in der das durchschnittliche Alter bei 72,0 Jahren lag. Damit befanden sich sowohl in der Studie ATTR-ACT als auch in der Kohortenstudie der überwiegende Anteil der Patienten in der Alterskategorie ≥ 75 Jahre. Der Anteil an Frauen ist in den beiden Studien ebenso vergleichbar (10,2 % im Tafamidis-Arm, 11,3 % im Vergleichsarm und 22,2 % in der Kohortenstudie).

Die Resultate der Studie ATTR-ACT lassen sich somit insgesamt sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| ATTR-ACT | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten erfolgte randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis von 2: 1: 2 in einen der drei Behandlungsarme Placebo: Tafamidis 20 mg: Tafamidis 80 mg. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, jeweils stratifiziert nach Krankheitsschwere basierend auf der NYHA-Klassifikation und dem TTR-Genotyp. Die Stratifizierung wurde implementiert, um eine balancierte Zuteilung der Behandlung innerhalb der beiden Stratifizierungsvariablen zu gewährleisten. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interaktives Voice Response System (IVRS).

Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-12). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie ATTR-ACT deshalb als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Gesamt-mortalität** | **Kardio-vaskuläre Hospi-talisierung** | **Sympto-matik (6MWT)** | **Gesund-heits-zustand (EQ-5D VAS)** | **Gesundheits-bezogene Lebens-qualität (KCCQ)** | **Uner-wünschte Ereignisse** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| Zusätzlich werden supportiv folgende Endpunkte eingeschlossen:<br>- Gesamthospitalisierung<br>- PGA<br>- TTR-Stabilisierung<br>- Veränderung der NYHA-Klasse<br>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5-Dimensions-Fragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New-York-Heart-Association; PGA: Patient Global Assessment; TTR: Transthyretin | | | | | | |

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **Gesamtmortalität**<br>Definition:<br>Die Gesamtmortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, wurden als Todesfall gezählt. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert.<br><br>Datenanalyse:<br>*Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population:*<br>Die Zeit bis zum Tod wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion der Gesamtmortalität zugunsten von Tafamidis an. Die mediane Gesamtmortalität wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.<br>*Sensitivitätsanalysen anhand der ITT-Population:*<br>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich durchgeführt:<br>- Gesamtmortalität (ausschließlich Todesfälle sind Ereignisse): Patienten, die aufgrund einer Transplantation (z. B. einer Herztransplantation und einer Herz- und Lebertransplantation) oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, gehen nicht als Todesfall („Ereignis“) in die Analyse ein, sondern wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | **Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung (supportiver Endpunkt)**<br>Definition primärer Endpunkt:<br>Der primäre Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt basierend auf der Gesamtmortalität und der Anzahl der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen (Definition: siehe 4.3.1.3.1.2).<br><br>Datenanalyse:<br>Die Nullhypothese für die primäre Analyse besteht darin, dass sich weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung zwischen einer Tafamidis-Behandlung und einer Placebo-Behandlung unterscheidet. Getestet wurde die Hypothese basierend auf dem Finkelstein-Schönfeld-Test (94) anhand der ITT-Population. Dieser basiert auf dem Prinzip, dass jeder Patient mit jedem anderen Patienten innerhalb jedes Stratums paarweise verglichen wird. Die Methode erkennt dabei die höhere Wichtigkeit des Endpunktes Mortalität. Der Test wurde stratifiziert nach den Faktoren NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp durchgeführt.<br><br>**Kardiovaskuläre Mortalität**<br>Definition:<br>Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei umfassten kardiovaskuläre Ereignisse Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse. Patienten, die aufgrund einer Transplantation (z. B. einer Herztransplantation und einer Herz- und Lebertransplantation) oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, wurden als Todesfall gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen (nicht kardiovaskulär bedingt) starben, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden dabei zum Zeitpunkt, an dem diese zuletzt lebend beobachtet wurden, zensiert. Ob ein Ereignis kardiovaskulär bedingt war, wurde von einem unabhängigen EAC beurteilt. Waren bei einem Ereignis ungenügende Information verfügbar, wurde dieses Ereignis auf „unbestimmt“ gesetzt. Diese Ereignisse wurden ebenfalls in die Analyse eingeschlossen.<br><br>Datenanalyse:<br>*Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population:*<br>Die statistische Analyse wurde analog zur maßgeblichen Analyse der Gesamtmortalität vorgenommen. |
| EAC: Klinisches Endpunktbewertungskomitee; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; NYHA: New-York-Heart-Association; TTR: Transthyretin | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch mindestens eine Erhebung eines Wirksamkeitsendpunktes (z. B. Hospitalisierung nach Studienbeginn oder Zeitpunkt des Todes) nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Gesamtmortalität gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-18: Beobachtungsdauer (Mortalität) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **ITT-Population** | **Tafamidis N = 176** | **Placebo N = 177** |
|---|---|---|
| **Beobachtungsdauer (Monate)** | | |
| MW (SD) | 25,60 (8,08) | 24,75 (7,93) |
| Median (Min-Max) | 29,86 (1,12-32,13) | 29,67 (0,49-31,41) |
| ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung | | |

Tabelle 4-19: Ergebnisse 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 abbrachen, werden als Todesfall gezählt) | | | | | |
| ITT-Population | 54/176 (30,7) | NA [NA; NA] | 76/177 (42,9) | NA [29,67; NA] | 0,69 [0,49; 0,98]; 0,0378 |
| ***Sensitivitätsanalyse*** | | | | | |
| Gesamtmortalität (ausschließlich Todesfälle sind Ereignisse) | | | | | |
| ITT-Population | 46/176 (26,1) | NA [NA; NA] | 72/177 (40,7) | NA [30,13; NA] | 0,63 [0,43; 0,91]; 0,0133 |
| Quellen: Tab. 14.P2.2.1.2, Tab. 14.P2.2.1.3 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>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.<br>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; TTR: Transthyretin | | | | | |

Der Anteil der Todesfälle war über die gesamte Studiendauer im Tafamidis-Arm geringer als im Placebo-Arm (30,7 % gegenüber 42,9 %). Das 25 %-Quartil betrug im Tafamidis-Arm 24,8 Monate im Vergleich zu 20,9 Monate im Placebo-Arm. Die mediane Überlebenszeit wurde bis zum Ende der Studie noch in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Für die

Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,98]; p = 0,0378). Für diese Analyse wurden Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, als Todesfall gezählt.

Die Sensitivitätsanalyse (ausschließlich Todesfälle sind Ereignisse) bezüglich der Gesamtmortalität, bei der Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studie abbrachen, zu diesem Zeitpunkt zensiert wurden, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,91]; p = 0,0133). Im Tafamidis-Arm verstarben 26,1 % der Patienten, im Placebo-Arm waren es 40,7 % der Patienten.

Im Durchschnitt müssten in einem Zeitraum von 30 Monaten 9 Patienten mit Tafamidis anstelle von Placebo behandelt werden, damit ein weiterer Patient nicht verstirbt oder keine Transplantation bzw. keine mechanischen Kreislaufunterstützung durchgeführt werden muss (NNT [95 %-KI]: 9 [5; 44]).

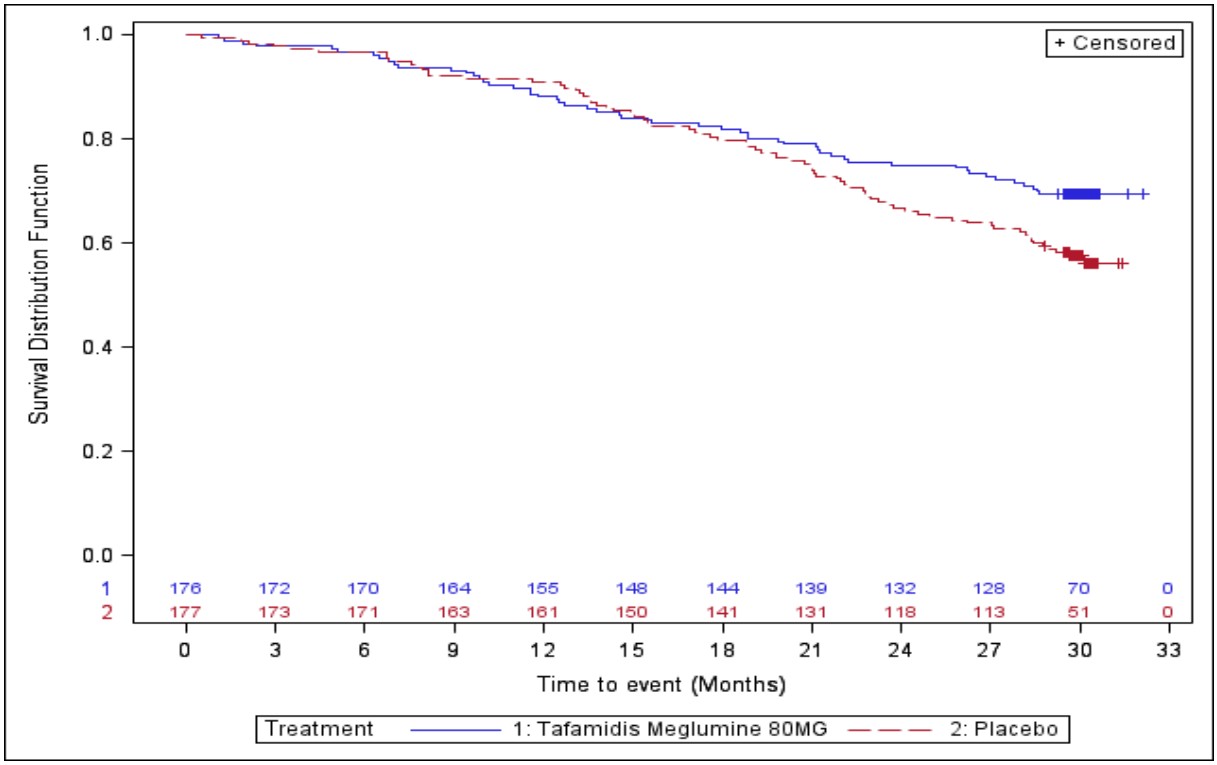



Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

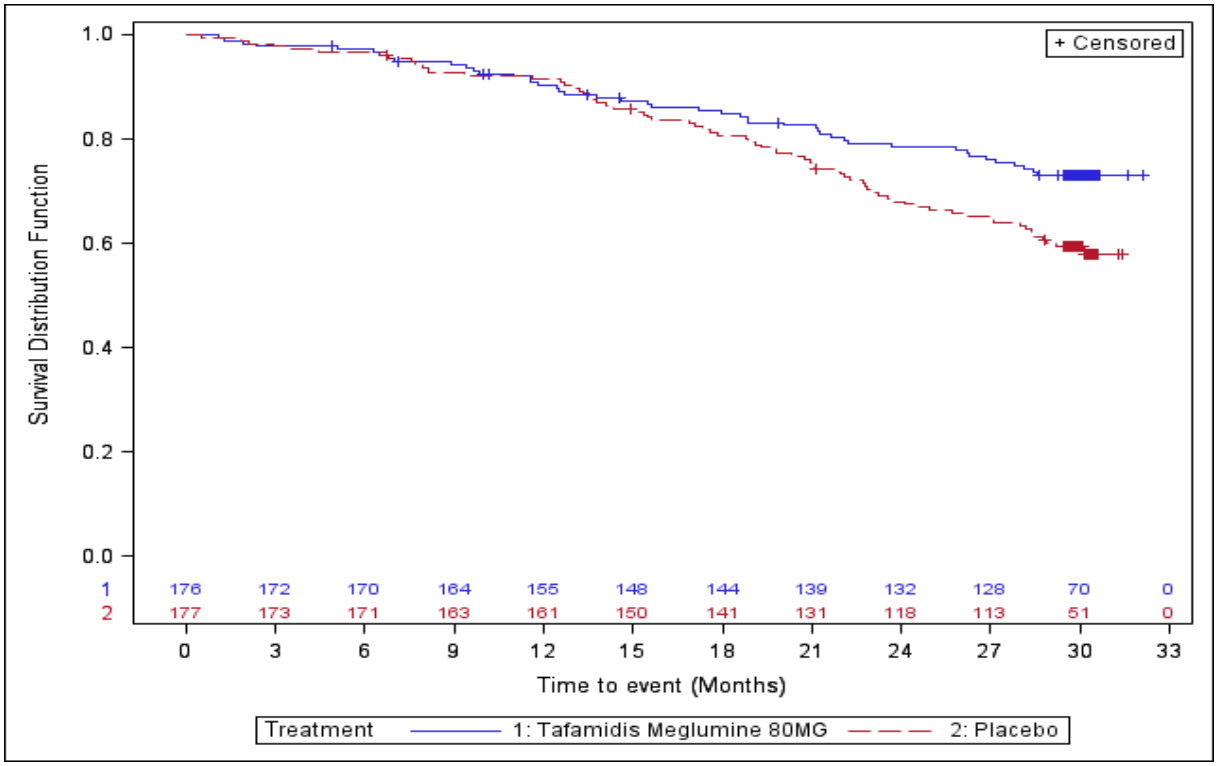



Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse: ausschließlich Todesfälle sind Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-20) zeigt die Analyse für die kardiovaskuläre Mortalität.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für kardiovaskuläre Mortalität 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*** | | | | | |
| **Kardiovaskuläre Mortalität** | | | | | |
| ITT-Population | 45/176 (25,6) | NA [NA; NA] | 63/177 (35,6) | NA [NA; NA] | 0,69 [0,47; 1,01]; 0,0579 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.1.1 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

Der Anteil der Patienten, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses während der Studie verstarben, war im Tafamidis-Arm geringer als im Placebo-Arm (25,6 % gegenüber 35,6 %). Es zeigte sich jedoch bezüglich der kardiovaskulären Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied.

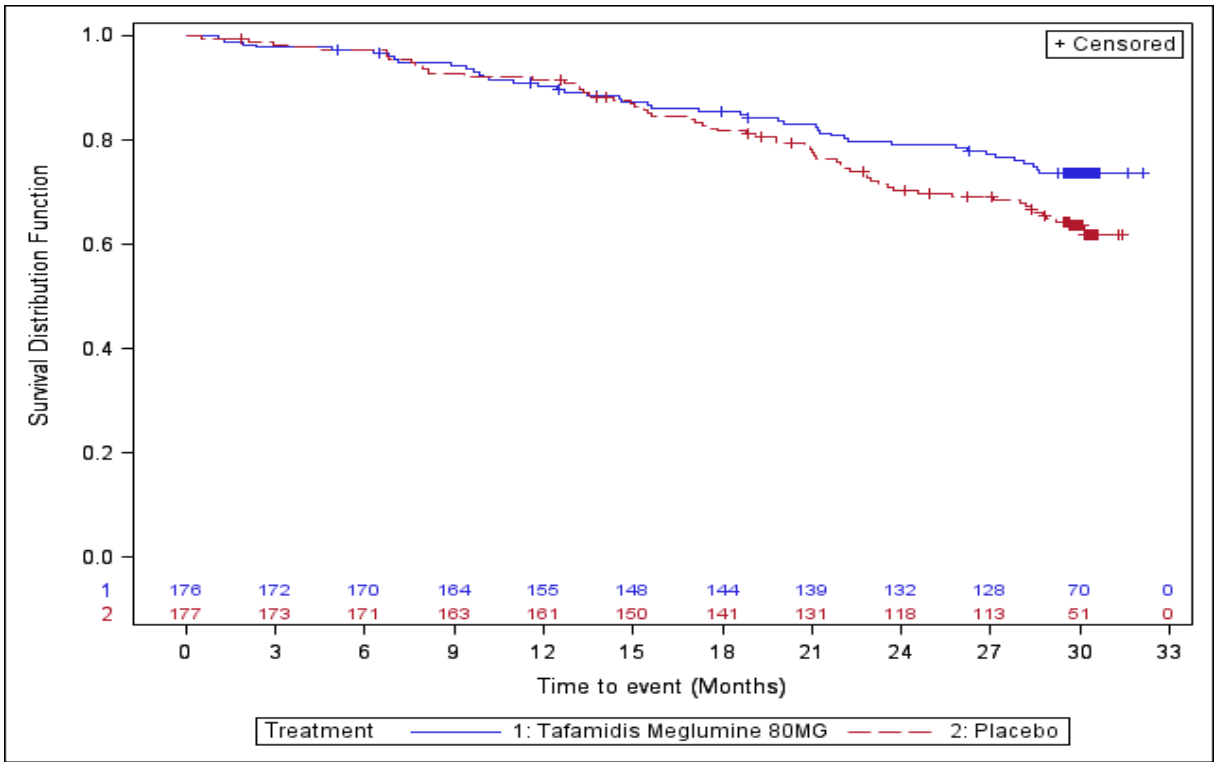



Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-21) zeigt den supportiven Endpunkt Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung. Hierfür wurde der primäre Endpunkt der Studie ATTR-ACT untersucht.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den primären Endpunkt (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | | **Placebo** | | | **Tafamidis vs. Placebo p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%) lebend** | **Rate an kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient** | **Rate an kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient und pro Jahr** | **n/N (%) lebend** | **Rate an kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient** | **Rate an kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient und pro Jahr** | |
| **Gemeinsame Analyse der Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskulärer Hospitalisierungen** | | | | | | | |
| ITT-Population | 122/176 (69,3) | 1,04 | 1,01 | 101/177 (57,1) | 1,31 | 0,88 | 0,0030 |

Quellen: Tab. 14.2.1.2 in dem klinischen Studienbericht für die Studie ATTR-ACT (29)
a: p-Wert mittels des Finkelstein-Schönfeld-Tests
ITT: Intention-to-treat

Im Tafamidis-Arm lag der Anteil der Patienten, die zum Studienende, d. h. nach 30 Monaten, noch am Leben waren, bei 69,3 % und die Rate an Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen lag bei 1,04 pro Patient und bei 1,01 pro Patient pro Jahr. Im Placebo-Arm lag der Anteil der Patienten, die am Ende der Studie noch am Leben waren, bei 57,1 % und die Rate an kardiovaskulären Hospitalisierungen lag bei 1,31 pro Patient und bei 0,88 pro Patient pro Jahr. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant (p-Wert des Finkelstein-Schönfeld-Tests: 0,0030). Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus. Dies bestätigte die Robustheit des Ergebnisses des primären Endpunkts, da die Dauer des Krankenhausaufenthalts unter der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo verkürzt war.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Kardiovaskuläre Hospitalisierung – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-22: Operationalisierung von kardiovaskuläre Hospitalisierung

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **Kardiovaskuläre Hospitalisierung**<br>Definition:<br>Die kardiovaskuläre Hospitalisierung wurde anhand der Häufigkeit der Hospitalisierungen aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse) erfasst. Bei jeder Visite wurde dokumentiert, ob der Patient hospitalisiert wurde (inklusive Grund für diese Hospitalisierung). Dabei zählte es als eine Hospitalisierung, falls Patienten ungeplant für mindestens 24 Stunden im Krankenhaus bleiben mussten. Eine Hospitalisierung beinhaltete nicht die Aufnahme in die folgenden Bereiche:<br>- Rehabilitation<br>- Hospiz<br>- Kurzzeitpflege<br>- Qualifizierte Pflegeeinrichtungen<br>- Pflegeheime<br>- Aufnahmen in die Notaufnahme (weniger als 24 Stunden)<br>- Ambulante Operationen<br>Die kardiovaskuläre Hospitalisierung wurde von einem unabhängigen EAC untersucht. Dabei wurde sowohl die Hospitalisierung als auch das kardiovaskulär-bedingte Ereignis überprüft. Waren bei einem Ereignis ungenügende Information verfügbar, wurde dieses Ereignis auf „unbestimmt“ gesetzt und ebenfalls als kardiovaskulär-bedingtes Ereignis eingestuft.<br><br>Datenanalyse:<br>*Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population:*<br>Die kardiovaskulären Hospitalisierungen wurden anhand der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung, der durchschnittlichen Hospitalisierung pro Patient sowie der jährlichen durchschnittlichen Hospitalisierungen pro Patient während der 30-monatigen Studiendauer untersucht. Der Behandlungsunterschied wurde mittels Poisson-Modell adjustiert für die Beobachtungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen sowie der Interaktion der Stratifizierungsvariablen und Behandlung als Kovariablen analysiert. Ein Risikoverhältnis (Rate Ratio) kleiner als 1 zeigt eine Reduktion der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung zugunsten von Tafamidis an. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.<br>*Sensitivitätsanalysen:*<br>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich anhand der ITT-Population durchgeführt:<br>- Ereignisse, die vom EAC auf „unbestimmt“ gesetzt wurden, werden ausgeschlossen<br>- Fehlende Daten wurden mittels MI imputiert.<br><br>**Gesamthospitalisierung (supportiver Endpunkt)**<br>In diesem Abschnitt wird zusätzlich der supportive Endpunkt Gesamthospitalisierungen betrachtet. Die Analyse wurde analog zur maßgeblichen Analyse für kardiovaskuläre Hospitalisierung durchgeführt. |
| EAC: Klinisches Endpunktbewertungskomitee; ITT: Intention-to-treat; MI: Multiple Imputation | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch einen entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-24: Ergebnisse zu kardiovaskuläre Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Behandlungseffekt Tafamidis vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit mindes-tens einer Hospitali-sierung (%)** | **Jährliche Rate[a] MW (SD)** | **Rate [95 %-KI][b]** | **N** | **Patienten mit mindes-tens einer Hospitali-sierung (%)** | **Jährliche Rate[a] MW (SD)** | **Rate [95 %-KI][b]** | **Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert[b]** |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | | | | | |
| **Kardiovaskuläre Hospitalisierung** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 176 | 96 (54,5) | 1,01 (2,36) | 0,49 [0,42; 0,57] | 177 | 107 (60,5) | 0,88 (1,20) | 0,70 [0,62; 0,80] | 0,70 [0,57; 0,85]; 0,0005 |
| ***Sensitivitätsanalysen*** | | | | | | | | | |
| Kardiovaskuläre Hospitalisierung (ohne „unbestimmte“ Ereignisse) | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 176 | 96 (54,5) | 1,00 (2,36) | 0,49 [0,42; 0,57] | 177 | 107 (60,5) | 0,88 (1,20) | 0,70 [0,62; 0,80] | 0,69 [0,57; 0,85]; 0,0004 |
| Kardiovaskuläre Hospitalisierung (MI) | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 176 | 102 (58,0) | 0,92 (2,29) | 0,47 [0,47; 0,47] | 177 | 122 (68,9) | 0,83 (1,17) | 0,65 [0,65; 0,65] | 0,72 [0,72; 0,72]; < 0,0001 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.3.2, Tab. 14.P2.2.3.3 und Tab. 14.P2.2.3.4 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

a: Die jährliche Rate wurde berechnet als (Anzahl der kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient)/ (Patientenjahre unter Beobachtung).

b: Die Rate mit dem zugehörigem 95 %-KI sowie das Ratenverhältnis wurden mithilfe einer Poissonregression adjustiert nach der Behandlungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen, die Interaktion Behandlung*TTR-Genotyp, die Interaktion Behandlung*NYHA-Klassifikation als Kovariablen analysiert.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; NYHA: New-York-Heart-Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulären Hospitalisierung war im Tafamidis-Arm geringer als im Placebo-Arm (54,5 % gegenüber 60,5 %). Für die Rate an kardiovaskulärer Hospitalisierung (0,49 gegenüber 0,70) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,70 [0,57; 0,85]; p = 0,0005).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der maßgeblichen Analyse. So war die Rate der Hospitalisierungen, bei denen „unbestimmte“ Ereignisse herausgerechnet wurden, im Tafamidis-Arm ebenfalls statistisch signifikant geringer als im Placebo-Arm (0,49 gegenüber 0,70; Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,69 [0,57; 0,85]; p = 0,0004). Auch die Sensitivitätsanalyse mittels der MI-Methode konnte die Robustheit des Ergebnisses bestätigen (0,47 gegenüber 0,65; Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,72 [0,72; 0,72], p < 0,0001).

Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus. Dies bestätigte die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse, da die Dauer des Krankenhausaufenthalts unter der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo verkürzt war.

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-25) zeigt den supportiven Endpunkt Gesamthospitalisierung.

Tabelle 4-25: Ergebnisse zu Gesamthospitalisierung (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Behandlungseffekt Tafamidis vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit min-destens einer Hospi-talisierung (%)** | **Jährliche Rate[a] MW (SD)** | **Rate [95 %-KI][b]** | **N** | **Patienten mit min-destens einer Hospi-talisierung (%)** | **Jährliche Rate[a] MW(SD)** | **Rate [95 %-KI][b]** | **Raten-verhältnis [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Hospitalisierung** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 176 | 125 (71,0) | 1,66 (2,97) | 0,96 [0,86; 1,06] | 177 | 136 (76,8) | 1,58 (2,35) | 1,16 [1,05; 1,29] | 0,82 [0,71; 0,95]; 0,0089 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.3.1 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

a: Die jährliche Rate wurde berechnet als (Anzahl der kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient)/ (Patientenjahre unter Beobachtung).

b: Die Rate mit dem zugehörigem 95 %-KI sowie das Ratenverhältnis wurden mithilfe einer Possionregression adjustiert nach der Behandlungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen, die Interaktion Behandlung*TTR-Genotyp, die Interaktion Behandlung*NYHA-Klassifikation als Kovariablen analysiert.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NYHA: New-York-Heart-Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung war im Tafamidis-Arm geringer als im Placebo-Arm. Für die Rate an Gesamthospitalisierung adjustiert unter anderem nach der Behandlungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (0,96 gegenüber 1,16) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,82 [0,71; 0,95]; p = 0,0089).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.3 Gehstrecke im 6MWT – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gehstrecke im 6MWT

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **Gehstrecke im 6MWT**<br>Definition:<br>Für den 6MWT wurden die Patienten instruiert, innerhalb von 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Dieser wurde während des Screening, zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch durchgeführt.<br><br>Datenanalyse:<br>*Maßgebliche Analysen anhand der ITT-Population:*<br>Die Zeit bis zum ersten Erreichen der Verschlechterung bzw. Verbesserung um 36 m bzw. 45 m wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression mit dem Baseline-Wert des 6MWT, Behandlung und Stratifizierungsvariable TTR-Genotyp als Kovariablen analysiert (HR). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Zensierung erfolgte bei der letzten verfügbaren Messung.<br>***Supportive Analyse anhand der ITT-Population:***<br>Mittlere Veränderung der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Monat 30. Die statistische Analyse erfolgte anhand der ITT-Population mittels MMRM mit Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp als Kovariablen. |
| 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; TTR: Transthyretin | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gehstrecke im 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch einen entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Anzahl der Patienten, die den 6MWT zu den einzelnen Zeitpunkten absolvierten, und damit die Rücklaufquote des Gehtests lag zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-28). Die mediane Beobachtungdauer war 29,67 Monate im Tafamidis-Arm und 18,30 Monate im Placebo-Arm (Tabelle 4-29), daher wurden TTE-Analysen durchgeführt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-28: Rücklaufquote für die Gehstrecke im 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Zeitpunkt** | **Tafamidis**<br><br>**Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)** | **Placebo**<br><br>**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) |
| **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) |

Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer (6MWT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **ITT-Population** | **Tafamidis**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| **Beobachtungsdauer (Monate)** | | |
| MW (SD) | 22,02 (10,86) | 18,93 (11,12) |
| Median (Min-Max) | 29,67 (0,03-32,13) | 18,30 (0,03-30,62) |

| **ITT-Population** | **Tafamidis**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung | | |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m im 6MWT** | | | | | |
| ITT-Population | 99/176 (56,3) | 17,81 [12,09; 23,95] | 118/177 (66,7) | 12,09 [8,25; 17,68] | 0,57 [0,43; 0,74]; < 0,0001 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m im 6MWT** | | | | | |
| ITT-Population | 88/176 (50,0) | 19,91 [17,87; 29,93] | 113/177 (63,8) | 12,25 [11,99; 17,77] | 0,52 [0,39; 0,69]; < 0,0001 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.4.2 und Tab. 14.P2.2.4.4 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; TTR: Transthyretin

Die Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung zeigten erst nach 17,81 Monaten eine Verschlechterung um ≥ 36 m im 6MWT, während die Patienten im Placebo-Arm bereits schon nach 12,09 Monaten diese Verschlechterung zeigten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,74]; p < 0,0001).

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m im 6MWT zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,39; 0,69]; p < 0,0001).

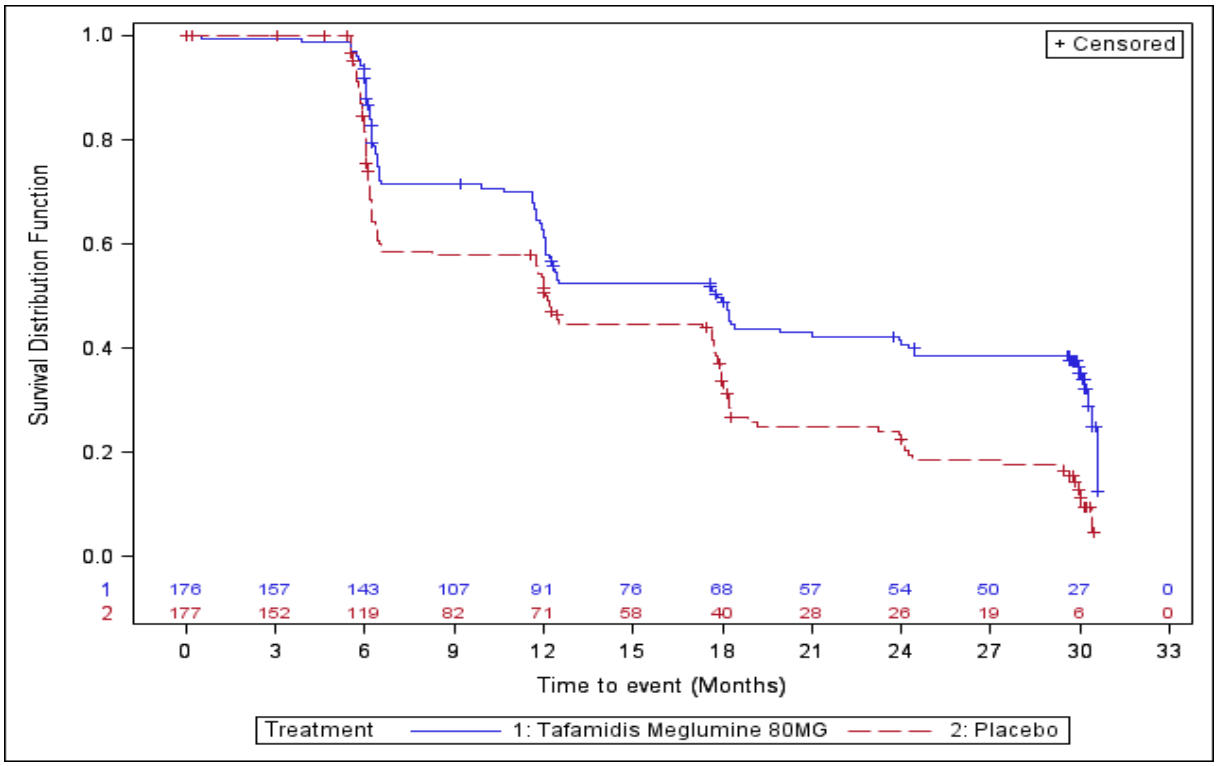



Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

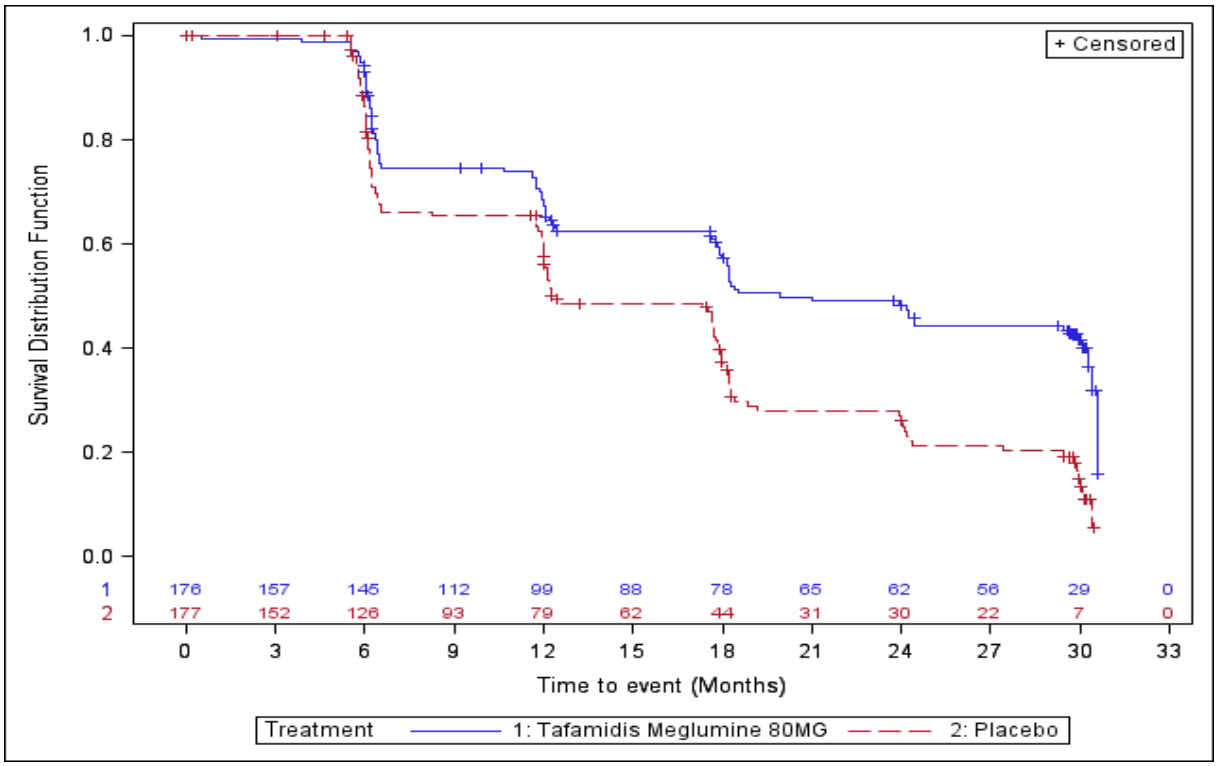



Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m im 6MWT** | | | | | |
| ITT-Population | 49/176 (27,8) | 30,62 [30,62; NA] | 32/177 (18,1) | NA [NA; NA] | 1,35 [0,86; 2,12]; 0,1849 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m im 6MWT** | | | | | |
| ITT-Population | 45/176 (25,6) | 30,62 [30,62; NA] | 25/177 (14,1) | NA [NA; NA] | 1,58 [0,97; 2,58]; 0,0684 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| Quellen: Tab. 14.P2.2.4.1 und Tab. 14.P2.2.4.3 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach dem Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp analysiert.<br>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; TTR: Transthyretin | | | | | |

Nach 30,62 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung eine Verbesserung um ≥ 36 m, während die mediane Zeit bei den Patienten im Placebo-Arm bis zum Ende der Studie nicht erreicht worden ist. Es zeigte sich aber für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m im 6MWT kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m im 6MWT zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Zeit bis zum Erreichen dieser Verbesserung lag im Tafamidis-Arm bei 30,62 Monaten, während die Verbesserung im Placebo-Arm noch nicht erreicht war.

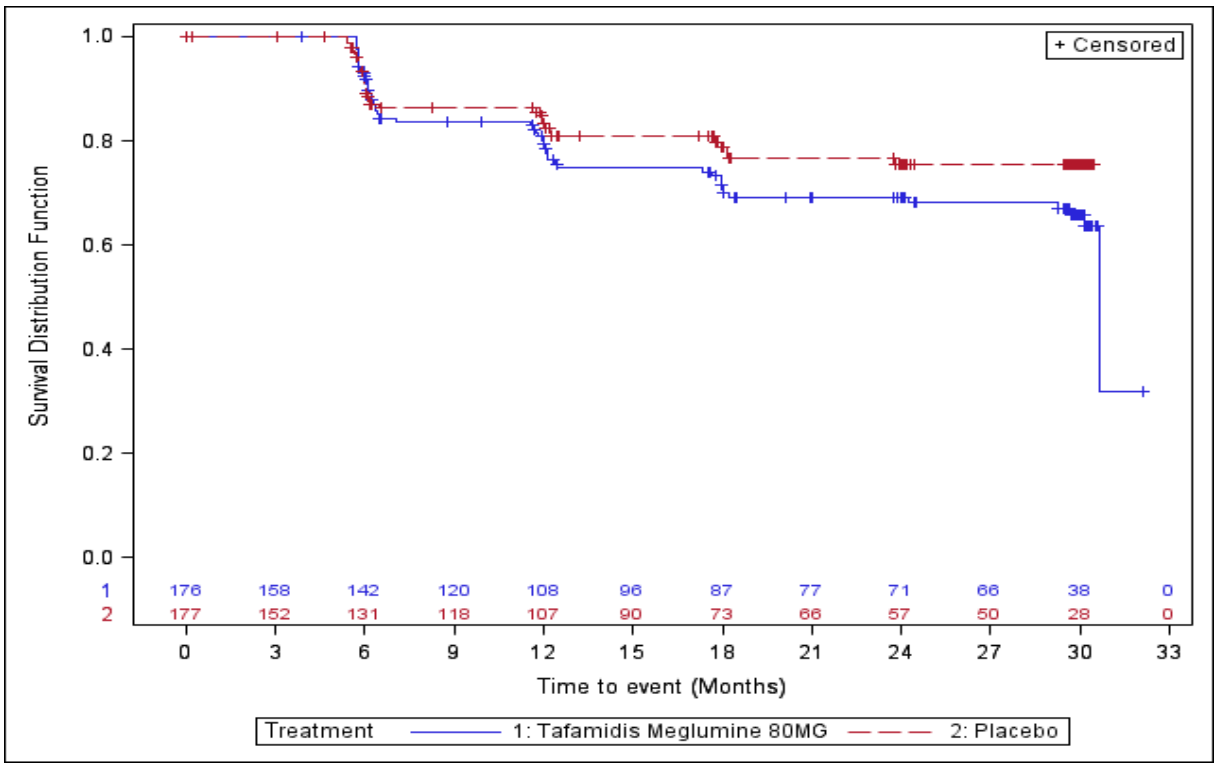



Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

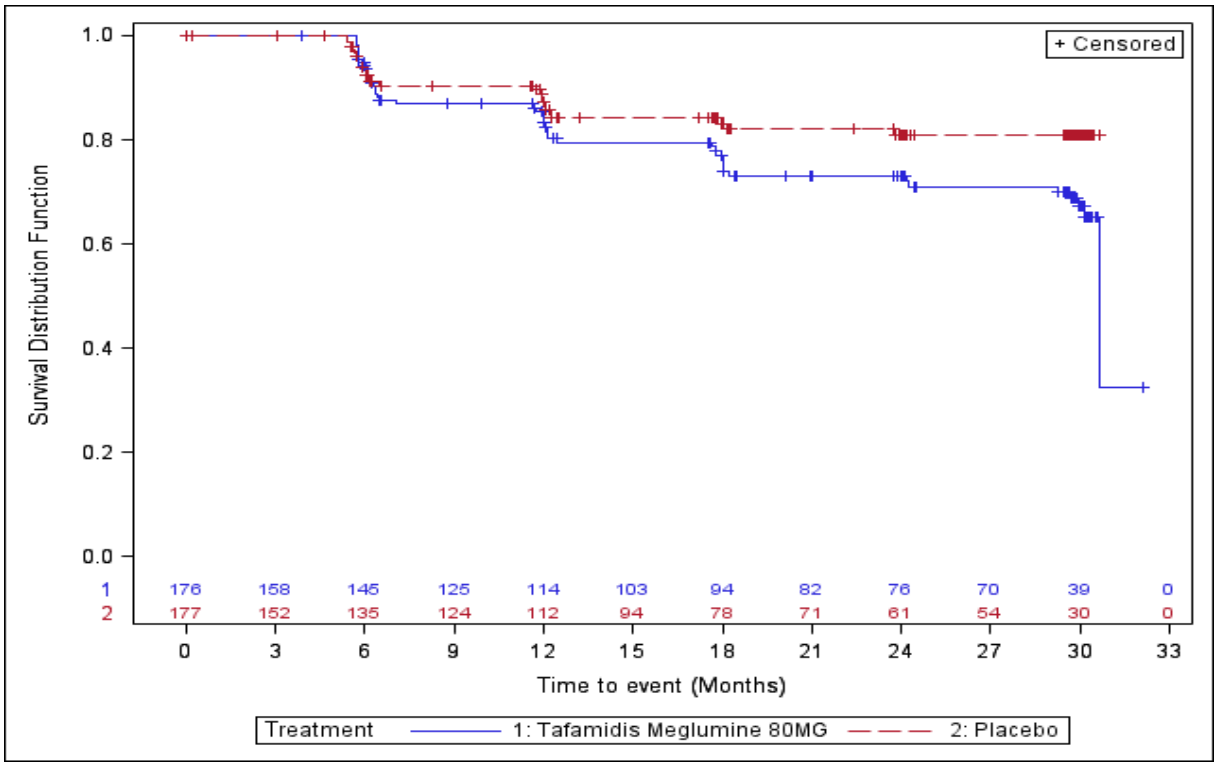



Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m im 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-32) zeigt eine supportive Analyse, die die mittlere Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 30 zeigt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Tafamidis vs. Placebo MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | |
| **Mittlere Veränderung im 6MWT** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 158 | 344,78 (120,28) | 364,73 (126,08) | -54,77 (7,46) | 152 | 353,26 (125,98) | 333,76 (117,45) | -130,54 (9,80) | 75,77 [55,99; 95,55]; < 0,0001 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.4.5 und Tab.14.P2 2.4.6 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE Standardfehler; TTR: Transthyretin

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des 6MWT von Baseline zu Monat 30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo (MWD [95 %-KI]: 75,77 m [55,99; 95,55]; p < 0,0001).

Um einen zeitlichen Überblick über die Veränderung des 6MWT zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve (Abbildung 11) dargestellt. Diese zeigt, dass sich die Patienten im Tafamidis-Arm während der Studie nur geringfügig verschlechterten, während man in der Placebo-Gruppe eine größere Verschlechterung sieht.

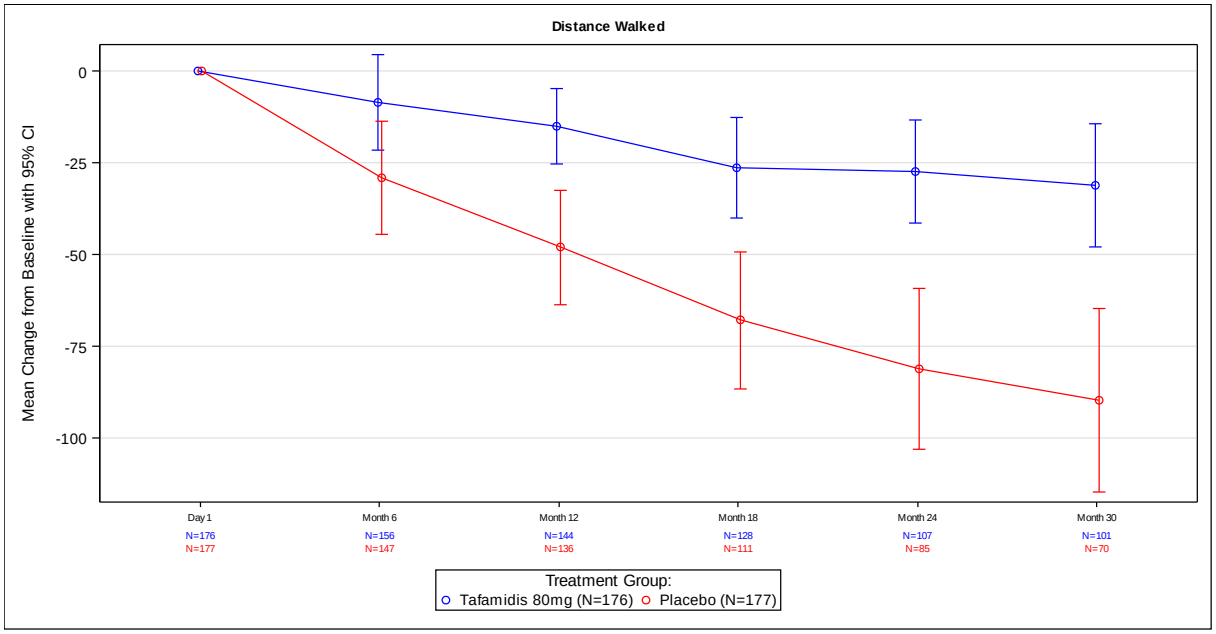



Abbildung 11: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung im 6MWT von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-33: Operationalisierung der EQ-5D VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **EQ-5D VAS**<br>Definition:<br>Auf der EQ-5D VAS sollen die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0-100 (0: schlimmster denkbarer Gesundheitszustand; 100: bester denkbarer Gesundheitszustand) einschätzen. Dieser wurde zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch durchgeführt.<br><br>Datenanalyse:<br>*Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population:*<br>Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Monat 30. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp als Kovariablen. Zur Überprüfung der klinischen Relevanz wurde zusätzlich bei statistisch signifikantem Ergebnis das Hedges' g (SMD) berechnet.<br>*Sensitivitätsanalysen anhand der ITT-Population:*<br>- Fehlende Daten wurden mittels Pattern-Mixture-Modellen imputiert<br>Bei der Pattern-Mixture Analyse wurden die Patienten basierend auf ihrem Drop-out-Status oder ihren sonstigen fehlenden Werten gruppiert. Es werden zwei „Pattern" für die Modelle definiert:<br>Pattern-Mixture-Analyse 1:<br>Alle Patienten, die zum Zeitpunkt Monat 30 einen Wert haben, gegenüber allen Patienten, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 30 haben.<br>Pattern-Mixture-Analyse 2:<br>Alle Patienten, die zum Zeitpunkt Monat 15 oder später einen Wert haben, gegenüber allen Patienten, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 15 oder später haben. |
| EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ITT: Intention-to-treat; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; NYHA: New-York-Heart-Association; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TTR: Transthyretin | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch einen entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Die Rücklaufquote des EQ-5D VAS lagen für beide Behandlungsgruppen zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-35). Ergänzend wurde die Beobachtungsdauer dargestellt (Tabelle 4-36). Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-35: Rücklaufquote für die EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Zeitpunkt** | **Tafamidis**<br><br>**Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)** | **Placebo**<br><br>**Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)** |
|---|---|---|
| **Baseline** | 173/176 (98,3) | 177/177 (100,0) |
| **Monat 6** | 161/166 (97) | 158/165 (95,8) |
| **Monat 12** | 146/150 (97,3) | 145/147 (98,6) |
| **Monat 18** | 132/135 (97,8) | 123/128 (96,1) |
| **Monat 24** | 120/121 (99,2) | 96/104 (92,3) |
| **Monat 30** | 109/113 (96,5) | 84/86 (97,7) |

Tabelle 4-36: Beobachtungsdauer (EQ-5D VAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **ITT-Population** | **Tafamidis**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| **Beobachtungsdauer (Monate)** | | |
| MW (SD) | 22,84 (10,50) | 20,59 (10,61) |
| Median (Min-Max) | 29,73 (0,03-32,13) | 24,11 (0,03-30,59) |
| ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung | | |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Monat 30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Tafamidis vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | | | | | |
| **Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 160 | 68,27 (18,36) | 68,91 (18,22) | -3,43 (1,40) | 160 | 66,48 (17,76) | 58,04 (21,43) | -12,92 (1,62) | 9,49 [6,05; 12,94]; < 0,0001<br>Hedges' g: 0,65 [0,35; 0,94] |
| ***Sensitivitätsanalyse*** | | | | | | | | | |
| Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS (Pattern–Mixture-Modell 1) | | | | | | | | | |
| ITT-Population | - | - | - | -4,71 (1,45) | - | - | - | -13,08 (1,72) | 7,30 [1,24; 13,36]; 0,0182<br>Hedges' g: 0,54 [0,25; 0,84] |
| Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS (Pattern-Mixture-Modell 2) | | | | | | | | | |
| ITT-Population | - | - | - | -8,45 (2,32) | - | - | - | -17,64 (3,28) | 14,37 [4,20; 24,55]; 0,0056<br>Hedges' g: 0,27 [0,04; 0,50] |

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Tafamidis vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]** |

Quellen: Tab. 14.P2.3.1.1 - Tab. 14.P2.3.1.4 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE Standardfehler; TTR: Transthyretin

Nach 30 Monaten zeigte sich im Tafamidis-Arm kaum eine Veränderung des Gesundheitszustandes im EQ-5D VAS (lediglich 3,43 Punkte), während der Gesundheitszustand im EQ-5D VAS bei Patienten im Placebo-Arm sich um 12,92 Punkte verschlechterte. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Tafamidis (MWD [95 %-KI]: 9,49 [6,05; 12,94]; p < 0,0001), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,94]).

Die Sensitivitätsanalysen, die die fehlenden Werte basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzen, bestätigten das Ergebnis der maßgeblichen Analyse, da sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis zeigte (MWD [95 %-KI]: 7,30 [1,24; 13,36]; p = 0,0182 und 14,37 [4,20; 24,55]; p = 0,0056), wobei aber nur die erste Analyse des Pattern-Mixture-Modell 1 einen klinischen relevanten Effekt zeigte (Hedges' g [95 %-KI]: 0,54 [0,25; 0,84]).

Um einen zeitlichen Überblick über die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve (Abbildung 12) dargestellt. Diese zeigt, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten im Tafamidis-Arm während der Studie kaum veränderte, während man in der Placebo-Gruppe eine größere Verschlechterung des Gesundheitszustands sieht.

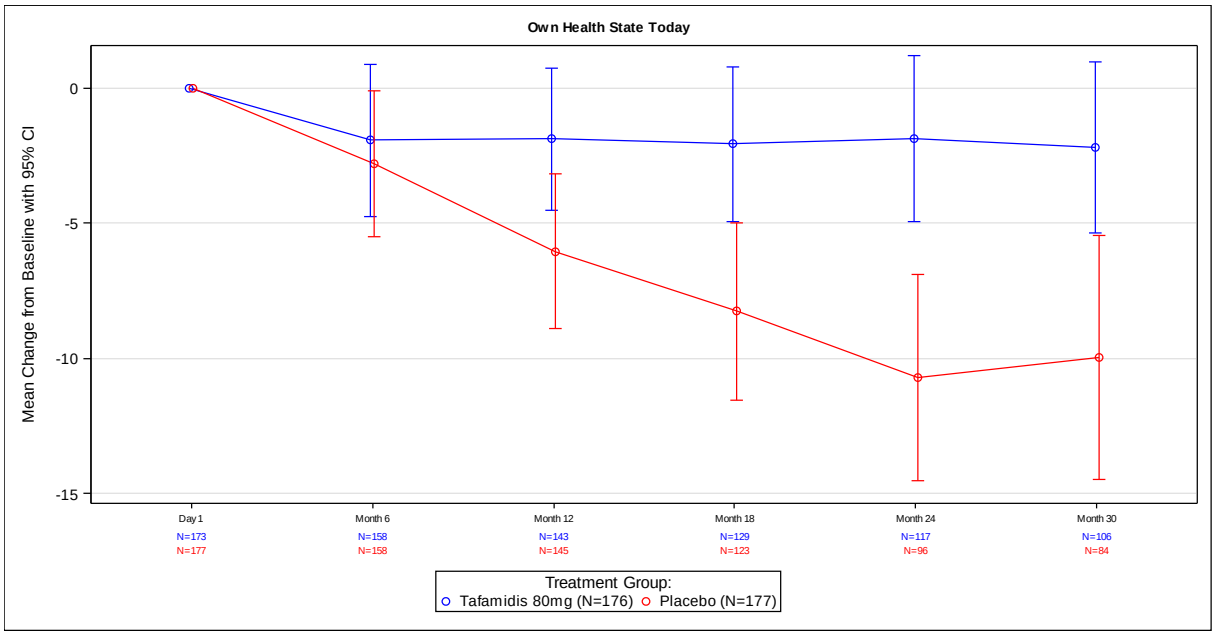



Abbildung 12: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse*

*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand erhoben mittels des PGA (supportiver Endpunkt) – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-38: Operationalisierung des PGA

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **PGA (supportiver Endpunkt)**<br>Definition:<br>Die Erhebung des PGA erfolgte mithilfe einer 7-Punkte-Skala basierend auf der Selbsteinschätzung des Patienten. Diese wurde zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch durchgeführt.<br>Zu Baseline wurde der Patient angehalten seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer 7-stufigen Skala anzugeben von (1) überhaupt nicht krank bis (7) sehr schwer krank. Zu den nachfolgenden Visiten berichtete der Patient die Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Baseline, ebenfalls auf einer 7-stufigen Skala:<br>1: deutlich besser<br>2: viel besser<br>3: wenig besser<br>4: keine Veränderung<br>5: wenig schlechter<br>6: viel schlechter<br>7: deutlich schlechter<br><br>Datenanalyse:<br>Anzahl der Patienten ohne Verschlechterung zu Monat 30 (d. h. Patienten mit der Skalenausprägung 1 bis 4). Der Behandlungsunterschied wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Variablen NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp untersucht. Als Effektmaß wurde das nach den Stratifizierungsvariablen gewichtete OR mit 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden noch das RR und die RD mit 95 %-KI dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels NRI imputiert.<br>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (d. h. Patienten mit einer Skalenausprägung 5 bis 7) wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp) als Kovariablen analysiert (HR). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde mit der Kaplan–Meier-Methode geschätzt. Die Zensierung erfolgte bei der letzten verfügbaren Messung.<br>*Sensitivitätsanalysen:*<br>- Für die Anzahl der Patienten ohne Verschlechterung wurde zusätzlich eine Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte durchgeführt. |
| HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, NRI: Non-Responder-Imputation; NYHA: New-York-Heart-Association; OR: Odds Ratio; PGA: Patient Global Assessment; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TTR: Transthyretin | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das PGA stellt einen supportiven Endpunkt dar, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis zu unterstützen. Daher wird eine Einschätzung des Verzerrungspotentials lediglich aus formalen Gründen vorgenommen.

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch einen entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patienten ohne Verschlechterung in dem PGA zu Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | **Placebo** | **Tafamidis vs. Placebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **n/N (%)** | **OR [95 %-KI] p-Wert[a]** | **RR [95 %-KI] p-Wert[b]** | **RD [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Anteil der Patienten ohne Verschlechterung in dem PGA[c]** (fehlende Werte wurden zu Monat 30 wurden mittels NRI ersetzt) | | | | | |
| ITT-Population | 82/176 (46,6) | 50/177 (28,2) | 2,19 [1,37; 3,50]; 0,0010 | 1,65 [1,24; 2,19] 0,0005 | 0,18 [0,08; 0,28] 0,00032 |
| ***Sensitivitätsanalyse*** | | | | | |
| Anteil der Patienten ohne Verschlechterung in dem PGA[c] (ohne Ersetzung fehlender Werte) | | | | | |
| ITT-Population | 82/109 (75,2) | 50/84 (59,5) | 2,03 [1,06; 3,90]; 0,0334 | 1,26 [1,03; 1,55]; 0,0263 | 0,16 [0,02; 0,29]; 0,0203 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.5.5 und Tab. 14.P2.2.5.6 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

a: Das OR und das 95 %-KI wurden mithilfe eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

b: Das RR und die RD mit dem 95 %-KI und dem p-Wert wurden anhand eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als Kovariable analysiert.

c: Patienten, die im PGA die Ausprägung 1 (deutlich besser) bis 4 (keine Veränderung) angegeben hatten, wurden als Patienten ohne Verschlechterung erfasst.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder-Imputation; NYHA: New-York-Heart-Association; OR: Odds Ratio; PGA: Patient Global Assessment; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TTR: Transthyretin

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 30 Monaten, lag der Anteil an Patienten ohne Verschlechterung in dem PGA (Non-Responder-Imputation, NRI) im Tafamidis-Arm bei 46,6 % und im Placebo-Arm bei 28,2 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant (gewichtetes OR [95 %-KI]: 2,19 [1,37; 3,50]; p-Wert des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests 0,0010). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (OR [95 %-KI]: 2,03 [1,06; 3,90]; p = 0,0334).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des PGA (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung des PGA[b]** | | | | | |
| ITT-Population | 71/176 (40,3) | 30,16 [24,35; 30,46] | 94/177 (53,1) | 18,30 [17,77;24,02] | 0,60 [0,44;0,82]; 0,0014 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.5.2 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

b: Patienten, die im PGA die Ausprägung 5 (wenig schlechter) bis 7 (deutlich schlechter) angegeben hatten, wurden als Patienten mit Verschlechterung erfasst.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New-York-Heart-Association; PGA: Patient Global Assessment; TTR: Transthyretin

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des PGA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; p = 0,0014).

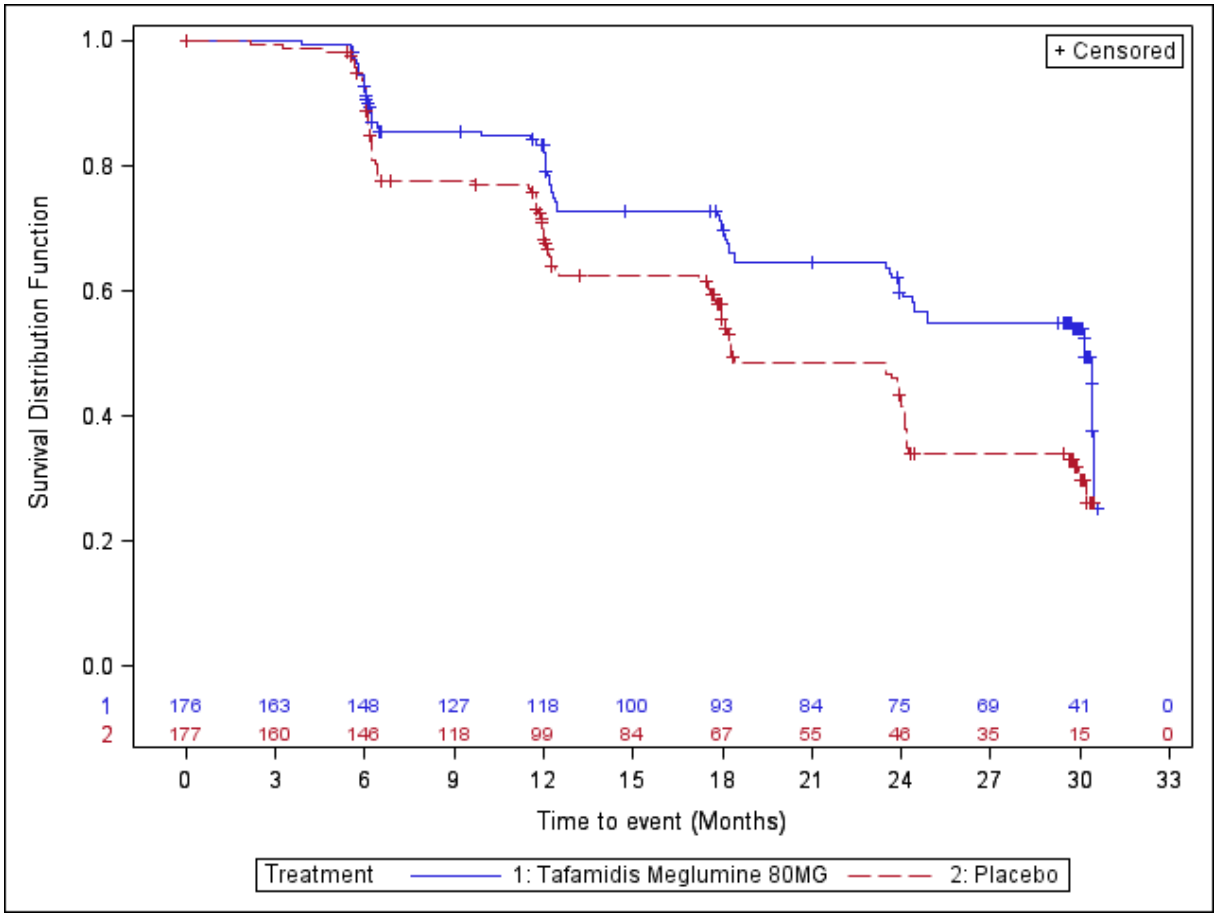



Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des PGA (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.6 TTR-Stabilisierung (supportiver Endpunkt) – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-42: Operationalisierung der TTR-Stabilisierung

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **TTR-Stabilisierung (supportiver Endpunkt)**<br>Definition:<br>Die Untersuchung der TTR-Stabilisierung mittels eines Bluttests erfolgte zu Baseline, zu Monat 1, 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch.<br><br>Datenanalyse:<br>Anzahl der Patienten mit einer TTR-Stabilisierung zu Monat 30. Der Behandlungsunterschied wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Variablen NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp untersucht. Als Effektmaß wurde das nach den Stratifizierungsvariablen gewichtete OR mit 95 %-KI dargestellt. Fehlende Werte wurden gemäß SAP nicht ersetzt. Zusätzlich wurden noch das RR und die RD mit 95 %-KI dargestellt. |
| KI: Konfidenzintervall; NYHA: New-York-Heart-Association; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; TTR: Transthyretin | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TTR-Stabilisierung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die TTR-Stabilisierung stellt einen supportiven Endpunkt dar, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis zu unterstützen. Daher wird eine Einschätzung des Verzerrungspotentials lediglich aus formalen Gründen vorgenommen.

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch einen entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.“

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-44: Ergebnisse für TTR-Stabilisierung zu Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | **Placebo** | **Tafamidis vs. Placebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **n/N (%)** | **OR [95 %-KI] p-Wert[a]** | **RR [95 %-KI] p-Wert[b]** | **RD [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Anteil der Patienten mit einer TTR-Stabilisierung** | | | | | |
| ITT-Population | 93/101 (92,1) | 13/81 (16,0) | 57,27 [21,21; 154,67] < 0,0001 | 5,74 [3,48; 9,48] < 0,0001 | 0,76 [0,66; 0,86] < 0,0001 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.6.1 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

a: Das OR und das 95 %-KI wurden mithilfe eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

b: Das RR und die RD mit dem 95 %-KI und dem p-Wert wurden anhand eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als Kovariable analysiert.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New-York-Heart-Association; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TTR: Transthyretin

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 30 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit einer im Blut nachgewiesenen TTR-Stabilisierung im Tafamidis-Arm bei 92,1 % und im Placebo-Arm bei 16,0 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant (gewichtetes OR [95 %-KI]: 57,27 [21,21; 154,67]; p-Wert des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test < 0,0001).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.7 Veränderung der NYHA-Klasse (supportiver Endpunkt) – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Veränderung der NYHA-Klasse

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **Veränderung der NYHA-Klasse (supportiver Endpunkt)**<br>Definition:<br>Die Erhebung der Patienten in eine NYHA-Klasse erfolgte zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch.<br><br>Datenanalyse:<br>Die Zeit bis zur ersten kardialen Verschlechterung bzw. Verbesserung (jeweils eine Veränderung um eine NYHA-Klasse) wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Behandlung und TTR-Genotyp als Kovariablen analysiert (HR). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Zensierung erfolgte bei der letzten verfügbaren Messung. |
| HR: Hazard Ratio; NYHA: New-York-Heart-Association; TTR: Transthyretin | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der NYHA-Klasse - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Veränderung der NYHA-Klasse stellt einen supportiven Endpunkt dar, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Tafamidis zu unterstützen. Daher wird eine Einschätzung des Verzerrungspotentials lediglich aus formalen Gründen vorgenommen.

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch einen entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse (supportiv)aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse** | | | | | |
| ITT-Population | 61/176 (34,7) | 30,39 [30,13; NA] | 79/177 (44,6) | 23,95 [18,30; 26,74] | 0,56 [0,40; 0,79]; 0,0011 |

Quellen: Tab. 14.P2. 2.2.1 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,40; 0,79]; p = 0,0011).

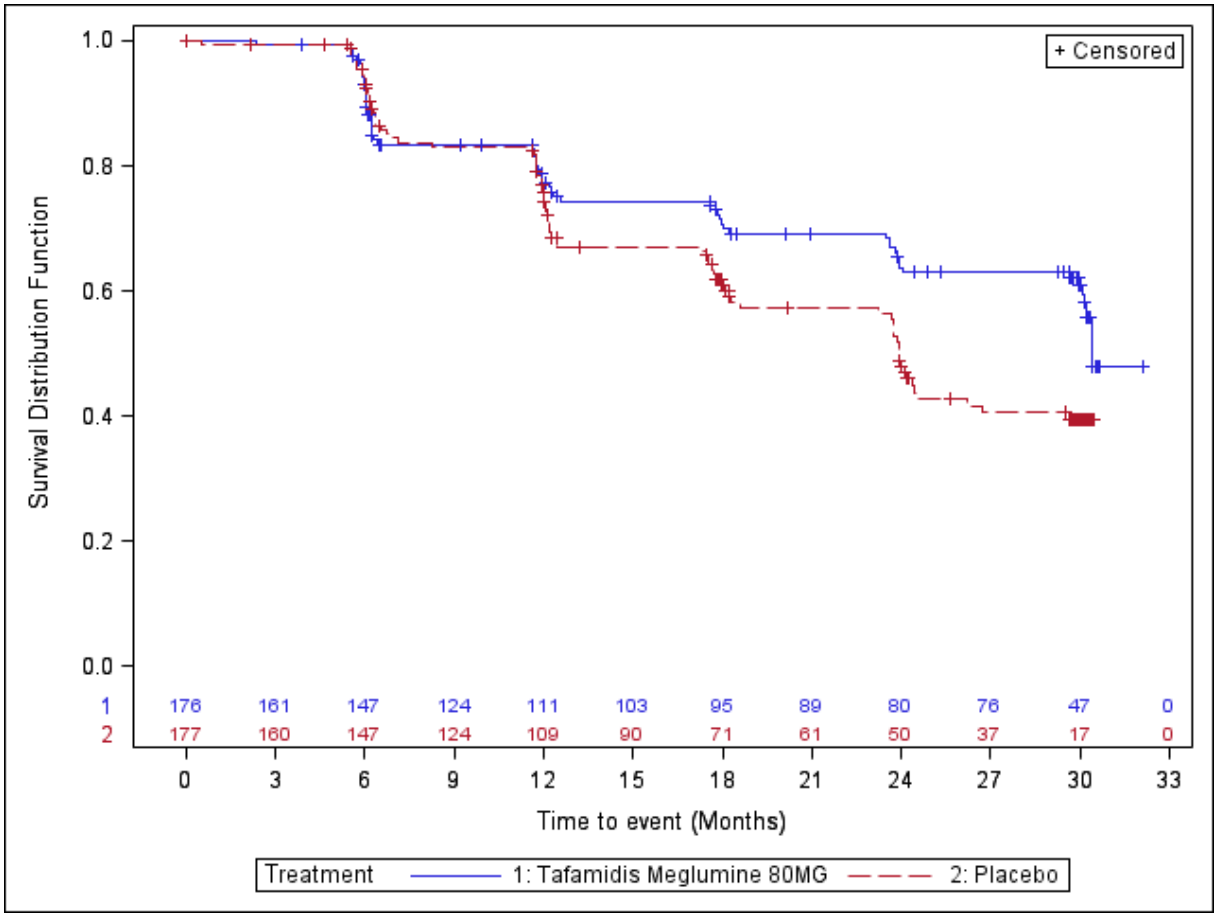



Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um eine NYHA-Klasse (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um eine NYHA-Klasse** | | | | | |
| ITT-Population | 46/176 (26,1) | NA [30,42; NA] | 32/177 (18,1) | NA [NA; NA] | 1,46 [0,93; 2,31]; 0,1028 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.2.2 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

Für die Zeit bis zur Verbesserung um eine NYHA-Klasse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

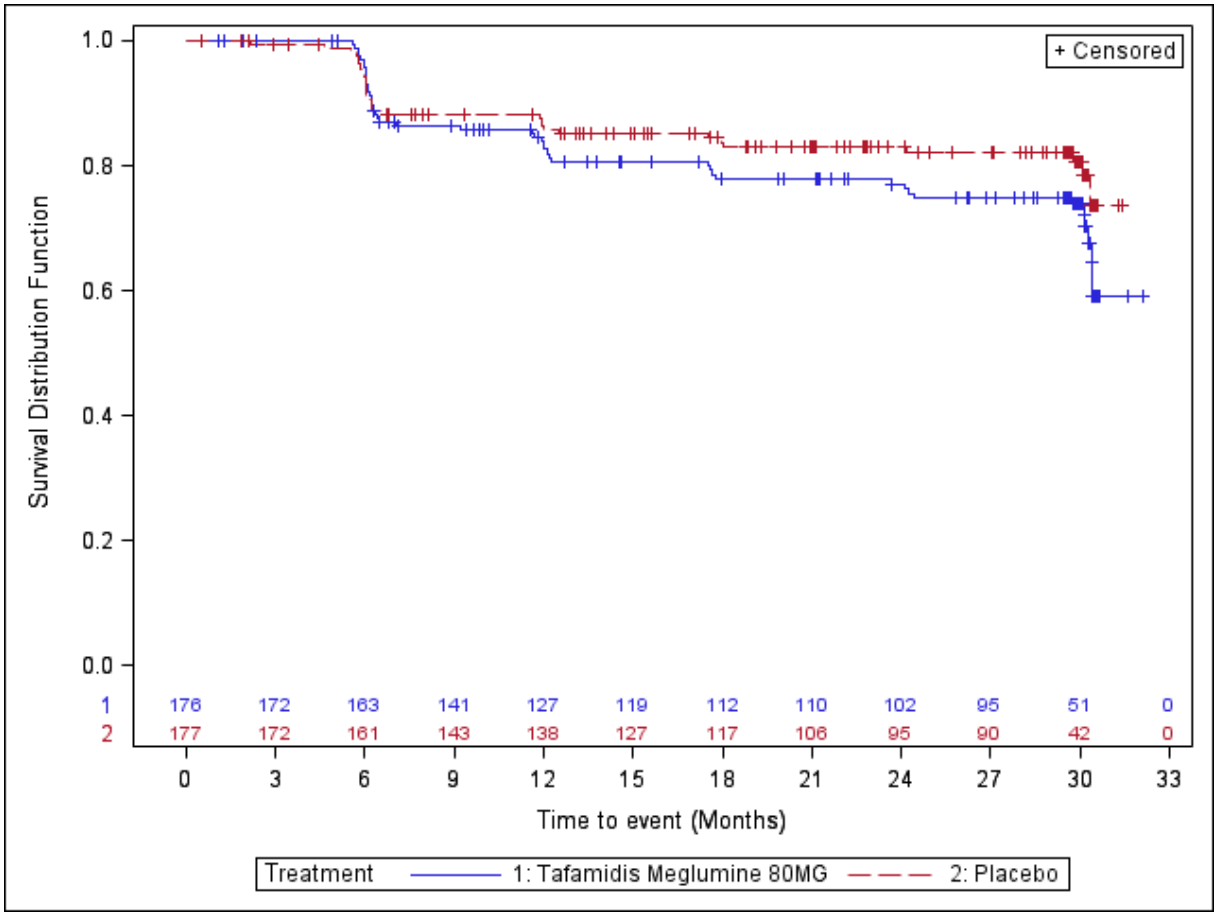



Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verbesserung um eine NYHA-Klasse (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.8 Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels KCCQ – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Operationalisierung des KCCQ

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | **KCCQ**<br>Definition:<br>Anhand des KCCQ schätzt der Patient seine krankheitsspezifische, gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich der Kardiomyopathie selbst ein. Der Patient bewertet diese über den zurückliegenden Zeitraum von 2 Wochen mittels 23 Fragen, die sechs Domänen zugeordnet werden können: Körperliche Beeinträchtigung, Symptome (Symptomhäufigkeit/ -last), Stabilität der Symptome, soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Neben den Einzeldomänen werden die zusammenfassenden Scores, der klinische Summenscore (KCCQ-CSS) sowie der übergeordnete Summenscore (KCCQ-OSS), dargestellt. Der KCCQ-CSS setzt sich aus den MW der Domänen körperliche Beeinträchtigung und Symptome zusammen, wobei unter der Domäne Symptome hier nur Symptomhäufigkeit und –schwere berücksichtigt werden, nicht aber die Stabilität der Symptome, die eine kurzfristige Veränderung der Symptome über die Zeit beschreibt. Der KCCQ-OSS deckt zusätzlich dazu die Domänen soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität ab. Zur Auswertung wurden den Antworten numerische Werte zugeordnet, diese für die jeweiligen Domänen summiert und auf eine Skala von 0-100 übertragen, wobei hohe Werte für einen guten Zustand stehen.<br>Der Fragebogen wurde zu Baseline, zu Monat 6, 12, 18, 24 und zu Monat 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt und ausgewertet.<br><br>Datenanalyse:<br>*Maßgebliche Analyse anhand der ITT-Population:*<br>Die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS sowie die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 6 und ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach dem Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp analysiert. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Zensierung erfolgte bei der letzten verfügbaren Messung.<br>Analog zum KCCQ-OSS wurden die Subscores des KCCQ analysiert.<br>***Supportive Analysen anhand der ITT-Population:***<br>- Die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 5, ≥ 6 und ≥ 10 Punkte in den Subscores im KCCQ. Die Analyse erfolgte anhand der ITT-Population analog zur maßgeblichen Analyse.<br>- Mittlere Veränderung des KCCQ-OSS, KCCQ-CSS und deren Subscores von Baseline bis Monat 30. Die statistische Analyse erfolgte anhand der ITT-Population mittels MMRM mit Baseline-Wert, Behandlung und TTR-Genotyp als Kovariablen. |
| ITT: Intention-to-treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des KCCQ; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des KCCQ; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwerten; TTR: Transthyretin | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den KCCQ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand des ITT-Analyse-Sets durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, die zusätzlich noch einen entsprechenden Wirksamkeitsendpunkt nach Studienbeginn haben. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung und für die Sicherheitsanalyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Die Rücklaufquote des KCCQ lagen für beide Behandlungsgruppen zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-51). Die mediane Beobachtungdauer war 29,75 Monate im Tafamidis-Arm und 24,11 Monate im Placebo-Arm (Tabelle 4-52), daher wurden TTE-Analysen durchgeführt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-51: Rücklaufquote für den KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt | Tafamidis<br><br>Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) | Placebo<br><br>Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) |
|---|---|---|
| **KCCQ-OSS** | | |
| **Baseline** | 176/176 (100,0) | 177/177 (100,0) |
| **Monat 6** | 161/166 (97,0) | 159/165 (96,4) |
| **Monat 12** | 147/150 (98,0) | 145/147 (98,6) |
| **Monat 18** | 132/135 (97,8) | 123/128 (96,1) |
| **Monat 24** | 120/121 (99,2) | 96/104 (92,3) |
| **Monat 30** | 110/113 (97,3) | 84/86 (97,7) |
| **KCCQ-CSS** | | |
| **Baseline** | 176/176 (100,0) | 177/177 (100,0) |
| **Monat 6** | 161/166 (97,0) | 159/165 (96,4) |
| **Monat 12** | 147/150 (98,0) | 145/147 (98,6) |
| **Monat 18** | 132/135 (97,8) | 123/128 (96,1) |
| **Monat 24** | 120/121 (99,2) | 96/104 (92,3) |
| **Monat 30** | 110/113 (97,3) | 84/86 (97,7) |
| KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire | | |

Tabelle 4-52: Beobachtungsdauer (KCCQ-OSS und KCCQ-CSS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **ITT-Population** | **Tafamidis**<br>**N = 176** | **Placebo**<br>**N = 177** |
|---|---|---|
| **Beobachtungsdauer (Monate)** | | |
| MW (SD) | 22,87 (10,51) | 20,59 (10,62) |
| Median (Min-Max) | 29,75 (0,03-32,13) | 24,11 (0,03-30,58) |
| ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung | | |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte** | | | | | |
| ITT-Population | 105/176 (59,7) | 17,81 [11,93; 18,20] | 128/177 (72,3) | 11,99 [11,63; 12,19] | 0,62 [0,47; 0,80]; 0,0003 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.1 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

Bei der Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung trat nach 17,81 Monaten eine Verschlechterung um ≥ 5 Punkten im KCCQ-OSS ein, während die Patienten im Placebo-Arm bereits nach 11,99 Monaten diese Verschlechterung zeigten. Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkten im KCCQ-OSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,47; 0,80]; p = 0,0003).

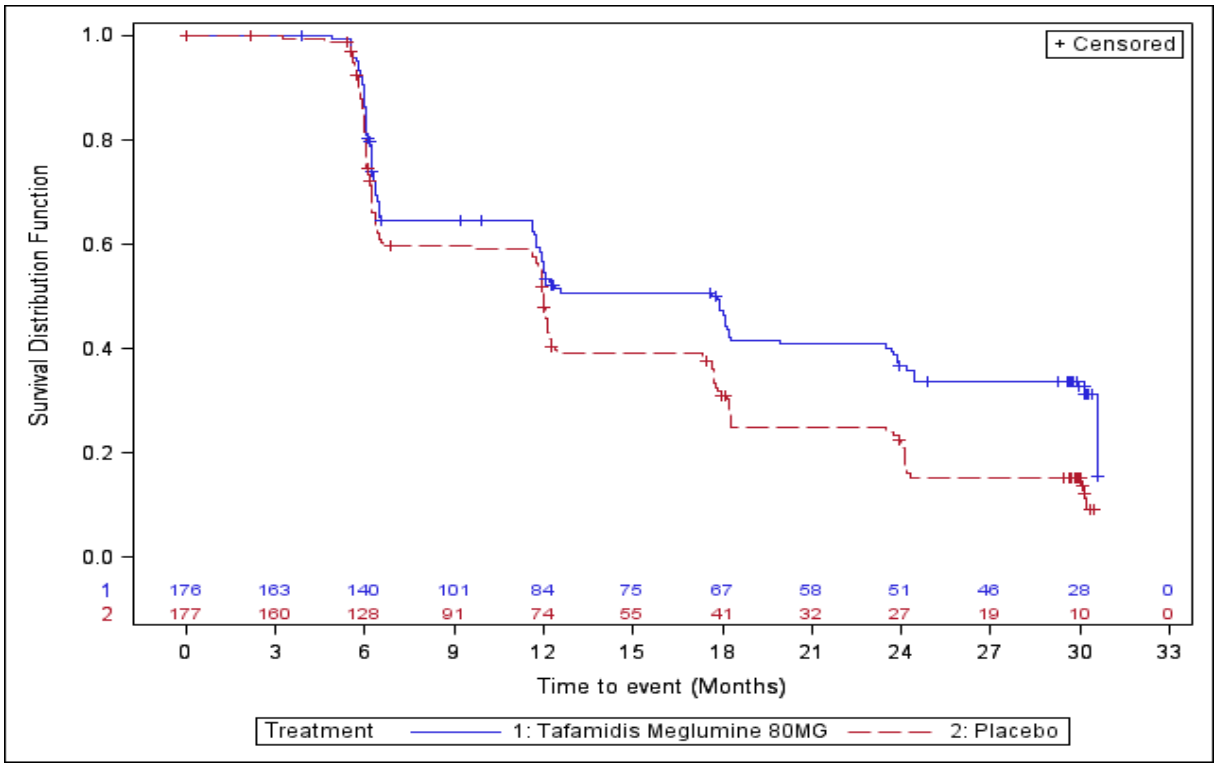



Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte** | | | | | |
| ITT-Population | 76/176 (43,2) | 20,11 [12,35; NA] | 61/177 (34,5) | NA [24,05; NA] | 1,27 [0,90; 1,77]; 0,1716 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.4 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

Die Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung erreichte nach 20,11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Placebo-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde. Es zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied.

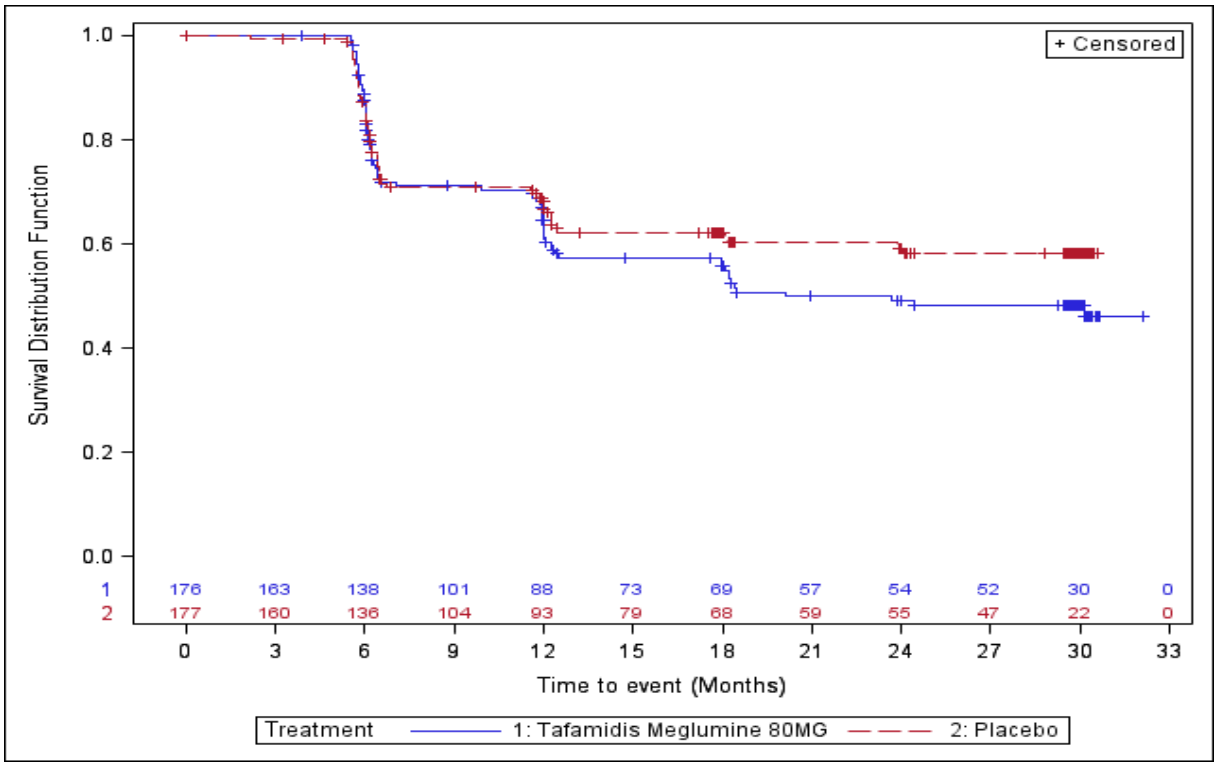



Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte** | | | | | |
| ITT-Population | 107/176 (60,8) | 17,64 [11,79; 18,20] | 127/177 (71,8) | 11,99 [6,6; 12,22] | 0,66 [0,51; 0,86]; 0,0019 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte** | | | | | |
| ITT-Population | 91/176 (51,7) | 23,66 [18,04; 24,44] | 115/177 (65,0) | 17,68 [12,02; 18,20] | 0,60 [0,45; 0,79]; 0,0003 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.2 und Tab. 14.P2.3.2.3 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p = 0,0019).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,45; 0,79]; p = 0,0003).

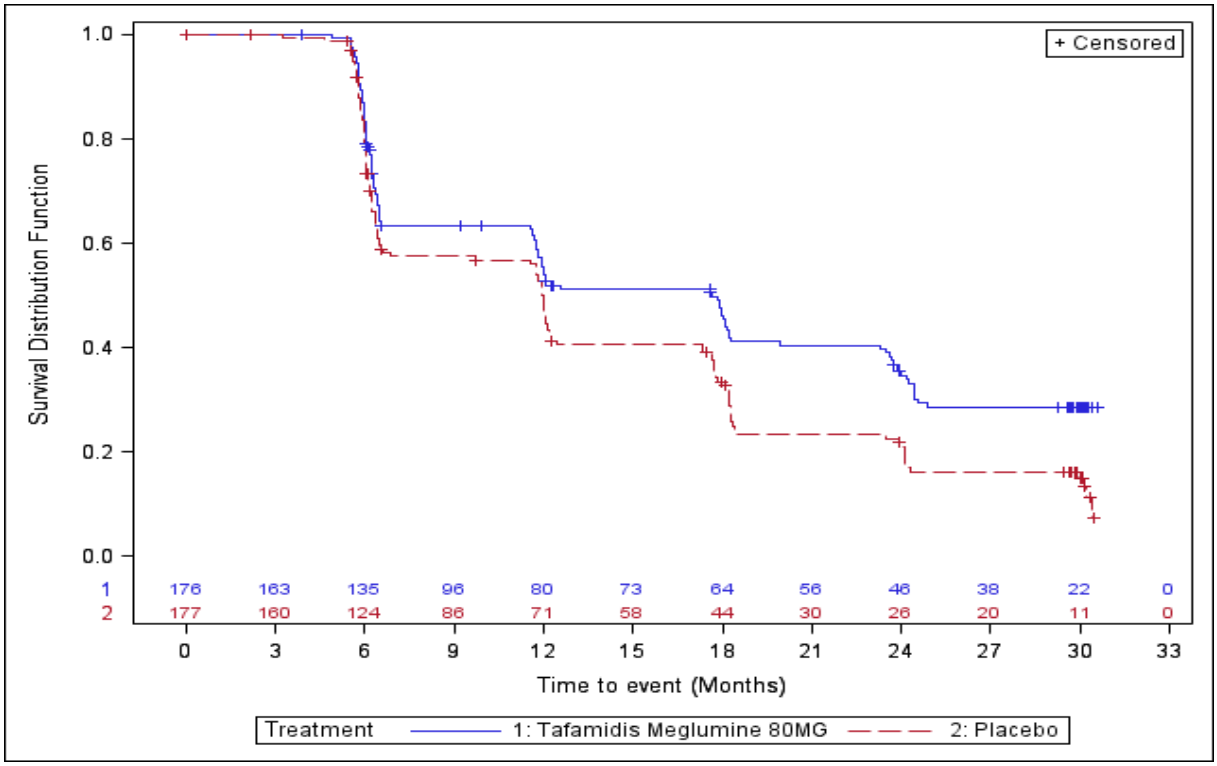



Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

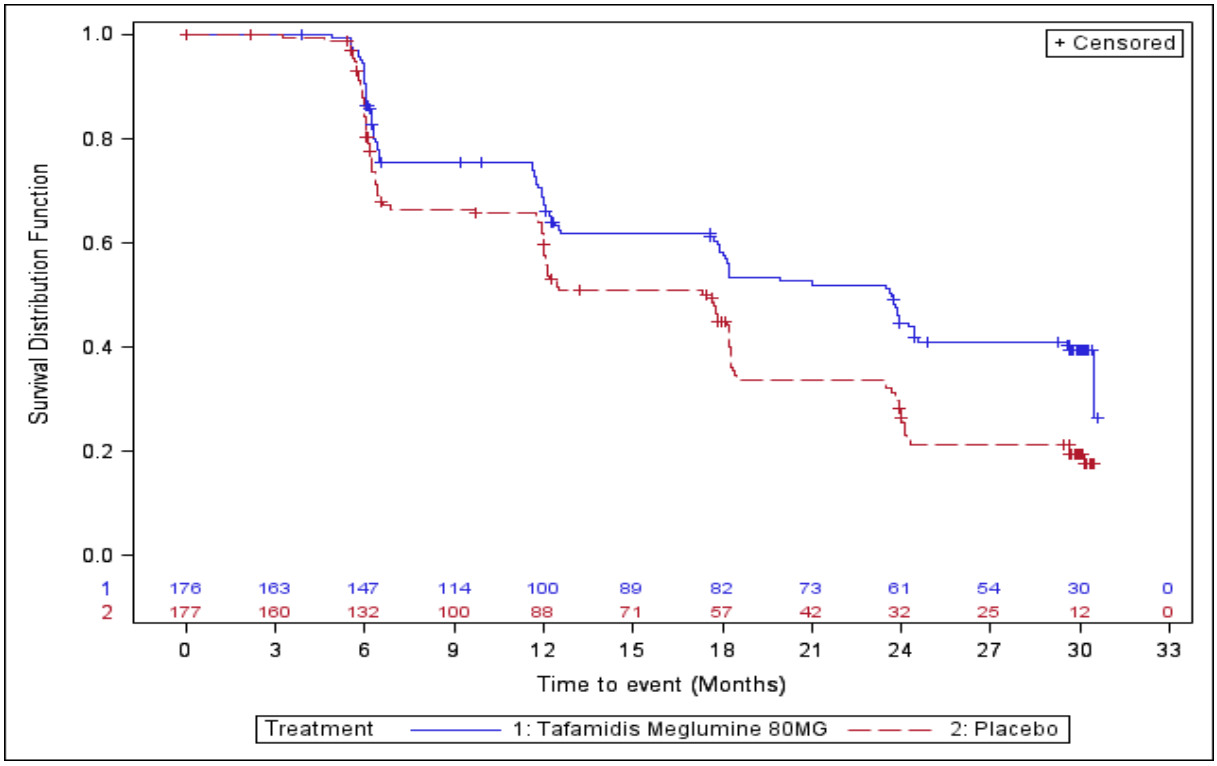



Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| ***Maßgebliche Analyse*** | | | | | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte** | | | | | |
| ITT-Population | 67/176 (38,1) | NA [24,18; NA] | 56/177 (31,6) | NA [NA; NA] | 1,17 [0,82; 1,66]; 0,3970 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte** | | | | | |
| ITT-Population | 51/176 (29,0) | NA [NA; NA] | 32/177 (18,1) | NA [NA; NA] | 1,57 [1,01; 2,45]; 0,0458 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.5 und Tab. 14.P2.3.2.6 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,01; 2,45]; p = 0,0458).

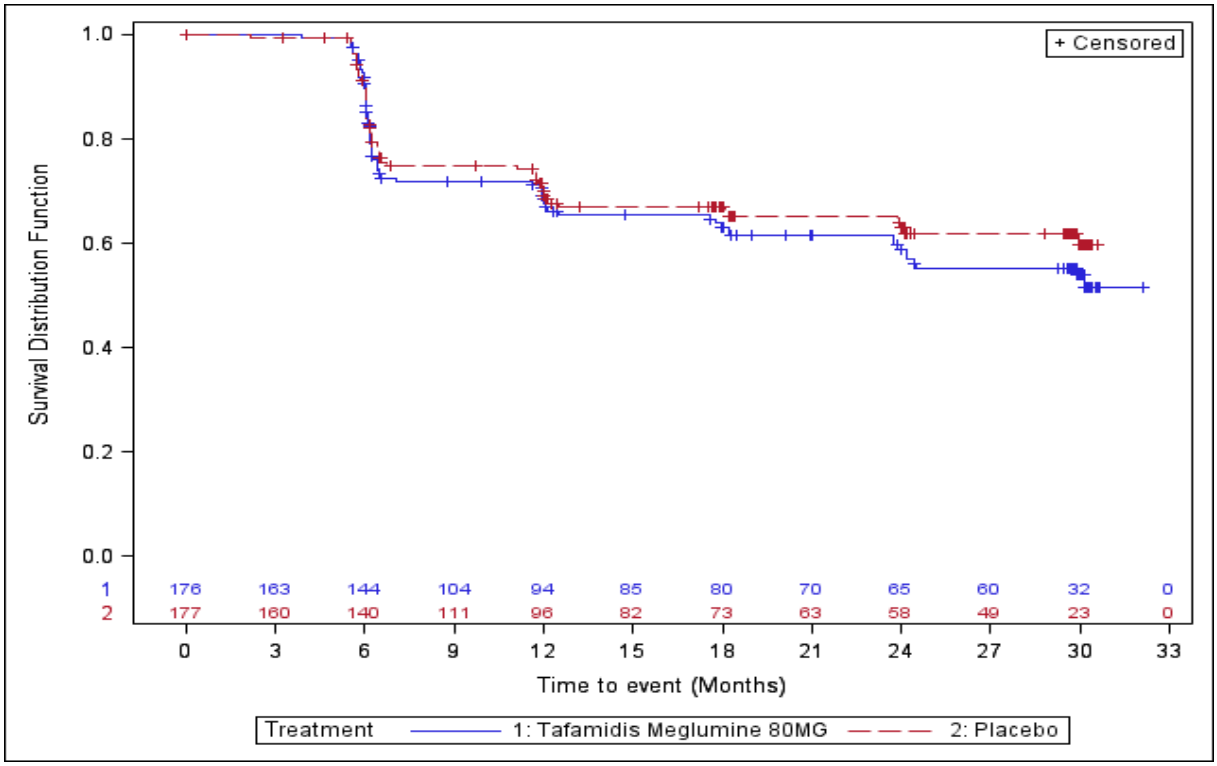



Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

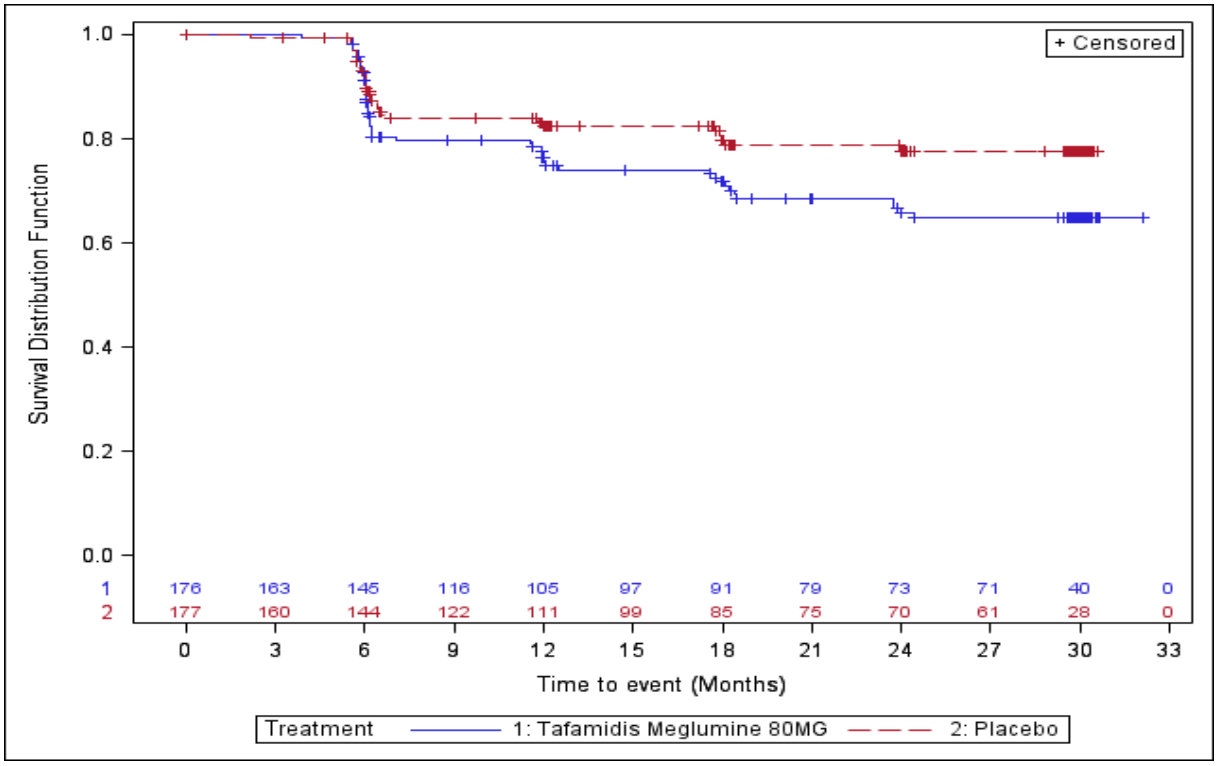



Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-57, Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59) zeigen die supportiven Analysen: Die einzelnen Subscores des KCCQ anhand der TTE-Analysen sowie die mittlere Veränderung des KCCQ-OSS, KCCQ-CSS und deren Subscores von Baseline bis Monat 30.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in den KCCQ Subscores (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 116/173 (67,1) | 11,99 [11,76; 17,87] | 122/176 (69,3) | 11,96 [6,51; 12,19] | 0,76 [0,59; 0,99]; 0,0389 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 116/173 (67,1) | 11,99 [11,76; 17,87] | 122/176 (69,3) | 11,96 [6,51; 12,19] | 0,77 [0,59; 0,99]; 0,0425 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 104/173 (60,1) | 18,04 [12,19; 23,75] | 115/176 (65,3) | 12,45 [12,02; 17,81] | 0,72 [0,55; 0,94]; 0,0157 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 im Punkte KCCQ Subscore Lebensqualität** | | | | | |
| ITT-Population | 96/176 (54,5) | 18,04 [12,06; 23,62] | 119/177 (67,2) | 11,96 [6,51; 12,12] | 0,58 [0,44; 0,76]; < 0,0001 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Lebensqualität** | | | | | |
| ITT-Population | 96/176 (54,5) | 18,04 [12,06; 23,62] | 119/177 (67,2) | 11,96 [6,51; 12,12] | 0,58 [0,44; 0,76]; < 0,0001 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Lebensqualität** | | | | | |
| ITT-Population | 68/176 (38,6) | 30,26 [24,67; NA] | 98/177 (55,4) | 17,71 [12,19; 18,56] | 0,48 [0,35; 0,66]; < 0,0001 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit** | | | | | |
| ITT-Population | 86/176 (48,9) | 24,41 [12,39; 30,39] | 88/177 (49,7) | 17,74 [12,22; 24,15] | 0,83 [0,62; 1,12]; 0,2287 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit** | | | | | |
| ITT-Population | 86/176 (48,9) | 24,41 [12,39; 30,39] | 88/177 (49,7) | 17,74 [12,22; 24,15] | 0,83 [0,62; 1,12]; 0,2287 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit** | | | | | |
| ITT-Population | 86/176 (48,9) | 24,41 [12,39; 30,39] | 88/177 (49,7) | 17,74 [12,22; 24,15] | 0,83 [0,62; 1,12]; 0,2287 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 112/172 (65,1) | 11,93 [6,51; 12,39] | 122/170 (71,8) | 11,96 [6,47; 12,16] | 0,73 [0,56; 0,94]; 0,0153 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 112/172 (65,1) | 11,93 [6,51; 12,39] | 122/170 (71,8) | 11,96 [6,47; 12,16] | 0,73 [0,56; 0,94]; 0,0153 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 89/172 (51,7) | 18,43 [12,39; 30,13] | 110/170 (64,7) | 12,35 [11,99; 17,97] | 0,59 [0,45; 0,79]; 0,0003 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Symptomlast** | | | | | |
| ITT-Population | 107/176 (60,8) | 12,19 [11,7; 18,43] | 134/177 (75,7) | 11,5 [6,37; 11,99] | 0,62 [0,48; 0,80]; 0,0002 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Symptomlast** | | | | | |
| ITT-Population | 107/176 (60,8) | 12,19 [11,7; 18,43] | 134/177 (75,7) | 11,5 [6,37; 11,99] | 0,62 [0,48; 0,80]; 0,0002 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Symptomlast** | | | | | |
| ITT-Population | 80/176 (45,5) | 29,47 [19,91; NA] | 110/177 (62,1) | 17,71 [12,02; 18,23] | 0,55 [0,41; 0,74]; < 0,0001 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 113/176 (64,2) | 12,22 [11,76; 17,97] | 126/177 (71,2) | 11,76 [6,37; 12,02] | 0,68 [0,53; 0,88]; 0,0033 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 113/176 (64,2) | 12,22 [11,76; 17,97] | 126/177 (71,2) | 11,76 [6,37; 12,02] | 0,68 [0,53; 0,88]; 0,0033 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 98/176 (55,7) | 18,07 [12,22; 23,79] | 115/177 (65,0) | 12,16 [11,63; 17,71] | 0,66 [0,50; 0,86]; 0,0023 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 75/176 (42,6) | 29,6 [18,23; NA] | 90/177 (50,8) | 18,23 [17,87; 23,95] | 0,68 [0,50; 0,92]; 0,0134 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 75/176 (42,6) | 29,6 [18,23; NA] | 90/177 (50,8) | 18,23 [17,87; 23,95] | 0,68 [0,50; 0,92]; 0,0134 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 75/176 (42,6) | 29,6 [18,23; NA] | 90/177 (50,8) | 18,23 [17,87; 23,95] | 0,68 [0,50; 0,92]; 0,0134 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore** | | | | | |
| ITT-Population | 109/176 (61,9) | 12,09 [11,76; 18,2] | 128/177 (72,3) | 11,73 [6,34; 12,02] | 0,63 [0,48; 0,81]; 0,0004 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore** | | | | | |
| ITT-Population | 109/176 (61,9) | 12,22 [11,86; 18,2] | 125/177 (70,6) | 11,76 [6,41; 12,09] | 0,65 [0,50; 0,85]; 0,0013 |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore** | | | | | |
| ITT-Population | 98/176 (55,7) | 18,37 [17,91; 23,89] | 113/177 (63,8) | 12,22 [11,96; 17,71] | 0,68 [0,51; 0,89]; 0,0048 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.1, Tab. 14.P2.3.2.2 und Tab. 14.P2.3.2.3 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; TTR: Transthyretin

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte zeigte sich im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,99]; p = 0,0389), im KCCQ Subscore Lebensqualität (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p < 0,0001), im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,56; 0,94]; p = 0,0153), im KCCQ Subscore Symptomlast (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,48; 0,80]; p = 0,0002), im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,88]; p = 0,0033), im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,92]; p = 0,0134 und im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,81]; p = 0,0004) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis. Bezüglich der Zeit bis zur

Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte zeigte sich jeweils im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 0,99]; p = 0,0425), im KCCQ Subscore Lebensqualität (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p < 0,0001), im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,56; 0,94]; p = 0,0153), im KCCQ Subscore Symptomlast (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,48; 0,80]; p = 0,0002), im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,88]; p = 0,0033), im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,92]; p = 0,0134) und im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; p = 0,0013) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis. Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich jeweils im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,55; 0,94]; p = 0,0157), im KCCQ Subscore Lebensqualität (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,66]; p < 0,0001), im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,79]; p = 0,0003), im KCCQ Subscore Symptomlast (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,74]; p < 0,0001), im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,50; 0,86]; p = 0,0023), im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,92]; p = 0,0134) und im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,51; 0,89]; p = 0,0048) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis. Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung der KCCQ Subscores sind im Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung in den KCCQ Subscores (supportiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 70/173 (40,5) | 30,16 [23,75; NA] | 54/176 (30,7) | 30,32 [30,06; NA] | 1,37 [0,96; 1,95]; 0,0863 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 69/173 (39,9) | 30,16 [24,02; NA] | 52/176 (29,5) | NA [30,32; NA] | 1,40 [0,97; 2,00]; 0,0704 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 47/173 (27,2) | NA [NA; NA] | 41/176 (23,3) | NA [NA; NA] | 1,18 [0,78; 1,80]; 0,4365 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Lebensqualität** | | | | | |
| ITT-Population | 96/176 (54,5) | 11,99 [11,7; 17,77] | 86/177 (48,6) | 17,74 [11,56; 23,85] | 1,22 [0,91; 1,63]; 0,1859 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Lebensqualität** | | | | | |
| ITT-Population | 96/176 (54,5) | 11,99 [11,7; 17,77] | 86/177 (48,6) | 17,74 [11,56; 23,85] | 1,22 [0,91; 1,63]; 0,1859 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Lebensqualität** | | | | | |
| ITT-Population | 64/176 (36,4) | NA [23,75; NA] | 58/177 (32,8) | NA [24,21; NA] | 1,20 [0,84; 1,72]; 0,3187 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit** | | | | | |
| ITT-Population | 77/176 (43,8) | 23,89 [12,19; NA] | 70/177 (39,5) | 29,67 [18,0; NA] | 1,09 [0,79; 1,51]; 0,6021 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit** | | | | | |
| ITT-Population | 77/176 (43,8) | 23,89 [12,19; NA] | 70/177 (39,5) | 29,67 [18,0; NA] | 1,09 [0,79; 1,51]; 0,6021 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit** | | | | | |
| ITT-Population | 77/176 (43,8) | 23,89 [12,19; NA] | 70/177 (39,5) | 29,67 [18,0; NA] | 1,09 [0,79; 1,51]; 0,6021 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 94/172 (54,7) | 12,19 [11,93; 18,17] | 69/170 (40,6) | 29,9 [12,48; NA] | 1,48 [1,08; 2,02]; 0,0137 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 94/172 (54,7) | 12,19 [11,93; 18,17] | 69/170 (40,6) | 29,9 [12,48; NA] | 1,48 [1,08; 2,02]; 0,0137 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung** | | | | | |
| ITT-Population | 69/172 (40,1) | 30,39 [18,04; NA] | 54/170 (31,8) | NA [NA; NA] | 1,30 [0,91; 1,85]; 0,1508 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Symptomlast** | | | | | |
| ITT-Population | 88/176 (50,0) | 12,48 [11,86; 24,41] | 71/177 (40,1) | 29,93 [12,45; NA] | 1,17 [0,85; 1,60]; 0,3386 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Symptomlast** | | | | | |
| ITT-Population | 88/176 (50,0) | 12,48 [11,86; 24,41] | 71/177 (40,1) | 29,93 [12,45; NA] | 1,17 [0,85; 1,60]; 0,3386 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Symptomlast** | | | | | |
| ITT-Population | 64/176 (36,4) | NA [24,41; NA] | 35/177 (19,8) | NA [NA; NA] | 1,71 [1,13; 2,59]; 0,0110 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 74/176 (42,0) | 30,0 [18,1; NA] | 60/177 (33,9) | NA [NA; NA] | 1,30 [0,92; 1,83]; 0,1324 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 74/176 (42,0) | 30,0 [18,1; NA] | 60/177 (33,9) | NA [NA; NA] | 1,30 [0,92; 1,83]; 0,1324 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 54/176 (30,7) | NA [NA; NA] | 46/177 (26,0) | NA [NA; NA] | 1,20 [0,81; 1,78]; 0,3593 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 60/176 (34,1) | NA [30,13; NA] | 60/177 (33,9) | 30,23 [29,57; NA] | 0,95 [0,66; 1,36]; 0,7804 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 60/176 (34,1) | NA [30,13; NA] | 60/177 (33,9) | 30,23 [29,57; NA] | 0,95 [0,66; 1,36]; 0,7804 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome** | | | | | |
| ITT-Population | 60/176 (34,1) | NA [30,13; NA] | 60/177 (33,9) | 30,23 [29,57; NA] | 0,95 [0,66; 1,36]; 0,7804 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore** | | | | | |
| ITT-Population | 78/176 (44,3) | 24,41 [12,02; NA] | 62/177 (35,0) | NA [24,02; NA] | 1,27 [0,91; 1,77]; 0,1672 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore** | | | | | |
| ITT-Population | 77/176 (43,8) | 24,41 [12,02; NA] | 59/177 (33,3) | NA [24,05; NA] | 1,29 [0,91; 1,81]; 0,1491 |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore** | | | | | |
| ITT-Population | 61/176 (34,7) | NA [24,41; NA] | 42/177 (23,7) | NA [NA; NA] | 1,33 [0,90; 1,98]; 0,1531 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.4, Tab. 14.P2.3.2.5 und Tab. 14.P2.3.2.6 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; TTR: Transthyretin

Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte zeigte sich ausschließlich im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 1,48 [1,08; 2,02]; p = 0,0137). Bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte in den anderen KCCQ Subscores zeigte sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte zeigte sich ausschließlich im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 1,48 [1,08; 2,02]; p = 0,0137). Bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte in den anderen KCCQ Subscores zeigte sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte zeigte sich ausschließlich im KCCQ Subscore Symptomlast ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 1,71 [1,13; 2,59]; p = 0,0110). Bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte in den anderen KCCQ Subscores zeigte sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verbesserung der KCCQ Subscores sind im Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im KCCQ von Baseline bis Monat 30 (supportiv) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Tafamidis vs. Placebo MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ-OSS** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 67,12 (21,29) | 68,76 (21,42) | -7,34 (1,50) | 160 | 65,9 (21,74) | 53,83 (24,42) | -20,82 (1,98) | 13,48 [9,16; 17,80]; < 0,0001 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ-CSS** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 71,12 (20,11) | 71,26 (21,65) | -8,15 (1,34) | 160 | 70,15 (20,51) | 58,81 (23,57) | -20,54 (2,02) | 12,40 [8,28; 16,51]; < 0,0001 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore körperliche Beeinträchtigung** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 161 | 69,21 (22,70) | 67,92 (25,84) | -10,76 (1,65) | 159 | 68,24 (24,18) | 55,91 (28,51) | -22,61 (2,21) | 11,86 [7,62; 16,09]; < 0,0001 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore Lebensqualität** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 62,07 (25,08) | 68,18 (20,48) | -1,52 (1,82) | 160 | 59,98 (24,65) | 50,79 (27,03) | -15,96 (2,38) | 14,44 [9,61; 19,28]; < 0,0001 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore Selbstwirksamkeit** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 82,53 (21,09) | 84,32 (20,97) | 2,01 (2,17) | 160 | 80,16 (21,42) | 81,25 (18,56) | -1,36 (1,77) | 3,37 [-1,65; 8,39]; 0,1877 |

| | Tafamidis | | | | Placebo | | | | Tafamidis vs. Placebo MWD [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Ausgangswert MW (SD) | Endwert MW (SD) | Adjustierte Veränderung[a] MW (SE) | N | Ausgangswert MW (SD) | Endwert MW (SD) | Adjustierte Veränderung[a] MW (SE) | |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore soziale Beeinträchtigung** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 158 | 63,64 (28,58) | 64,19 (29,52) | -8,71 (2,35) | 152 | 63,1 (28,97) | 47,63 (31,07) | -24,70 (2,30) | 15,98 [10,35; 21,62]; < 0,0001 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore Symptomlast** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 72,96 (21,11) | 74,55 (20,44) | -5,16 (1,53) | 160 | 73,31 (20,82) | 63,10 (21,70) | -17,91 (2,34) | 12,75 [8,31; 17,19]; < 0,0001 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore Häufigkeit der Symptome** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 72,68 (21,98) | 74,64 (22,42) | -5,69 (1,61) | 160 | 70,9 (22,49) | 60,76 (25,39) | -19,38 (2,66) | 13,69 [7,6; 19,77]; < 0,0001 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore Stabilität der Symptome** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 51,85 (16,26) | 51,59 (18,94) | -0,52 (1,71) | 160 | 49,29 (15,64) | 46,43 (22,00) | -5,22 (2,63) | 4,70 [-1,44; 10,83]; 0,1334 |
| **Mittlere Veränderung im KCCQ Subscore Gesamtsymptomscore** | | | | | | | | | |
| ITT-Population | 163 | 72,82 (20,49) | 74,59 (20,45) | -5,44 (1,45) | 160 | 72,1 (20,64) | 61,93 (22,41) | -18,75 (2,32) | 13,31 [8,46; 18,15]; < 0,0001 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.7, Tab. 14.P2.3.2.8 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

ITT: Intention-to-treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des KCCQ; KCCQ-OSS: Übergeordneter

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Tafamidis vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | **MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
| Summenscore des KCCQ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE Standardfehler; TTR: Transthyretin | | | | | | | | | |

Es zeigte sich in der Bewertung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der mittleren Veränderung des KCCQ von Baseline zu Monat 30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo im KCCQ-OSS (MWD [95 %-KI]: 13,48 [9,16; 17,80]; p < 0,0001). Auch der KCCQ-CSS und die Subscores des KCCQ zeigten Unterschiede zugunsten von Tafamidis, wobei mit Ausnahme der Subscores Selbstwirksamkeit und Stabilität der Symptome alle statistisch signifikant waren.

Um einen zeitlichen Überblick über die mittlere Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der mittleren Veränderung des KCCQ-OSS und des KCCQ-CSS zu erhalten, werden im Folgenden die Verlaufskurven (Abbildung 22 und Abbildung 23) dargestellt. Diese zeigen, dass sich die krankheitsbezogene Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS und des KCCQ-CSS der Patienten im Tafamidis-Arm während der Studie kaum veränderte, während in der Placebo-Gruppe eine größere Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet wird.

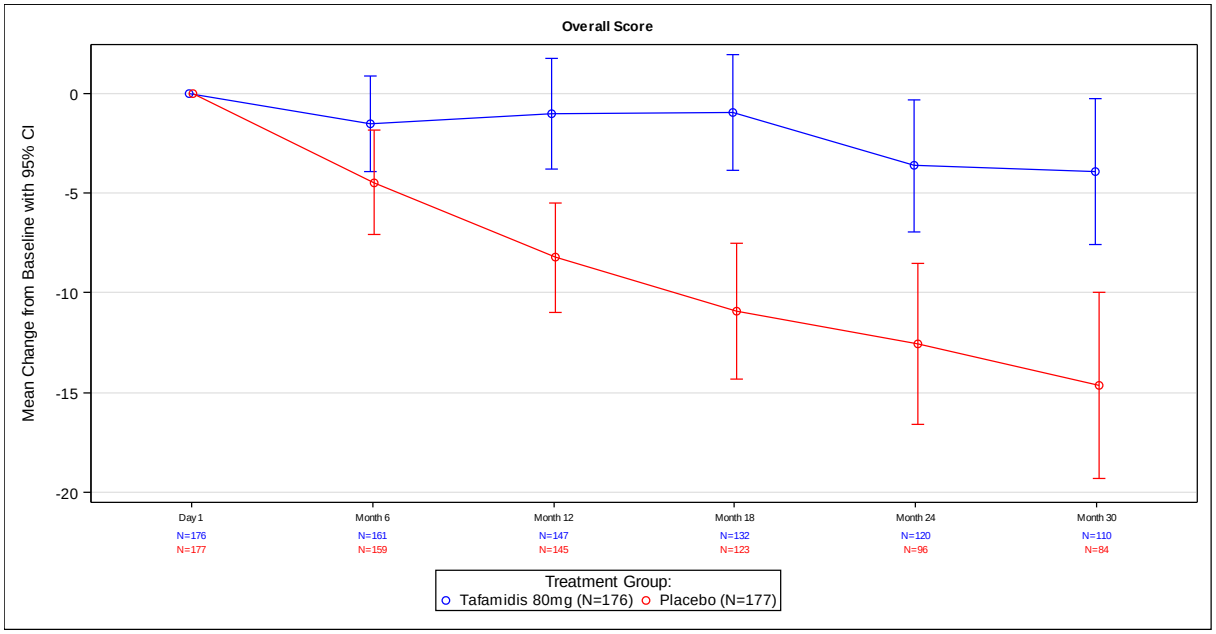



Abbildung 22: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis Monat 30 von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

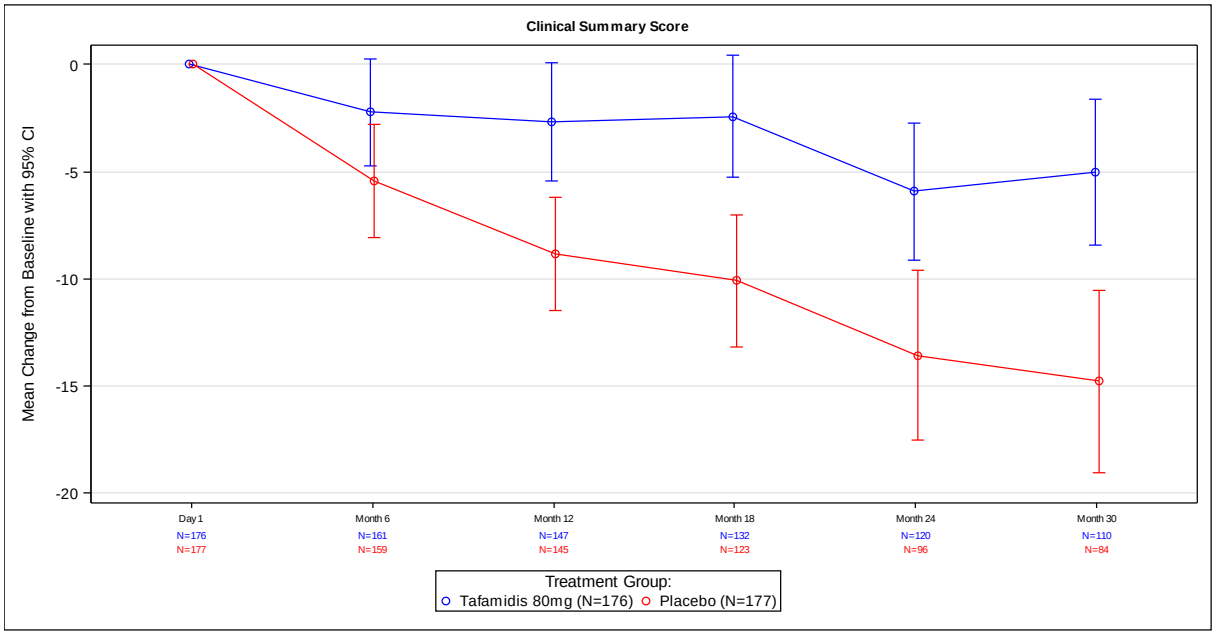



Abbildung 23: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung im KCCQ-CSS von Baseline bis Monat 30 von Baseline bis Monat 30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Die Verlaufskurven der einzelnen Subscores sind in Anhang 4-G zu finden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-60: Operationalisierung von UE

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ATTR-ACT | Folgende Ereignisse werden dargestellt:<br>Anzahl der Patienten mit mindestens einem<br>• UE<br>• Nicht schweren UE (vom Prüfarzt mild oder moderat bewertet)<br>• Schweren UE (vom Prüfarzt schwer bewertet)<br>• SUE<br>• UE, das zum Therapieabbruch führte<br>• UE, das zu einer Dosisreduktion führte<br><br>Häufige UE nach MedDRA (Version 20.1)<br>• Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme.<br>• Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem der Behandlungsarme<br>• Häufige schwere UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem der Behandlungsarme<br>• Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem der Behandlungsarme<br>• UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT<br>Zusätzlich werden alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad der Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.<br><br>UE von besonderem Interesse:<br>• SMQ akutes Nierenversagen<br><br><u>Datenanalyse:</u><br>*Maßgebliche Analyse anhand der Safety-Population:*<br>Für die UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Die statistische Analyse bezüglich der Zeit bis zum ersten UE, SUE, UE mit Therapieabbruch wurde anhand einer Cox-Proportional-Hazard-Regression (HR) adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert. Patienten, die kein Ereignis erreichten, wurden dabei zum Zeitpunkt 28 Tage nach der letzten Dosis zensiert. Patienten, die in die Erweiterungsstudie eingeschlossen wurden, wurden mit dem Datum ihres Studienendes zensiert.<br>*Sensitivitätsanalysen anhand der Safety-Population:*<br>Neben der Gesamtrate der UE, die alle UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation berücksichtigt, wurde zusätzlich noch die Gesamtrate der UE, ohne den Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden konnten, dargestellt. Dabei wurden alle PT aus der SOC „Herzerkrankungen“ ausgeschlossen. Da auch systemische TTR-Amyloid-Ablagerungen und Progression in diversen Organklassen zu erwarten sind, kann diese Analyse, in der nur die kardialen Ereignisse ausgeschlossen werden konnten, allerdings nur als Versuch der Annäherung an die Progression der Grunderkrankung betrachtet werden. |
| HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte | |

MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATTR-ACT | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-treat | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten waren in der Studie ATTR-ACT verblindet. Die Analysen wurden anhand aller Patienten aus dem Safety-Analyse-Set, also aller Patienten, für die die Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde, durchgeführt. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse basierend auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden die UE während der Behandlungsdauer und bis 28 Tage danach berichtet. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (Tabelle 4-60) zwischen den Behandlungsarmen wurden TTE-Analysen berichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-62: Beobachtungsdauer (UE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| Safety Population | **Tafamidis N = 176** | **Placebo N = 177** |
|---|---|---|
| **Beobachtungsdauer (Monate)** | | |
| MW (SD) | 24,60 (9,68) | 22,73 (9,75) |
| Median (Min-Max) | 30,64 (1,08-31,51) | 27,96 (0,49-31,47) |
| MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung | | |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-63: Ergebnisse für UE 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*** | | | | | |
| **UE** | | | | | |
| Safety-Population | 173/176 (98,3) | 0,92 [0,62; 1,15] | 175/177 (98,9) | 0,95 [0,69; 1,22] | 0,96 [0,78; 1,19]; 0,7350 |
| **Nicht schwere UE** | | | | | |
| Safety-Population | 171/176 (97,2) | 0,94 [0,62; 1,18] | 173/177 (97,7) | 1,02 [0,76; 1,45] | 0,97 [0,79; 1,20]; 0,7884 |
| **Schwere UE** | | | | | |
| Safety-Population | 110/176 (62,5) | 20,04 [14,72; 24,54] | 114/177 (64,4) | 19,68 [14,32; 23,39] | 0,94 [0,72; 1,22]; 0,6378 |
| **SUE** | | | | | |
| Safety-Population | 133/176 (75,6) | 12,39 [8,74; 16,49] | 140/177 (79,1) | 10,64 [8,8; 15,38] | 0,92 [0,72; 1,17]; 0,4901 |
| **UE, die zum Therapieabbruch führten** | | | | | |
| Safety-Population | 40/176 (22,7) | NA [NA; NA] | 51/177 (28,8) | NA [NA; NA] | 0,75 [0,49; 1,13]; 0,1665 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **UE, die zur Dosisreduktion führten[b]** | | | | | |
| Safety-Population | 2/176 (1,1) | NA [NA; NA] | 4/177 (2,3) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,09; 2,75]; 0,4285 |
| ***Sensitivitätsanalysen*** *(Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen)* | | | | | |
| UE | | | | | |
| Safety-Population | 170/176 (96,6) | 0,95 [0,72; 1,22] | 173/177 (97,7) | 1,02 [0,82; 1,48] | 0,97 [0,78; 1,20]; 0,7524 |
| Nicht schwere UE | | | | | |
| Safety-Population | 167/176 (94,9) | 1,03 [0,72; 1,22] | 171/177 (96,6) | 1,08 [0,82; 1,71] | 0,97 [0,78; 1,20]; 0,7560 |
| Schwere UE | | | | | |
| Safety-Population | 88/176 (50,0) | 26,58 [20,27; NA] | 80/177 (45,2) | 27,66 [23,43; NA] | 1,10 [0,81; 1,49]; 0,5383 |
| SUE | | | | | |
| Safety-Population | 106/176 (60,2) | 17,81 [13,11; 24,74] | 101/177 (57,1) | 20,99 [15,18; 24,21] | 1,02 [0,78; 1,35]; 0,8601 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,4) | NA [NA; NA] | 28/177 (15,8) | NA [NA; NA] | 0,71 [0,40; 1,27]; 0,2490 |
| UE, die zur Dosisreduktion führten[b] | | | | | |
| Safety-Population | 2/176 (1,1) | NA [NA; NA] | 4/177 (2,3) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,09; 2,75]; 0,4285 |

Quellen: Tab. 14.P2.4.2.1-Tab. 14.P2.4.2.6, Tab. 14.P2.4.4.1-Tab. 14.P2.4.4.6 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die Zeit bis zum ersten UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (98,3 % gegenüber 98,9 %). Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Die in der

Studie häufig auftretenden UE in mindestens einem der Behandlungsarme sind in Tabelle 4-64 dargestellt.

Für die Zeit bis zum ersten nicht schweren UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch für die Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Anteil der Patienten mit jeweils einem nicht schweren bzw. schweren UE war jeweils zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (nicht schwere UE: 97,2 % gegenüber 97,7 % bzw. schwere UE: 62,5 % gegenüber 64,4 %). Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Tafamidis-Arm war die Anzahl an Patienten mit einem SUE etwas geringer als im Placebo-Arm (75,6 % gegenüber 79,1 %). Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Tafamidis-Arm war die Anzahl an Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, etwas geringer als im Placebo-Arm (22,7 % gegenüber 28,8 %). Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zum ersten UE, das zur Dosisreduktion führte, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Anteil der Patienten war in beiden Behandlungsarmen gering (1,1 % gegenüber 2,3 %). Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller PT der SOC Herzerkrankungen) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

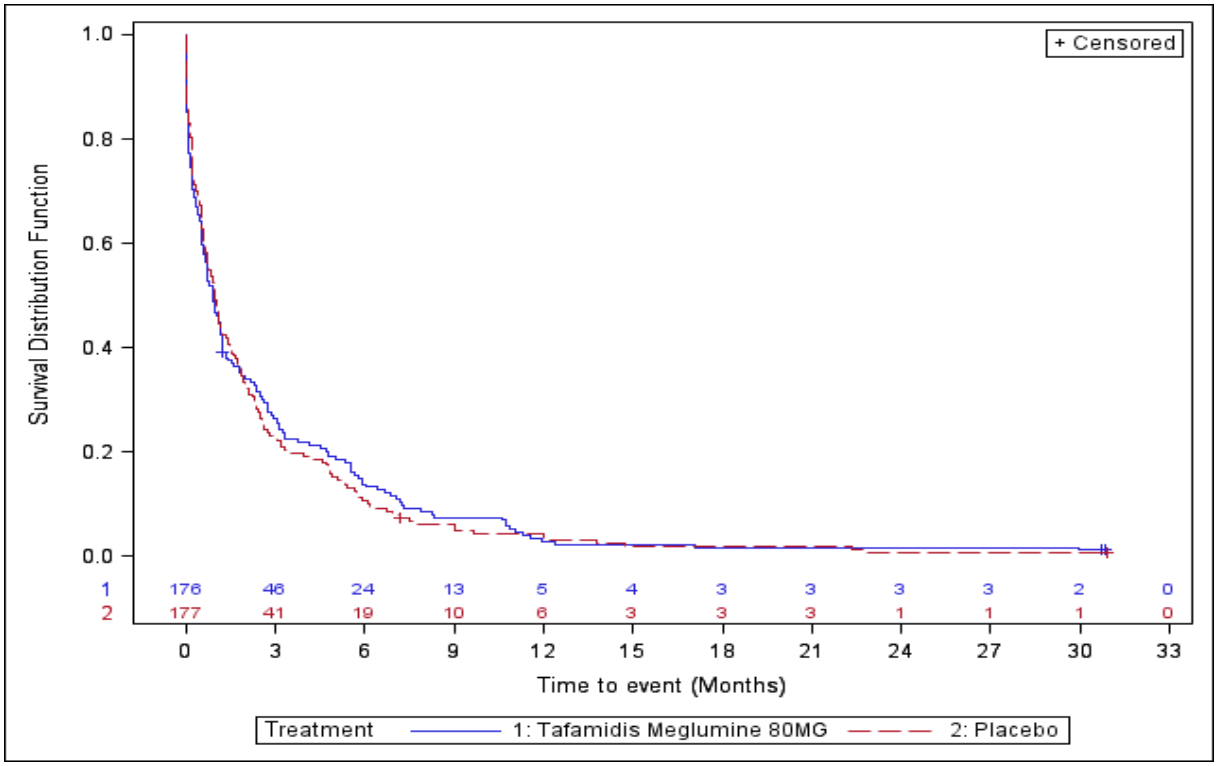



Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

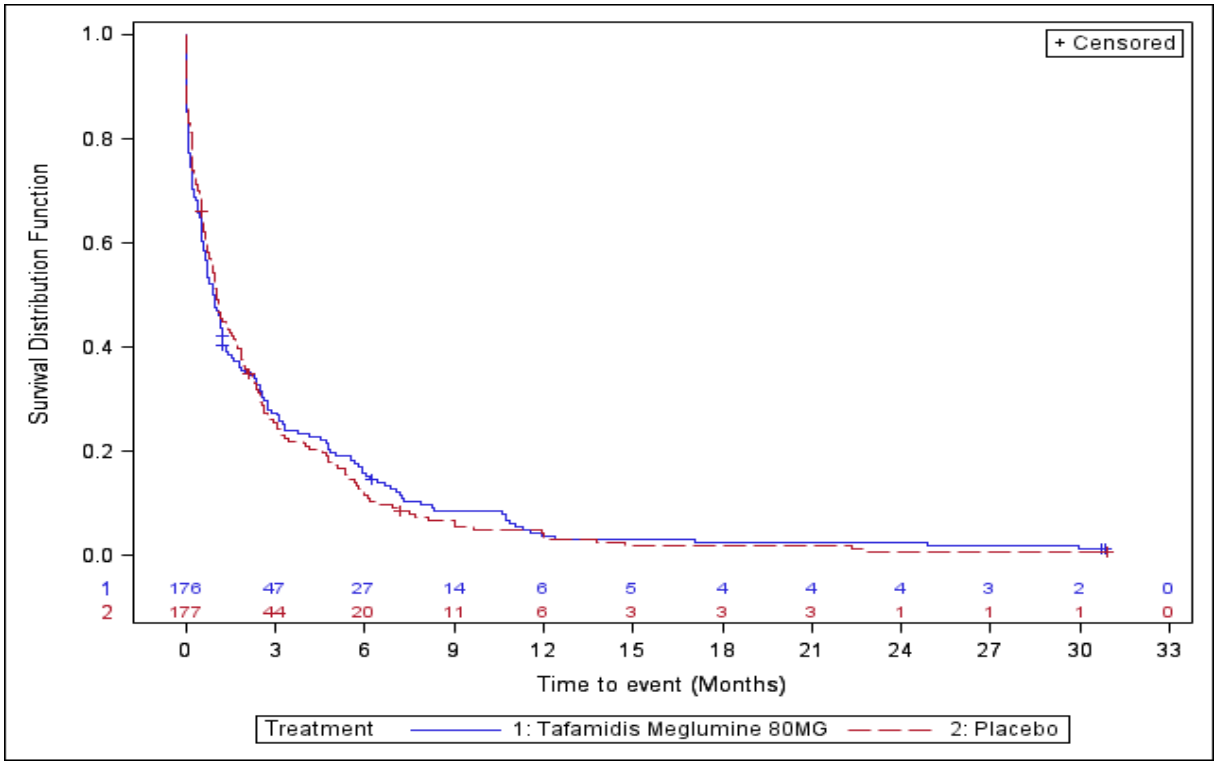



Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für nicht schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

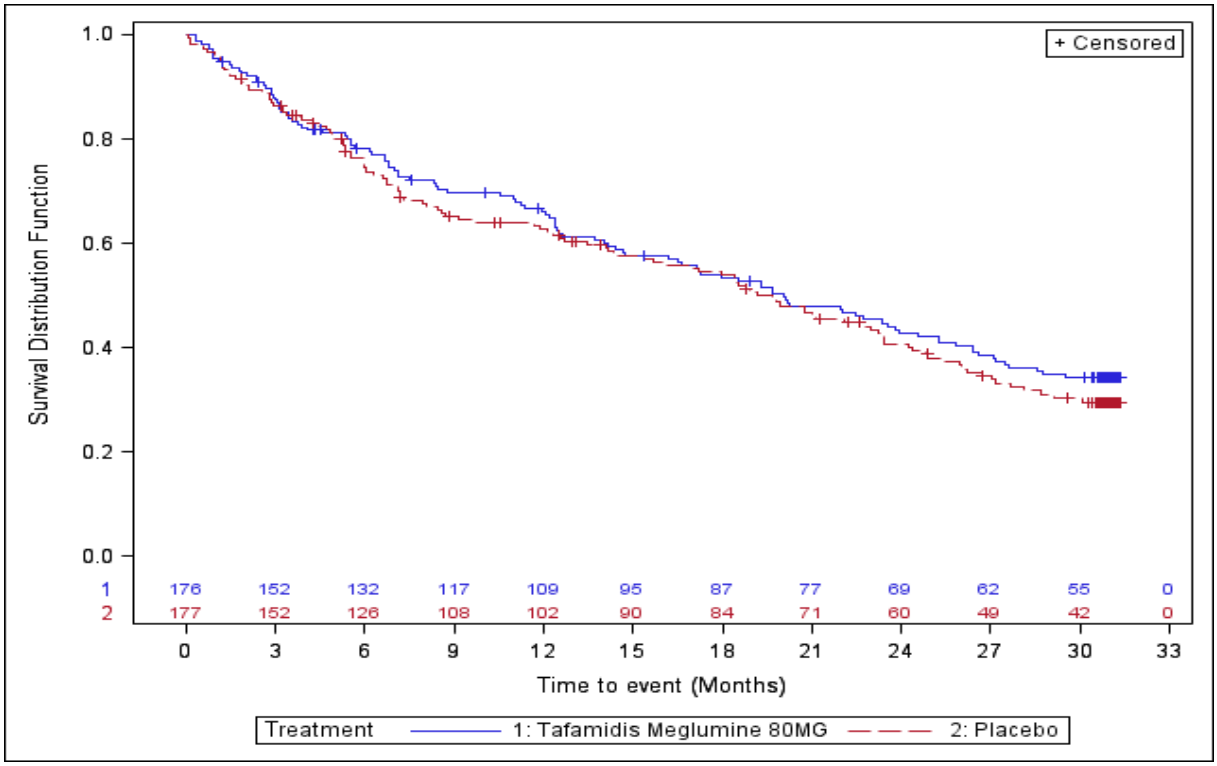



Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

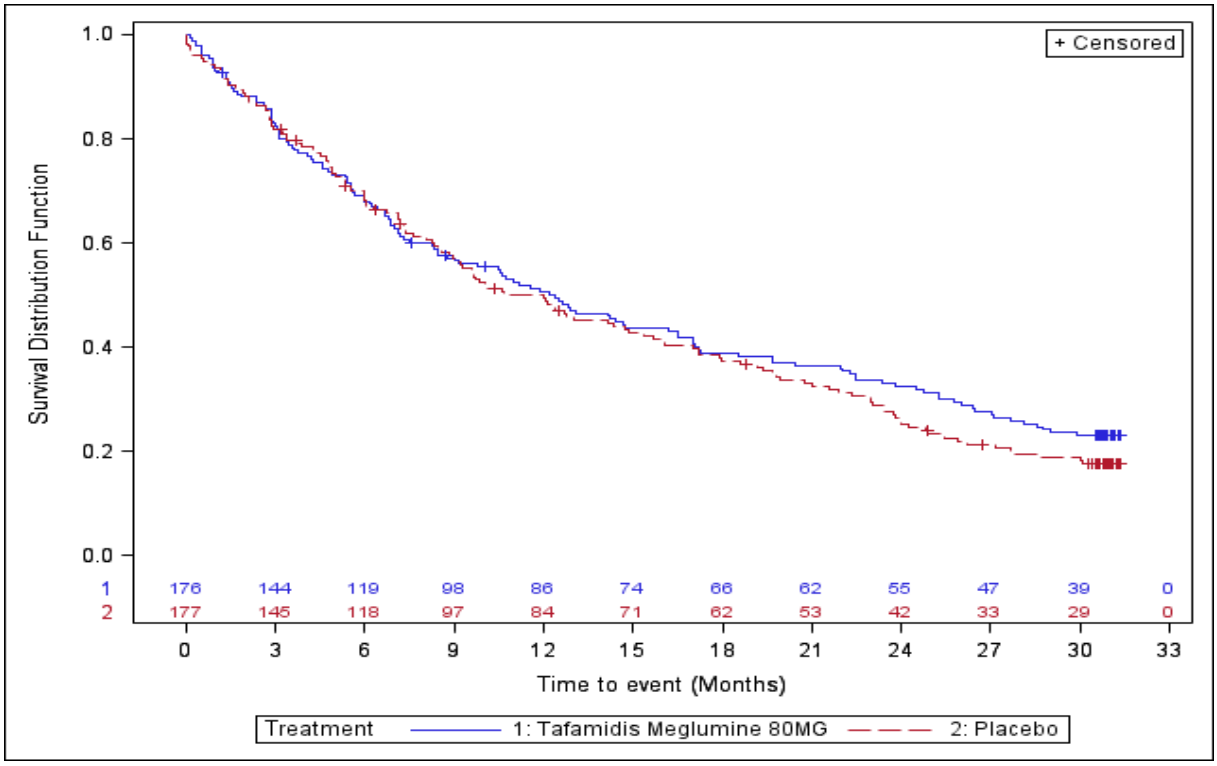



Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

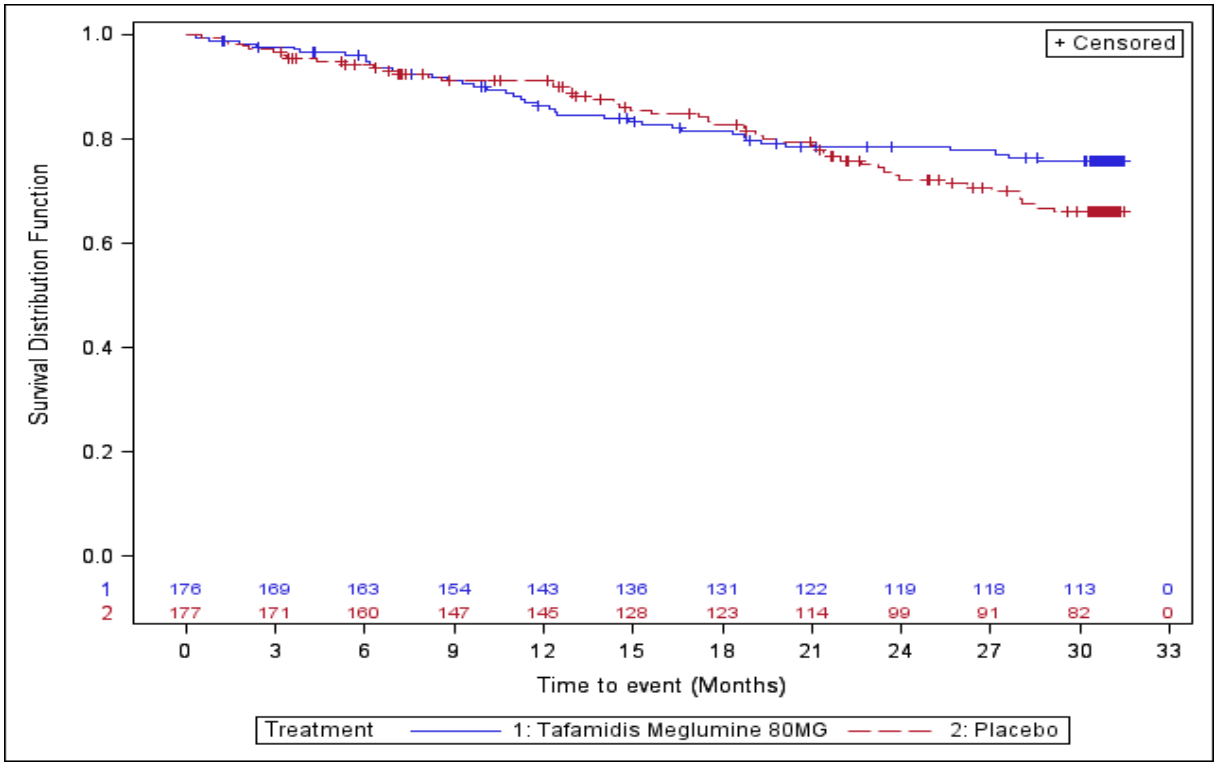



Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

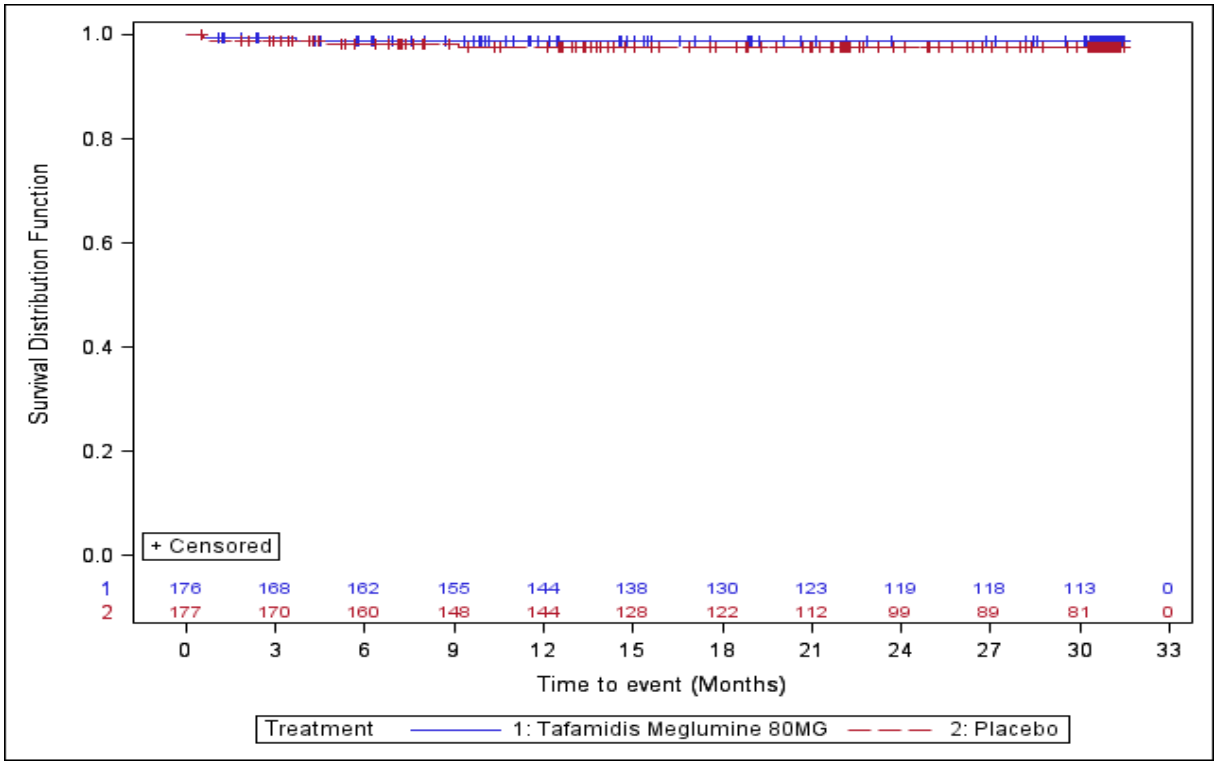



Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zur Dosisreduktion führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT 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]** | |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Safety-Population | 93/176 (52,8) | 20,63 [14,75; 29,27] | 103/177 (58,2) | 15,51 [11,99; 20,99] | 0,84 [0,63; 1,11]; 0,2269 |
| **PT: Asthenie** | | | | | |
| Safety-Population | 18/176 (10,2) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 1,68 [0,79; 3,57]; 0,1768 |
| **PT: Brustkorbschmerz** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,43; 2,37]; 0,9919 |
| **PT: Ermüdung** | | | | | |
| Safety-Population | 29/176 (16,5) | NA [NA; NA] | 33/177 (18,6) | NA [NA; NA] | 0,79 [0,48; 1,30]; 0,3474 |
| **PT: Gangstörung** | | | | | |
| Safety-Population | 4/176 (2,3) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,32 [0,10; 1,01]; 0,0527 |
| **PT: Ödem** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 20/177 (11,3) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,24; 1,05]; 0,0682 |
| **PT: Ödem peripher** | | | | | |
| Safety-Population | 30/176 (17,0) | NA [NA; NA] | 31/177 (17,5) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,56; 1,54]; 0,7788 |
| **SOC: Augenerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 30/176 (17,0) | NA [NA; NA] | 23/177 (13,0) | NA [NA; NA] | 1,20 [0,69; 2,06]; 0,5214 |
| **SOC: Endokrine Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,84 [0,41; 1,70]; 0,6219 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Hypothyreose** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 1,08 [0,47; 2,52]; 0,8493 |
| **SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Safety-Population | 76/176 (43,2) | NA [18,4; NA] | 111/177 (62,7) | 15,01 [11,7; 19,55] | 0,57 [0,42; 0,76]; 0,0001 |
| **PT: Belastungsdyspnoe** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 14/177 (7,9) | NA [NA; NA] | 0,64 [0,28; 1,44]; 0,2816 |
| **PT: Dyspnoe** | | | | | |
| Safety-Population | 29/176 (16,5) | NA [NA; NA] | 55/177 (31,1) | NA [31,08; NA] | 0,46 [0,29; 0,73]; 0,0009 |
| **PT: Epistaxis** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,39; 1,73]; 0,6062 |
| **PT: Husten** | | | | | |
| Safety-Population | 21/176 (11,9) | NA [NA; NA] | 30/177 (16,9) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,34; 1,05]; 0,0755 |
| **PT: Pleuraerguss** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 32/177 (18,1) | NA [NA; NA] | 0,39 [0,21; 0,73]; 0,0031 |
| **SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | | | |
| Safety-Population | 28/176 (15,9) | NA [NA; NA] | 23/177 (13,0) | NA [NA; NA] | 1,12 [0,64; 1,94]; 0,6968 |
| **SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | | |
| Safety-Population | 55/176 (31,3) | NA [NA; NA] | 51/177 (28,8) | NA [NA; NA] | 1,00 [0,68; 1,47]; 0,9989 |
| **PT: Ausschlag** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 0,47 [0,18; 1,26]; 0,1336 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Pruritus** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,80 [0,37; 1,72]; 0,5700 |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Safety-Population | 55/176 (31,3) | NA [NA; NA] | 74/177 (41,8) | 27,17 [22,51; NA] | 0,65 [0,45; 0,92]; 0,0148 |
| **PT: Akute Nierenschädigung** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 29/177 (16,4) | NA [NA; NA] | 0,51 [0,28; 0,94]; 0,0301 |
| **PT: Hämaturie** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 17/177 (9,6) | NA [NA; NA] | 0,55 [0,25; 1,19]; 0,1291 |
| **PT: Harnretention** | | | | | |
| Safety-Population | 7/176 (4,0) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,49 [0,20; 1,24]; 0,1336 |
| **PT: Nierenversagen** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 1,04 [0,42; 2,57]; 0,9354 |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Safety-Population | 24/176 (13,6) | NA [NA; NA] | 24/177 (13,6) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,53; 1,64]; 0,7953 |
| **PT: Anämie** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,78 [0,35; 1,74]; 0,5409 |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Safety-Population | 90/176 (51,1) | 20,14 [15,9; NA] | 100/177 (56,5) | 15,11 [10,15; 21,75] | 0,83 [0,63; 1,11]; 0,2086 |
| **PT: Diarrhö** | | | | | |
| Safety-Population | 22/176 (12,5) | NA [NA; NA] | 39/177 (22,0) | NA [NA; NA] | 0,53 [0,31; 0,89]; 0,0170 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Erbrechen** | | | | | |
| Safety-Population | 7/176 (4,0) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406 |
| **PT: Obstipation** | | | | | |
| Safety-Population | 26/176 (14,8) | NA [NA; NA] | 30/177 (16,9) | NA [NA; NA] | 0,81 [0,48; 1,37]; 0,4279 |
| **PT: Übelkeit** | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,4) | NA [NA; NA] | 36/177 (20,3) | NA [NA; NA] | 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191 |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Safety-Population | 81/176 (46,0) | 29,27 [14,82; NA] | 94/177 (53,1) | 17,81 [12,55; 23,72] | 0,79 [0,59; 1,06]; 0,1218 |
| **PT: Gleichgewichtsstörung** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,1) | NA [NA; NA] | 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077 |
| **PT: Kopfschmerz** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,80 [0,33; 1,94]; 0,6253 |
| **PT: Periphere Neuropathie** | | | | | |
| Safety-Population | 3/176 (1,7) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265 |
| **PT: Schwindelgefühl** | | | | | |
| Safety-Population | 25/176 (14,2) | NA [NA; NA] | 37/177 (20,9) | NA [NA; NA] | 0,62 [0,37; 1,04]; 0,0684 |
| **PT: Synkope** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,66 [0,30; 1,42]; 0,2849 |
| **SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 1,33 [0,59; 3,01]; 0,4878 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 44/176 (25,0) | NA [NA; NA] | 46/177 (26,0) | NA [NA; NA] | 0,89 [0,59; 1,35]; 0,5849 |
| **PT: Hypotonie** | | | | | |
| Safety-Population | 19/176 (10,8) | NA [NA; NA] | 19/177 (10,7) | NA [NA; NA] | 0,94 [0,49; 1,77]; 0,8406 |
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Safety-Population | 21/176 (11,9) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 1,54 [0,77; 3,09]; 0,2202 |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 125/176 (71,0) | 11,76 [10,35; 15,24] | 124/177 (70,1) | 12,16 [8,61; 15,61] | 0,97 [0,75; 1,24]; 0,7924 |
| **PT: Herzinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 46/176 (26,1) | NA [NA; NA] | 60/177 (33,9) | NA [NA; NA] | 0,69 [0,47; 1,01]; 0,0566 |
| **PT: Herzinsuffizienz akut** | | | | | |
| Safety-Population | 24/176 (13,6) | NA [NA; NA] | 17/177 (9,6) | NA [NA; NA] | 1,30 [0,70; 2,43]; 0,4092 |
| **PT: Stauungsinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 22/176 (12,5) | NA [NA; NA] | 33/177 (18,6) | NA [NA; NA] | 0,63 [0,37; 1,08]; 0,0934 |
| **PT: Tachykardie ventrikulär** | | | | | |
| Safety-Population | 7/176 (4,0) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,45 [0,18; 1,12]; 0,0860 |
| **PT: Vorhofflattern** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,59 [0,27; 1,32]; 0,2018 |
| **PT: Vorhofflimmern** | | | | | |
| Safety-Population | 35/176 (19,9) | NA [NA; NA] | 33/177 (18,6) | NA [NA; NA] | 0,98 [0,61; 1,57]; 0,9226 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 116/176 (65,9) | 13,04 [10,51; 16,1] | 109/177 (61,6) | 18,04 [13,93; 20,9] | 1,08 [0,83; 1,40]; 0,5875 |
| **PT: Bronchitis** | | | | | |
| Safety-Population | 21/176 (11,9) | NA [NA; NA] | 19/177 (10,7) | NA [NA; NA] | 1,04 [0,56; 1,95]; 0,8909 |
| **PT: Harnwegsinfektion** | | | | | |
| Safety-Population | 16/176 (9,1) | NA [NA; NA] | 27/177 (15,3) | NA [NA; NA] | 0,54 [0,29; 1,00]; 0,0502 |
| **PT: Infektion der oberen Atemwege** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,50; 1,95]; 0,9687 |
| **PT: Nasopharyngitis** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 17/177 (9,6) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,36; 1,51]; 0,4094 |
| **PT: Pneumonie** | | | | | |
| Safety-Population | 23/176 (13,1) | NA [NA; NA] | 17/177 (9,6) | NA [NA; NA] | 1,30 [0,69; 2,44]; 0,4123 |
| **PT: Sinusitis** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,6) | NA [NA; NA] | 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353 |
| **PT: Zellulitis** | | | | | |
| Safety-Population | 8/176 (4,5) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 0,68 [0,28; 1,67]; 0,4035 |
| **SOC: Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,94 [0,46; 1,93]; 0,8725 |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 43/176 (24,4) | NA [NA; NA] | 42/177 (23,7) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,66; 1,54]; 0,9723 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Schlaflosigkeit** | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,4) | NA [NA; NA] | 22/177 (12,4) | NA [NA; NA] | 0,86 [0,47; 1,58]; 0,6235 |
| **SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 86/176 (48,9) | 24,74 [17,61; 30,26] | 85/177 (48,0) | 19,06 [14,0; NA] | 0,91 [0,68; 1,23]; 0,5561 |
| **PT: Arthralgie** | | | | | |
| Safety-Population | 18/176 (10,2) | NA [NA; NA] | 21/177 (11,9) | NA [NA; NA] | 0,79 [0,42; 1,48]; 0,4543 |
| **PT: Muskelschwäche** | | | | | |
| Safety-Population | 5/176 (2,8) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464 |
| **PT: Muskelspasmen** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 14/177 (7,9) | NA [NA; NA] | 0,96 [0,46; 2,00]; 0,9207 |
| **PT: Rückenschmerzen** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 24/177 (13,6) | NA [NA; NA] | 0,69 [0,37; 1,29]; 0,2483 |
| **PT: Schmerz in einer Extremität** | | | | | |
| Safety-Population | 27/176 (15,3) | NA [NA; NA] | 20/177 (11,3) | NA [NA; NA] | 1,28 [0,72; 2,30]; 0,3971 |
| **PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 1,16 [0,51; 2,60]; 0,7249 |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Safety-Population | 73/176 (41,5) | NA [27,24; NA] | 110/177 (62,1) | 19,29 [15,15; 22,44] | 0,53 [0,39; 0,71]; < 0,0001 |
| **PT: Appetit vermindert** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 25/177 (14,1) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Flüssigkeitsretention** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260 |
| **PT: Gicht** | | | | | |
| Safety-Population | 18/176 (10,2) | NA [NA; NA] | 29/177 (16,4) | NA [NA; NA] | 0,55 [0,31; 0,998]; 0,0494 |
| **PT: Hyperkaliämie** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,37; 1,84]; 0,6291 |
| **PT: Hypokaliämie** | | | | | |
| Safety-Population | 16/176 (9,1) | NA [NA; NA] | 19/177 (10,7) | NA [NA; NA] | 0,78 [0,40; 1,51]; 0,4570 |
| **PT: Hyponatriämie** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,89 [0,41; 1,97]; 0,7800 |
| **PT: Überwässerung** | | | | | |
| Safety-Population | 19/176 (10,8) | NA [NA; NA] | 29/177 (16,4) | NA [NA; NA] | 0,62 [0,35; 1,11]; 0,1080 |
| **SOC: Untersuchungen** | | | | | |
| Safety-Population | 73/176 (41,5) | NA [20,63; NA] | 85/177 (48,0) | 23,95 [20,67; 27,43] | 0,82 [0,60; 1,12]; 0,2027 |
| **PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,76 [0,31; 1,84]; 0,5423 |
| **PT: Gewicht erhöht** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 1,09 [0,49; 2,40]; 0,8340 |
| **PT: Gewicht erniedrigt** | | | | | |
| Safety-Population | 8/176 (4,5) | NA [NA; NA] | 18/177 (10,2) | NA [NA; NA] | 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Safety-Population | 68/176 (38,6) | NA [29,14; NA] | 66/177 (37,3) | NA [25,82; NA] | 0,96 [0,68; 1,35]; 0,8217 |
| **PT: Kontusion** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,8) | NA [NA; NA] | 2,23 [0,77; 6,46]; 0,1393 |
| **PT: Sturz** | | | | | |
| Safety-Population | 43/176 (24,4) | NA [NA; NA] | 41/177 (23,2) | NA [NA; NA] | 1,01 [0,65; 1,55]; 0,9800 |

Quellen: Tab. 14.P2.4.3.1 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TTR: Transthyretin

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,42; 0,76]; p = 0,0001). Für die dazugehörigen PT Dyspnoe und Pleuraerguss zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; p = 0,0009 und HR [95 %-KI]: 0,39 [0,21; 0,73]; p = 0,0031).

Für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,92]; p = 0,0148). Für das dazugehörige PT akute Nierenschädigung zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,28; 0,94]; p = 0,0301).

Für Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,63; 1,11]; p = 0,2086) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,89]; p = 0,0170, HR [95 %-KI]: 0,39 [0,16; 0,96]; p = 0,0406 und HR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,90]; p = 0,0191).

Für Gleichgewichtsstörung aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,59; 1,06]; p = 0,1218) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 7,45 [1,70; 32,65]; p = 0,0077). Für periphere Neuropathie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,07; 0,85]; p = 0,0265).

Für Sinusitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,83; 1,40]; p = 0,5875) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 9,12 [1,16; 71,47]; p = 0,0353).

Für Muskelschwäche aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,68; 1,23]; p = 0,5561) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,12; 0,98]; p = 0,0464).

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,39; 0,71]; p < 0,0001). Für die dazugehörigen PT Appetit vermindert, Flüssigkeitsretention und Gicht zeigten sich jeweils auch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,26; 0,97]; p = 0,0411, HR [95 %-KI]: 0,34 [0,13; 0,88]; p = 0,0260 und HR [95 %-KI]: 0,55 [0,31; 0,998]; p = 0,0494).

Für Gewicht erniedrigt aus der SOC Untersuchungen (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,60; 1,12]; p = 0,2027) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,18; 0,94]; p = 0,0354).

Für die anderen UE (sortiert nach SOC und PT) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

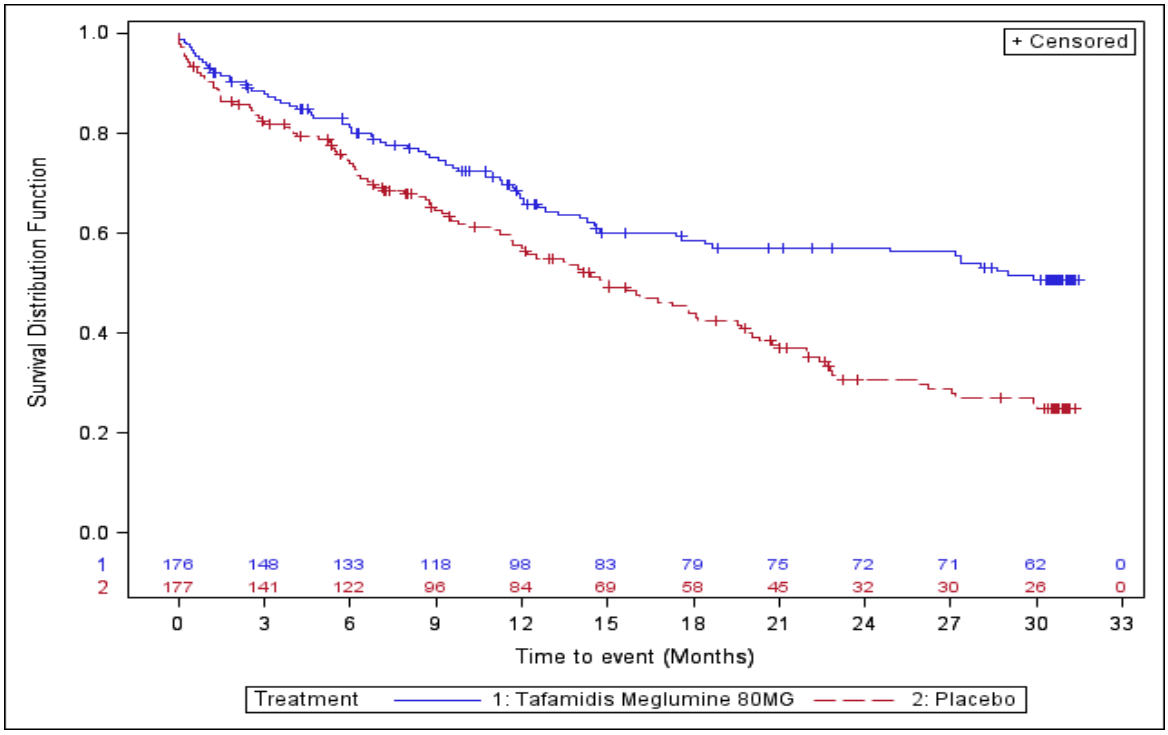



Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

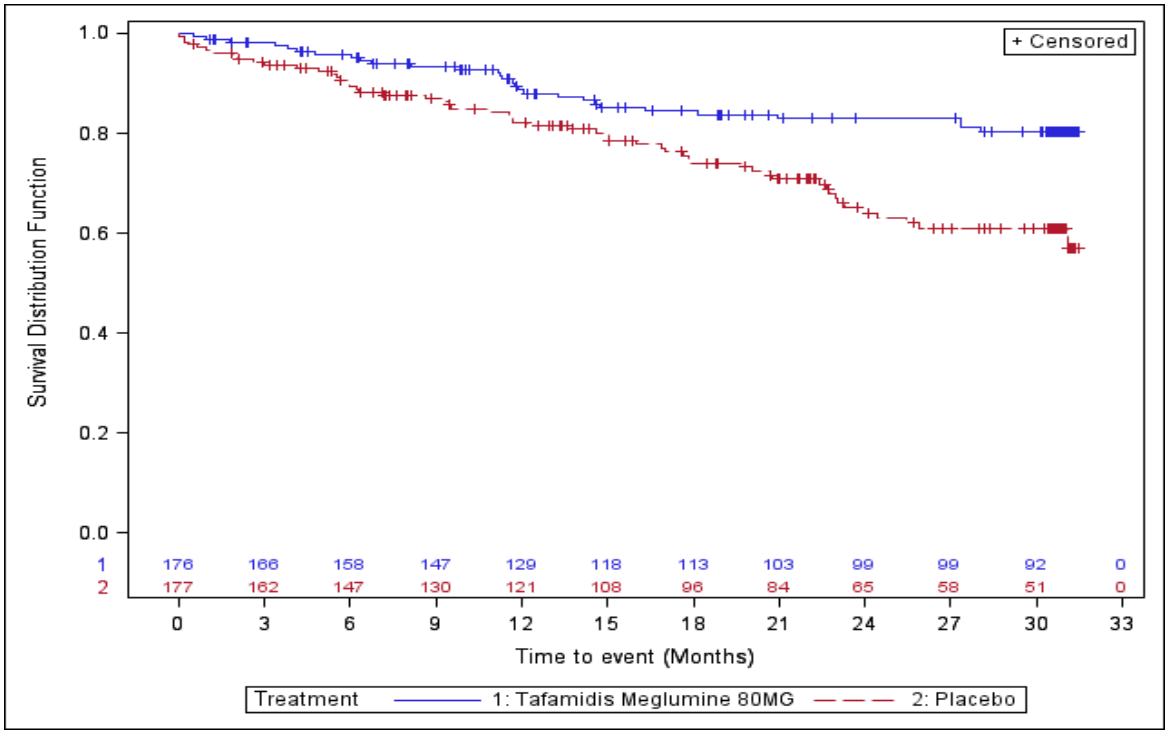



Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

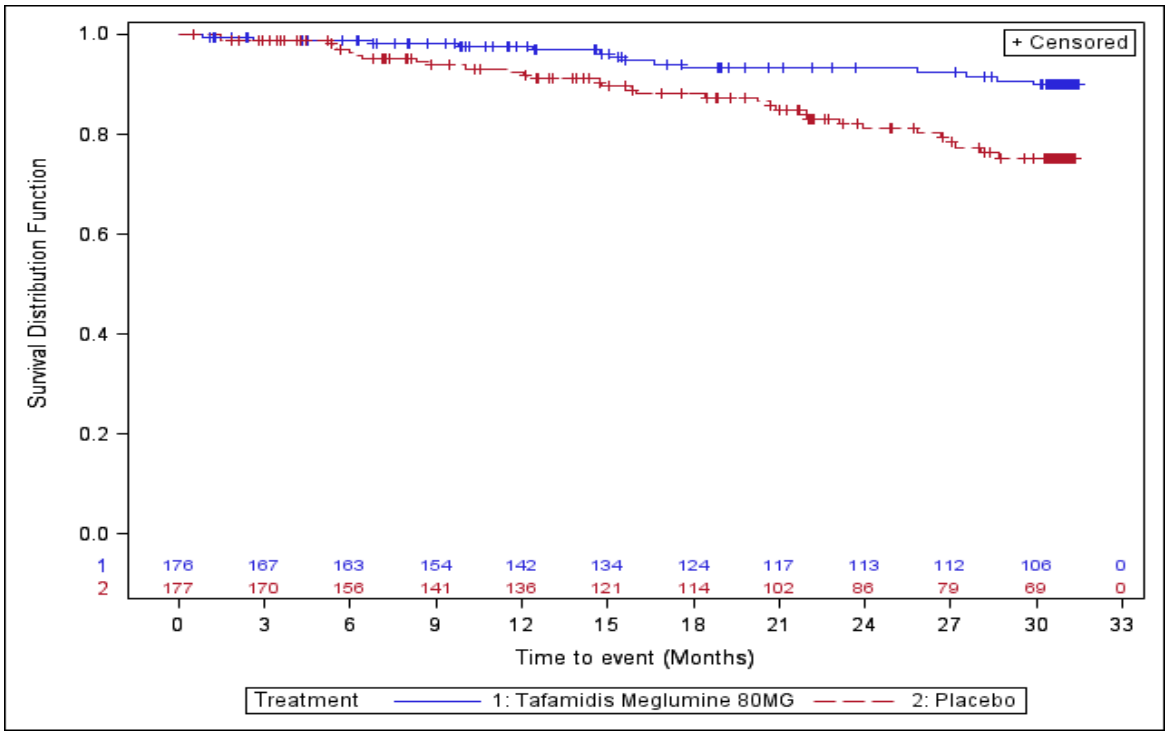



Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Pleuraerguss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

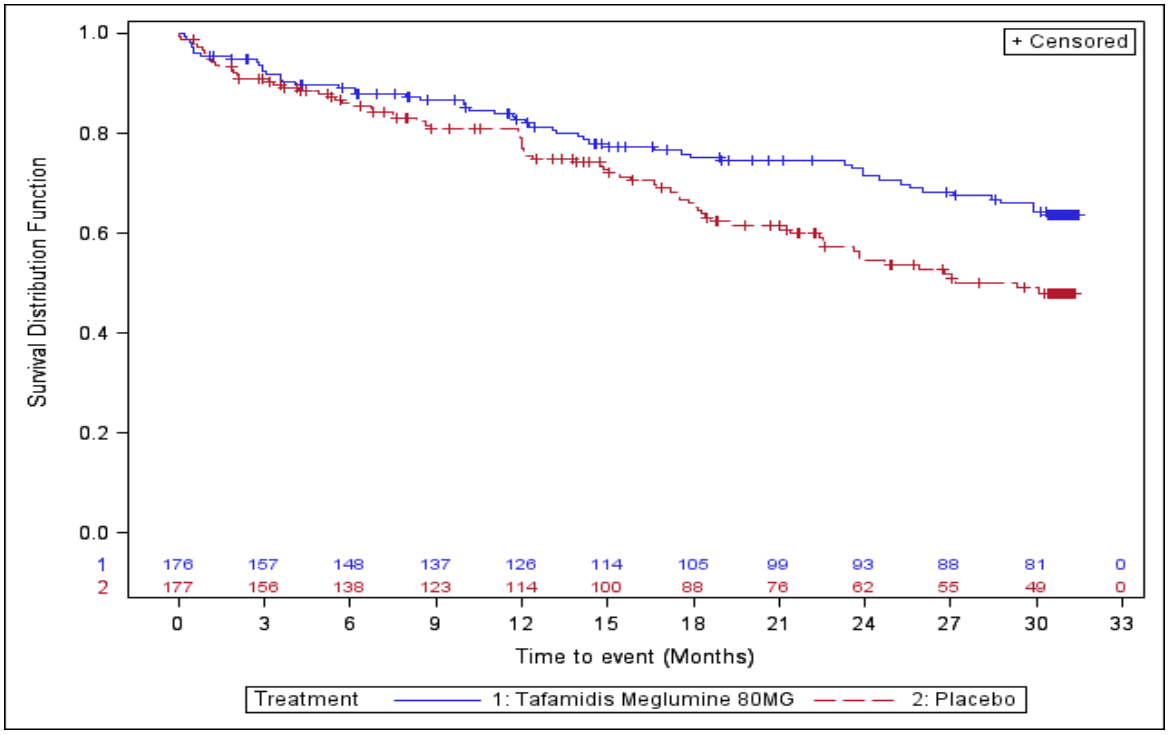



Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

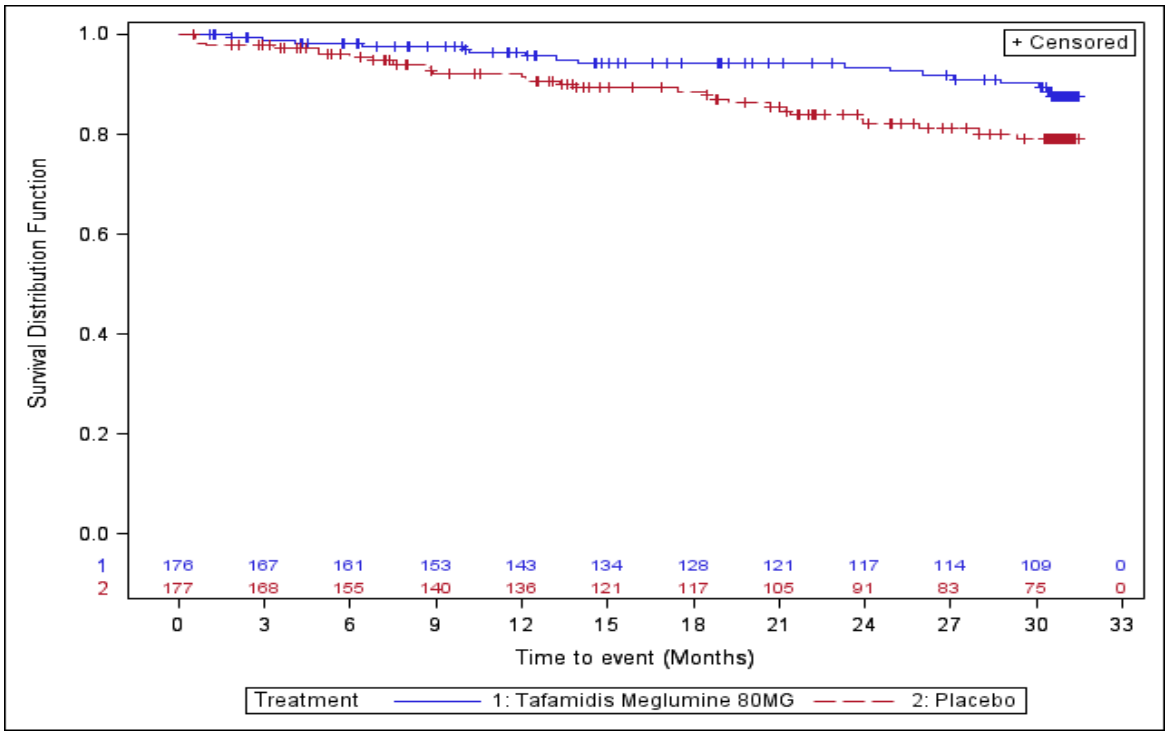



Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

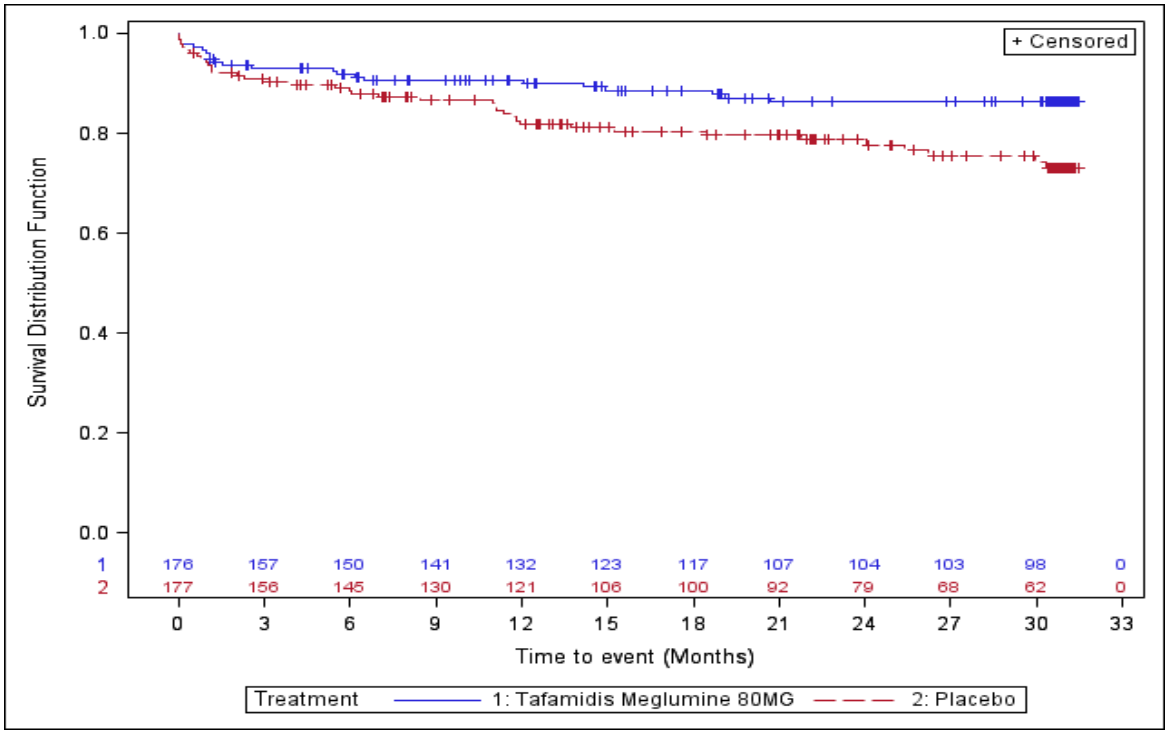



Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

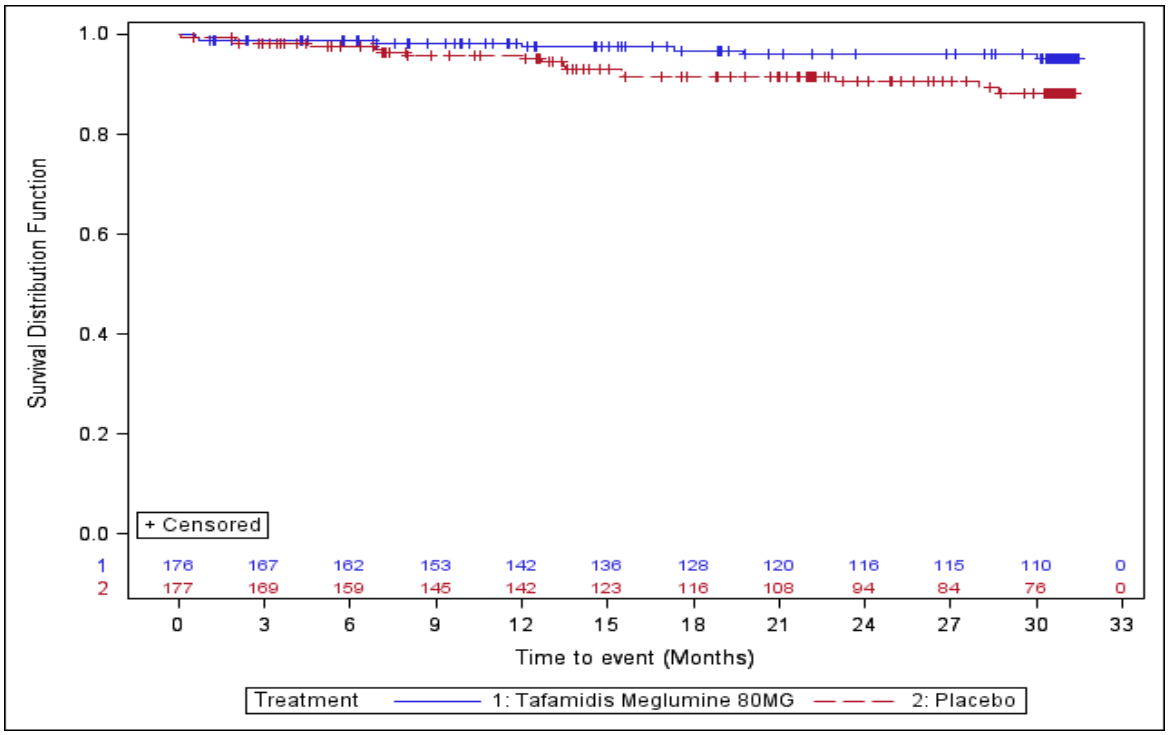



Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

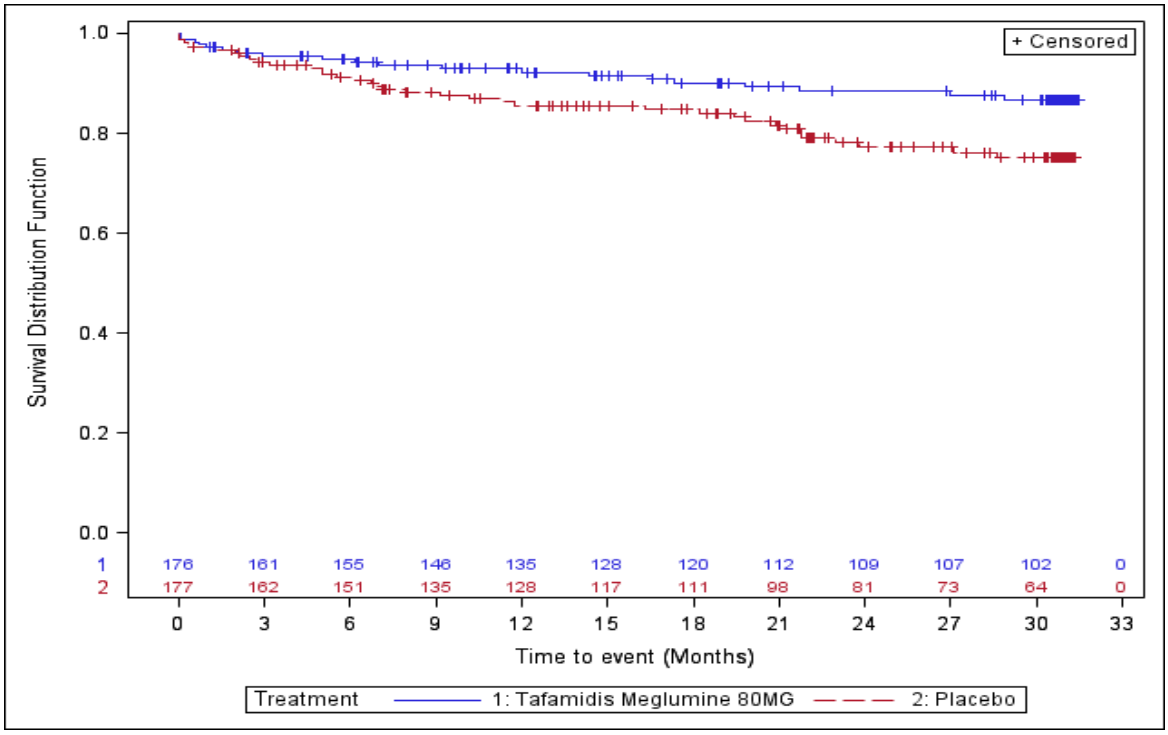



Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

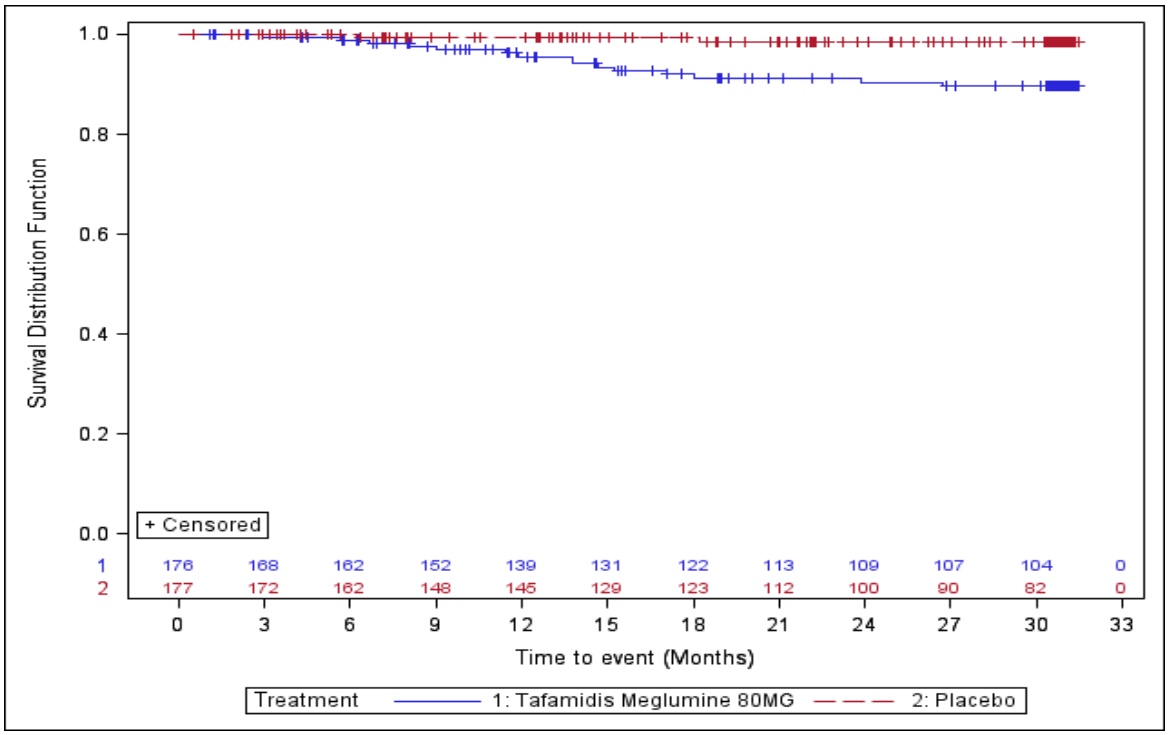



Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Gleichgewichtsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

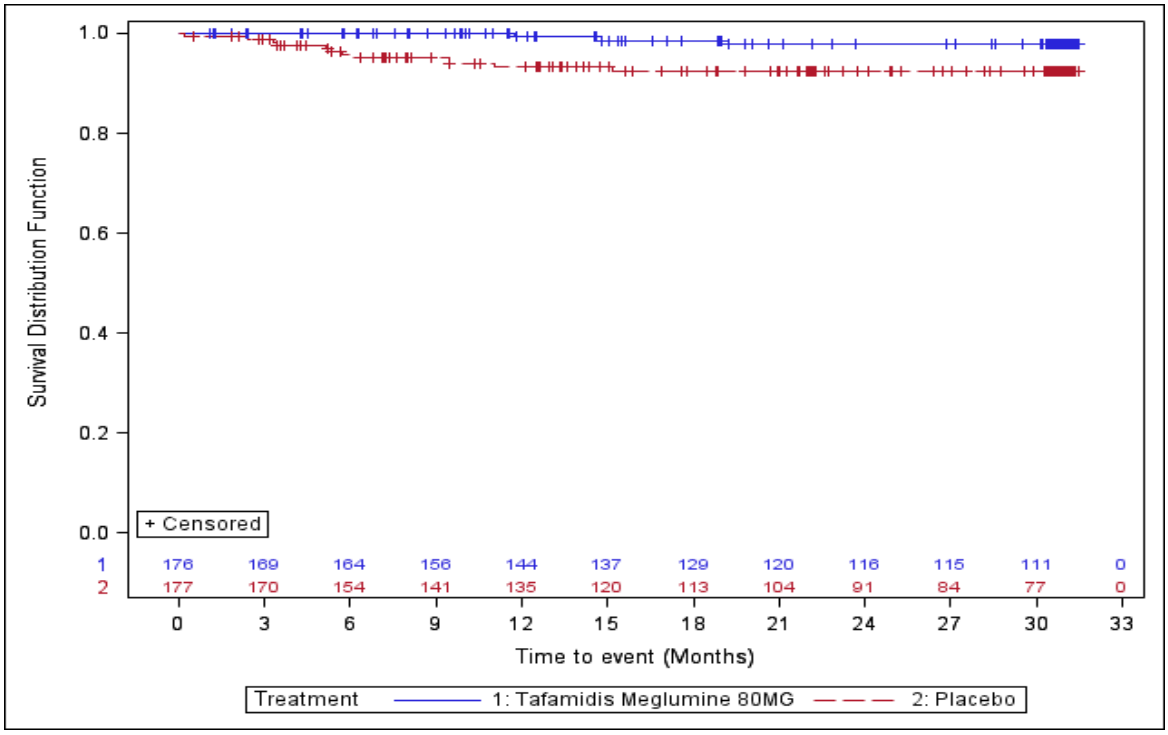



Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel(ATTR-ACT)

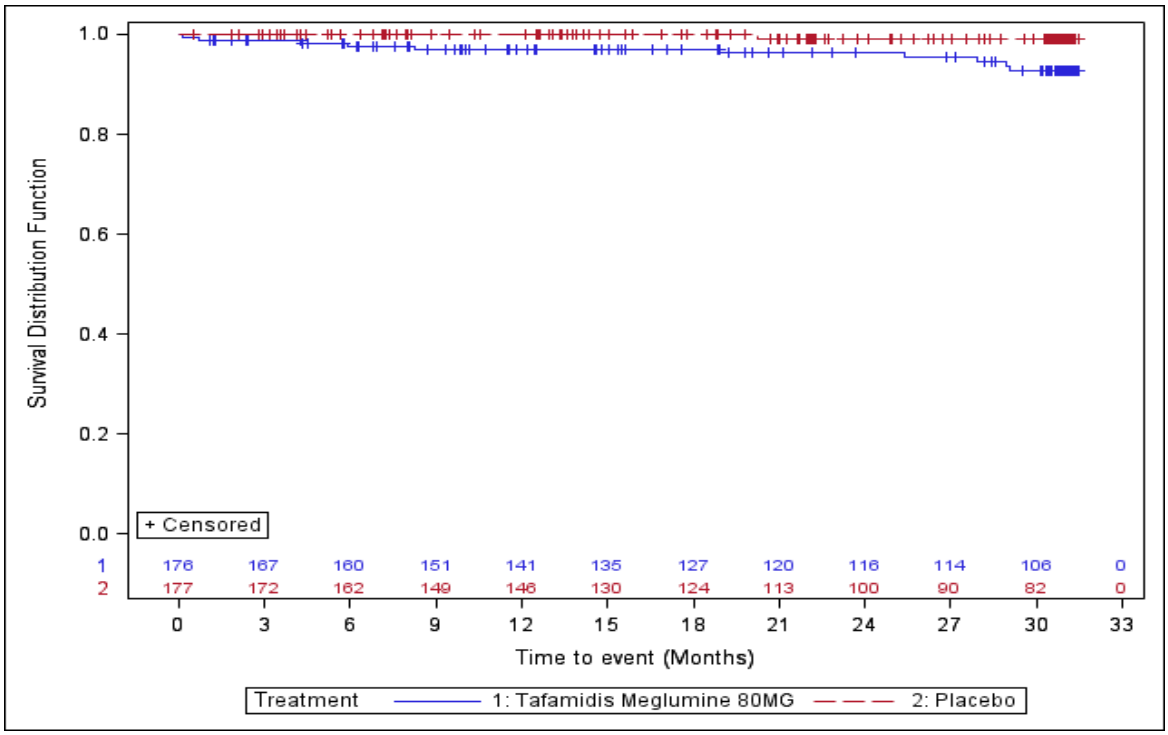



Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Sinusitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

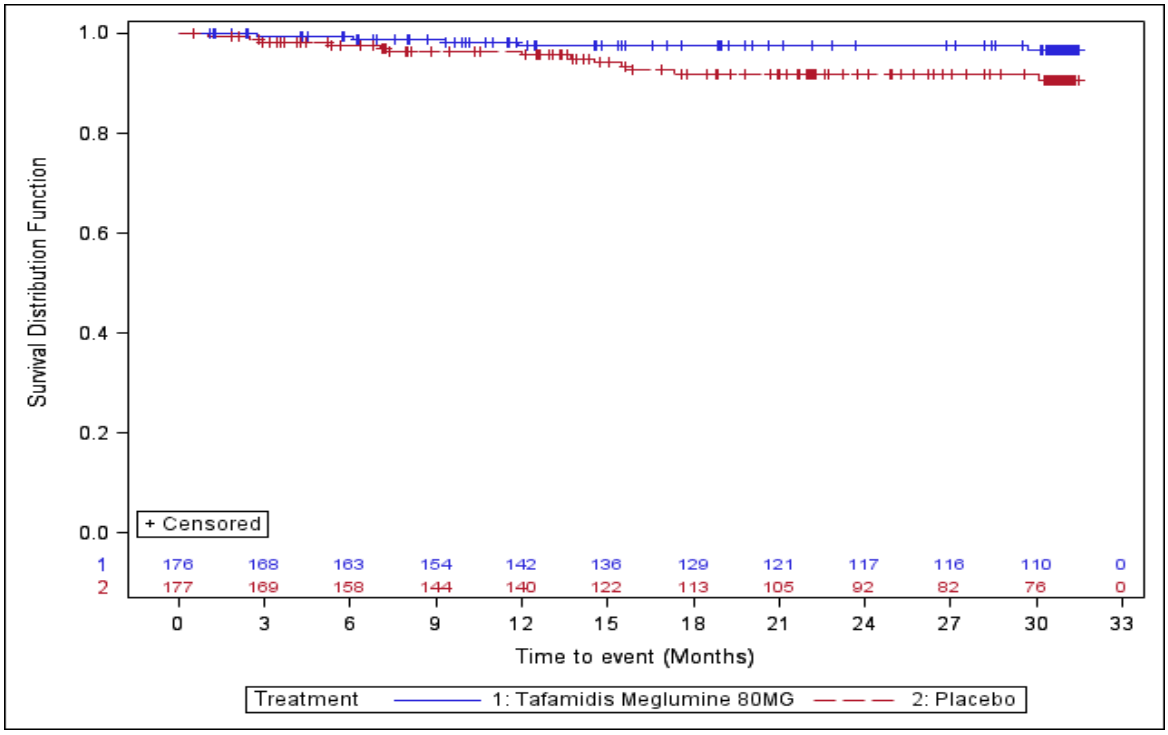



Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Muskelschwäche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

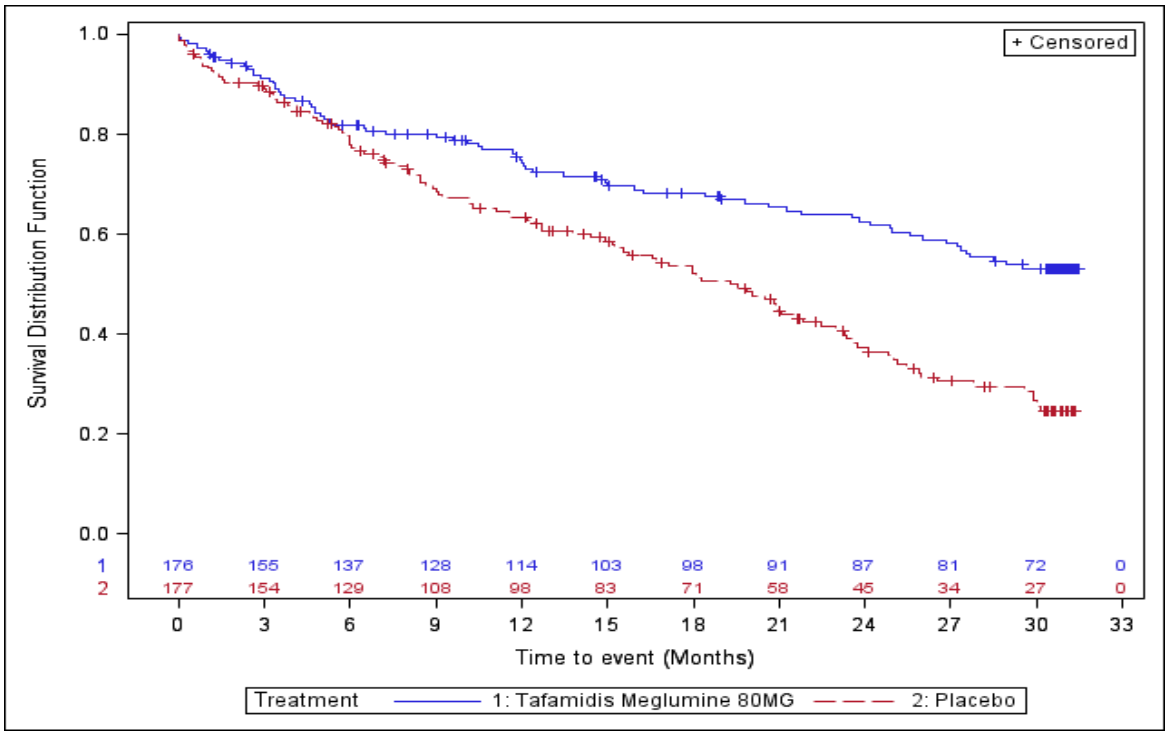



Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

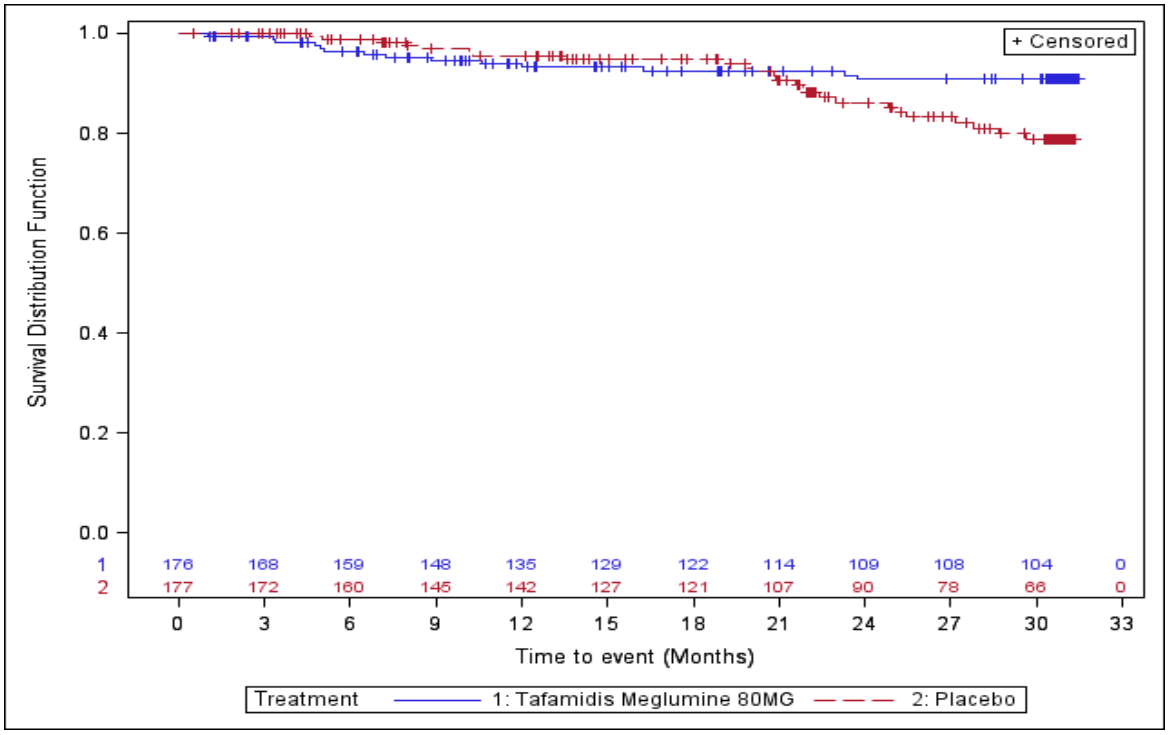



Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Appetit vermindert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

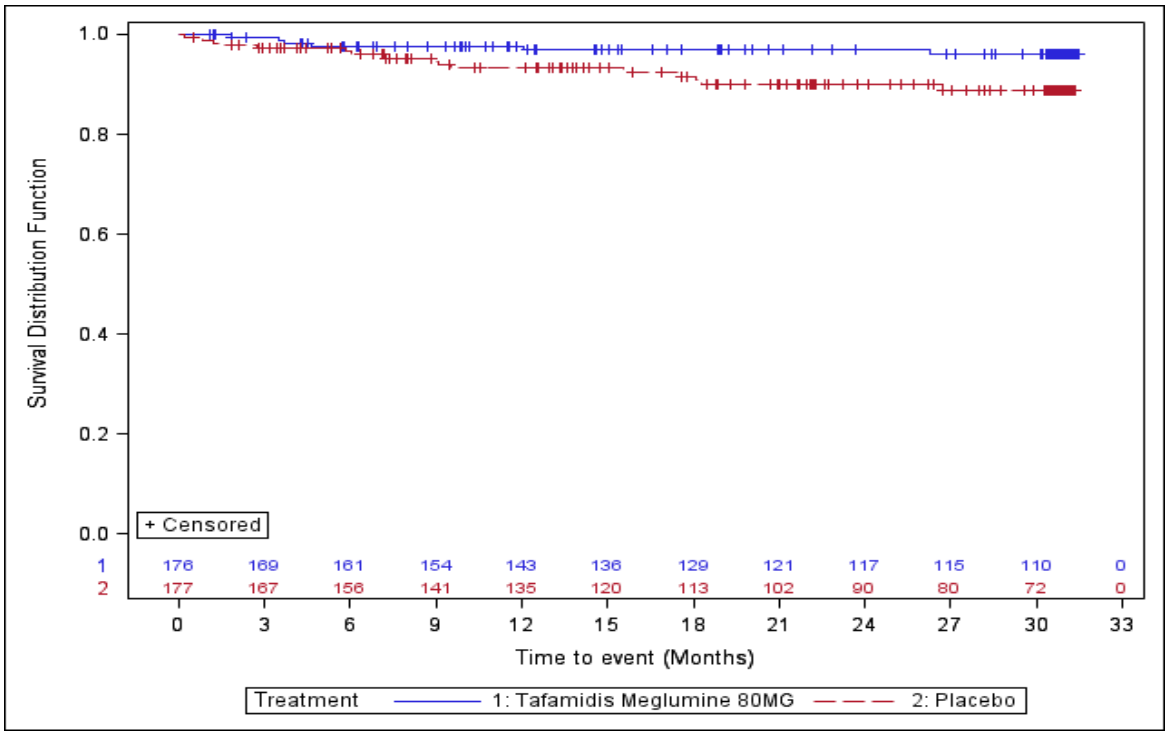



Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Flüssigkeitsretention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

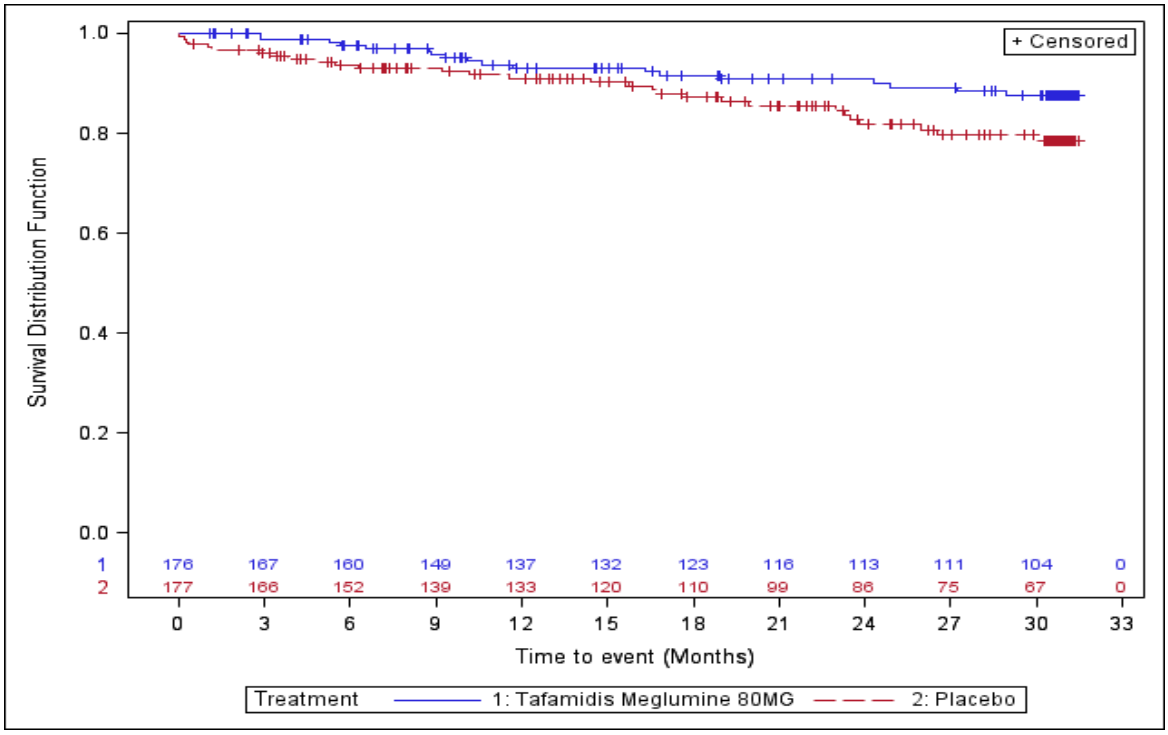



Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Gicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

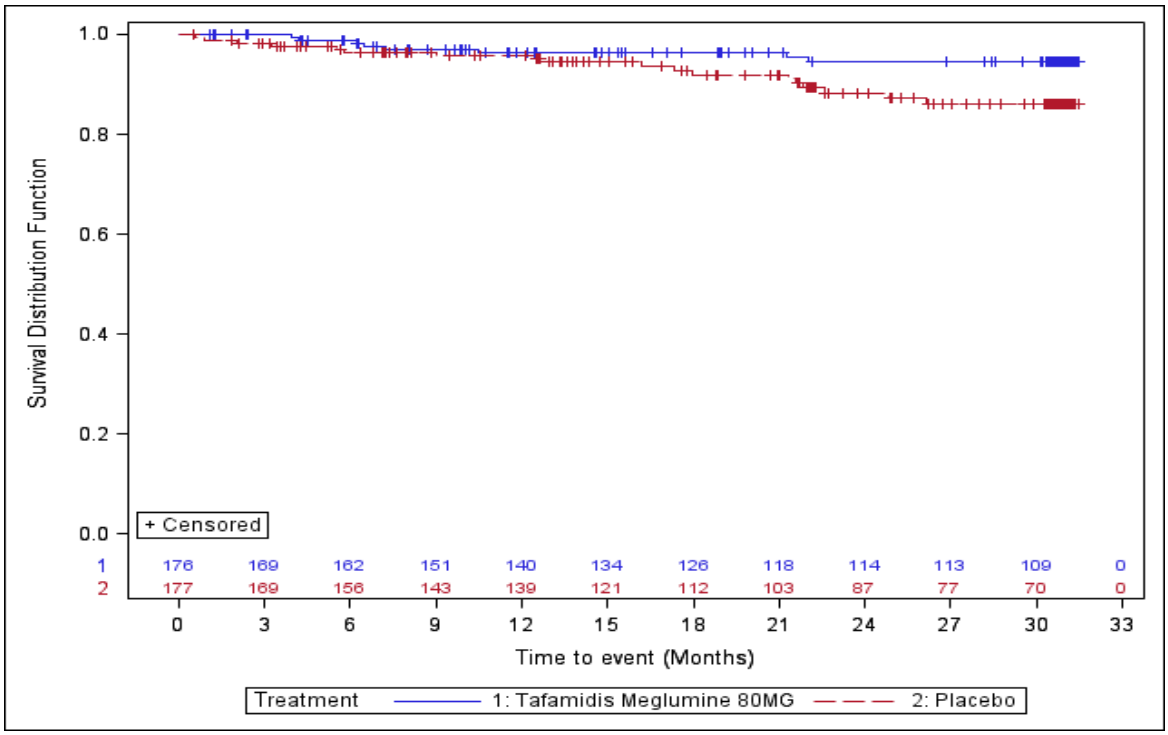



Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Gewicht erniedrigt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für häufige nicht schwere UE nach SOC und PT 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]** | |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Safety-Population | 90/176 (51,1) | 23,26 [15,21; NA] | 94/177 (53,1) | 17,91 [13,57; 23,49] | 0,89 [0,66; 1,19]; 0,4156 |
| **PT: Asthenie** | | | | | |
| Safety-Population | 16/176 (9,1) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 1,60 [0,73; 3,55]; 0,2425 |
| **PT: Brustkorbbeschwerden** | | | | | |
| Safety-Population | 8/176 (4,5) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,32; 2,17]; 0,7093 |
| **PT: Brustkorbschmerz** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 7/177 (4,0) | NA [NA; NA] | 1,18 [0,44; 3,17]; 0,7463 |
| **PT: Ermüdung** | | | | | |
| Safety-Population | 28/176 (15,9) | NA [NA; NA] | 33/177 (18,6) | NA [NA; NA] | 0,76 [0,46; 1,26]; 0,2826 |
| **PT: Gangstörung** | | | | | |
| Safety-Population | 4/176 (2,3) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,32 [0,10; 1,01]; 0,0527 |
| **PT: Ödem** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 19/177 (10,7) | NA [NA; NA] | 0,52 [0,25; 1,11]; 0,0897 |
| **PT: Ödem peripher** | | | | | |
| Safety-Population | 30/176 (17,0) | NA [NA; NA] | 31/177 (17,5) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,56; 1,54]; 0,7788 |
| **PT: Periphere Schwellung** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,21; 1,70]; 0,3386 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **SOC: Augenerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 29/176 (16,5) | NA [NA; NA] | 23/177 (13,0) | NA [NA; NA] | 1,15 [0,66; 1,98]; 0,6267 |
| **PT: Katarakt** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,1) | NA [NA; NA] | 4,21 [0,91; 19,53]; 0,0660 |
| **SOC: Endokrine Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,41; 1,69]; 0,6146 |
| **PT: Hypothyreose** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 1,08 [0,47; 2,52]; 0,8493 |
| **SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Safety-Population | 73/176 (41,5) | NA [24,9; NA] | 102/177 (57,6) | 17,25 [13,44; 20,76] | 0,61 [0,45; 0,82]; 0,0013 |
| **PT: Belastungsdyspnoe** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,70 [0,30; 1,59]; 0,3917 |
| **PT: Dyspnoe** | | | | | |
| Safety-Population | 27/176 (15,3) | NA [NA; NA] | 51/177 (28,8) | NA [31,08; NA] | 0,46 [0,29; 0,74]; 0,0012 |
| **PT: Epistaxis** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 14/177 (7,9) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,38; 1,77]; 0,6085 |
| **PT: Husten** | | | | | |
| Safety-Population | 21/176 (11,9) | NA [NA; NA] | 30/177 (16,9) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,34; 1,05]; 0,0755 |
| **PT: Pleuraerguss** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 31/177 (17,5) | NA [NA; NA] | 0,40 [0,21; 0,75]; 0,0042 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | | | |
| Safety-Population | 28/176 (15,9) | NA [NA; NA] | 23/177 (13,0) | NA [NA; NA] | 1,12 [0,64; 1,94]; 0,6968 |
| **PT: Gynäkomastie** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 6/177 (3,4) | NA [NA; NA] | 1,37 [0,49; 3,88]; 0,5476 |
| **SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | | |
| Safety-Population | 53/176 (30,1) | NA [NA; NA] | 51/177 (28,8) | NA [NA; NA] | 0,96 [0,65; 1,42]; 0,8502 |
| **PT: Ausschlag** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 0,47 [0,18; 1,26]; 0,1336 |
| **PT: Pruritus** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,80 [0,37; 1,72]; 0,5700 |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Safety-Population | 49/176 (27,8) | NA [NA; NA] | 66/177 (37,3) | NA [24,67; NA] | 0,63 [0,44; 0,92]; 0,0167 |
| **PT: Akute Nierenschädigung** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 22/177 (12,4) | NA [NA; NA] | 0,39 [0,18; 0,82]; 0,0138 |
| **PT: Hämaturie** | | | | | |
| Safety-Population | 8/176 (4,5) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,48 [0,20; 1,14]; 0,0973 |
| **PT: Harnretention** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 0,62 [0,22; 1,76]; 0,3730 |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Safety-Population | 23/176 (13,1) | NA [NA; NA] | 24/177 (13,6) | NA [NA; NA] | 0,89 [0,50; 1,58]; 0,6868 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Anämie** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,72 [0,31; 1,64]; 0,4344 |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Safety-Population | 90/176 (51,1) | 20,14 [15,9; NA] | 98/177 (55,4) | 15,57 [10,71; 22,77] | 0,85 [0,64; 1,14]; 0,2768 |
| **PT: Diarrhö** | | | | | |
| Safety-Population | 22/176 (12,5) | NA [NA; NA] | 38/177 (21,5) | NA [NA; NA] | 0,54 [0,32; 0,92]; 0,0231 |
| **PT: Erbrechen** | | | | | |
| Safety-Population | 7/176 (4,0) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406 |
| **PT: Obstipation** | | | | | |
| Safety-Population | 25/176 (14,2) | NA [NA; NA] | 29/177 (16,4) | NA [NA; NA] | 0,80 [0,47; 1,37]; 0,4212 |
| **PT: Übelkeit** | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,4) | NA [NA; NA] | 36/177 (20,3) | NA [NA; NA] | 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191 |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Safety-Population | 74/176 (42,0) | NA [18,99; NA] | 88/177 (49,7) | 20,21 [14,75; 25,86] | 0,77 [0,56; 1,05]; 0,0960 |
| **PT: Gleichgewichtsstörung** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,1) | NA [NA; NA] | 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077 |
| **PT: Kopfschmerz** | | | | | |
| Safety-Population | 8/176 (4,5) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 0,79 [0,31; 2,00]; 0,6192 |
| **PT: Periphere Neuropathie** | | | | | |
| Safety-Population | 3/176 (1,7) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Schwindelgefühl** | | | | | |
| Safety-Population | 25/176 (14,2) | NA [NA; NA] | 33/177 (18,6) | NA [NA; NA] | 0,70 [0,42; 1,18]; 0,1799 |
| **PT: Synkope** | | | | | |
| Safety-Population | 7/176 (4,0) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 0,57 [0,22; 1,45]; 0,2385 |
| **SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 1,33 [0,59; 3,01]; 0,4878 |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 43/176 (24,4) | NA [NA; NA] | 41/177 (23,2) | NA [NA; NA] | 0,98 [0,64; 1,51]; 0,9300 |
| **PT: Hypotonie** | | | | | |
| Safety-Population | 18/176 (10,2) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 1,06 [0,54; 2,09]; 0,8620 |
| **PT: Orthostasesyndrom** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,8) | NA [NA; NA] | 1,77 [0,59; 5,33]; 0,3064 |
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 1,31 [0,60; 2,85]; 0,5027 |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 104/176 (59,1) | 17,61 [13,47; 22,31] | 103/177 (58,2) | 16,95 [12,45; 20,93] | 0,93 [0,71; 1,22]; 0,5908 |
| **PT: Herzinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 33/176 (18,8) | NA [NA; NA] | 48/177 (27,1) | NA [NA; NA] | 0,61 [0,39; 0,96]; 0,0318 |
| **PT: Herzinsuffizienz akut** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 1,24 [0,55; 2,80]; 0,6066 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Stauungsinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 8/176 (4,5) | NA [NA; NA] | 14/177 (7,9) | NA [NA; NA] | 0,54 [0,23; 1,29]; 0,1662 |
| **PT: Vorhofflattern** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,26; 1,41]; 0,2395 |
| **PT: Vorhofflimmern** | | | | | |
| Safety-Population | 32/176 (18,2) | NA [NA; NA] | 32/177 (18,1) | NA [NA; NA] | 0,91 [0,56; 1,48]; 0,6980 |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 106/176 (60,2) | 14,95 [11,37; 18,23] | 102/177 (57,6) | 18,89 [14,29; 23,0] | 1,03 [0,79; 1,36]; 0,8046 |
| **PT: Bronchitis** | | | | | |
| Safety-Population | 21/176 (11,9) | NA [NA; NA] | 19/177 (10,7) | NA [NA; NA] | 1,04 [0,56; 1,95]; 0,8909 |
| **PT: Harnwegsinfektion** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 26/177 (14,7) | NA [NA; NA] | 0,52 [0,28; 0,99]; 0,0454 |
| **PT: Infektion der oberen Atemwege** | | | | | |
| Safety-Population | 16/176 (9,1) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,46; 1,85]; 0,8270 |
| **PT: Nasopharyngitis** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 17/177 (9,6) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,36; 1,51]; 0,4094 |
| **PT: Pneumonie** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 1,17 [0,55; 2,51]; 0,6862 |
| **PT: Sinusitis** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,6) | NA [NA; NA] | 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Zellulitis** | | | | | |
| Safety-Population | 7/176 (4,0) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,24; 1,53]; 0,2837 |
| **SOC: Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 14/177 (7,9) | NA [NA; NA] | 0,87 [0,41; 1,85]; 0,7178 |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 40/176 (22,7) | NA [NA; NA] | 42/177 (23,7) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,60; 1,44]; 0,7522 |
| **PT: Schlaflosigkeit** | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,4) | NA [NA; NA] | 22/177 (12,4) | NA [NA; NA] | 0,86 [0,47; 1,58]; 0,6235 |
| **SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 84/176 (47,7) | 26,68 [17,64; NA] | 84/177 (47,5) | 20,07 [14,52; NA] | 0,90 [0,67; 1,23]; 0,5154 |
| **PT: Arthralgie** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 19/177 (10,7) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,43; 1,58]; 0,5538 |
| **PT: Muskelschwäche** | | | | | |
| Safety-Population | 5/176 (2,8) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464 |
| **PT: Muskelspasmen** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 14/177 (7,9) | NA [NA; NA] | 0,96 [0,46; 2,00]; 0,9207 |
| **PT: Osteoarthrose** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 7/177 (4,0) | NA [NA; NA] | 1,10 [0,41; 2,97]; 0,8463 |
| **PT: Rückenschmerzen** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 24/177 (13,6) | NA [NA; NA] | 0,69 [0,37; 1,29]; 0,2455 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Schmerz in einer Extremität** | | | | | |
| Safety-Population | 27/176 (15,3) | NA [NA; NA] | 20/177 (11,3) | NA [NA; NA] | 1,28 [0,72; 2,30]; 0,3971 |
| **PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 1,16 [0,51; 2,60]; 0,7249 |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Safety-Population | 71/176 (40,3) | NA [27,37; NA] | 106/177 (59,9) | 20,07 [16,56; 23,29] | 0,53 [0,39; 0,72]; < 0,0001 |
| **PT: Appetit vermindert** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 25/177 (14,1) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411 |
| **PT: Flüssigkeitsretention** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 16/177 (9,0) | NA [NA; NA] | 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260 |
| **PT: Gicht** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 29/177 (16,4) | NA [NA; NA] | 0,52 [0,29; 0,95]; 0,0342 |
| **PT: Hyperkaliämie** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,77 [0,32; 1,86]; 0,5609 |
| **PT: Hyperurikämie** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 7/177 (4,0) | NA [NA; NA] | 1,25 [0,46; 3,36]; 0,6605 |
| **PT: Hypokaliämie** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 17/177 (9,6) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,41; 1,65]; 0,5855 |
| **PT: Hyponatriämie** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,73 [0,32; 1,68]; 0,4659 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Überwässerung** | | | | | |
| Safety-Population | 19/176 (10,8) | NA [NA; NA] | 28/177 (15,8) | NA [NA; NA] | 0,65 [0,36; 1,16]; 0,1432 |
| **SOC: Untersuchungen** | | | | | |
| Safety-Population | 72/176 (40,9) | NA [20,63; NA] | 85/177 (48,0) | 23,95 [20,67; 27,43] | 0,80 [0,58; 1,10]; 0,1674 |
| **PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,76 [0,31; 1,84]; 0,5423 |
| **PT: Gewicht erhöht** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 1,09 [0,49; 2,40]; 0,8340 |
| **PT: Gewicht erniedrigt** | | | | | |
| Safety-Population | 8/176 (4,5) | NA [NA; NA] | 18/177 (10,2) | NA [NA; NA] | 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354 |
| **PT: Jugularvenendruck erhöht** | | | | | |
| Safety-Population | 4/176 (2,3) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 0,41 [0,13; 1,34]; 0,1396 |
| **PT: Kreatinin im Blut erhöht** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 8/177 (4,5) | NA [NA; NA] | 1,12 [0,43; 2,90]; 0,8201 |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Safety-Population | 62/176 (35,2) | NA [NA; NA] | 63/177 (35,6) | NA [26,22; NA] | 0,90 [0,64; 1,29]; 0,5774 |
| **PT: Kontusion** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,8) | NA [NA; NA] | 2,05 [0,70; 6,05]; 0,1915 |
| **PT: Sturz** | | | | | |
| Safety-Population | 35/176 (19,9) | NA [NA; NA] | 39/177 (22,0) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,53; 1,32]; 0,4312 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| Quellen: Tab. 14.P2.4.3.4 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>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.<br>HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TTR: Transthyretin | | | | | |

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,45; 0,82]; p = 0,0013). Für Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,74]; p = 0,0012) ebenso wie für Pleuraerguss (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,75]; p = 0,0042).

Für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,44; 0,92]; p = 0,0167). Für akute Nierenschädigung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,18; 0,82]; p = 0,0138).

Für Diarrhö aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,64; 1,14]; p = 0,2768) in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,32; 0,92]; p = 0,0231). Für Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,16; 0,96]; p = 0,0406). Für Übelkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,90]; p = 0,0191).

Für Gleichgewichtsstörung aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,56; 1,05]; p = 0,0960) in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 7,45 [1,70; 32,65]; p = 0,0077). Für periphere Neuropathie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,07; 0,85]; p = 0,0265).

Für Herzinsuffizienz aus der SOC Herzerkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,22]; p = 0,5908) in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,96]; p = 0,0318).

Für Harnwegsinfektion aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]:1,03 [0,79; 1,36]; p = 0,8046) in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,99]; p = 0,0454). Für Sinusitis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 9,12 [1,16; 71,47]; p = 0,0353).

Für Muskelschwäche aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,67; 1,23]; p = 0,5154) in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,12; 0,98]; p = 0,0464).

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,39; 0,72]; p < 0,0001). Für Appetit vermindert zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,26; 0,97]; p = 0,0411). Für Flüssigkeitsretention zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,13; 0,88]; p = 0,0260). Für Gicht zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,29; 0,95]; p = 0,0342).

Für Gewicht erniedrigt aus der SOC Untersuchungen (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,58; 1,10]; p = 0,1674) in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,18; 0,94]; p = 0,0354).

Für die anderen nicht schweren UE (sortiert nach SOC und PT) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

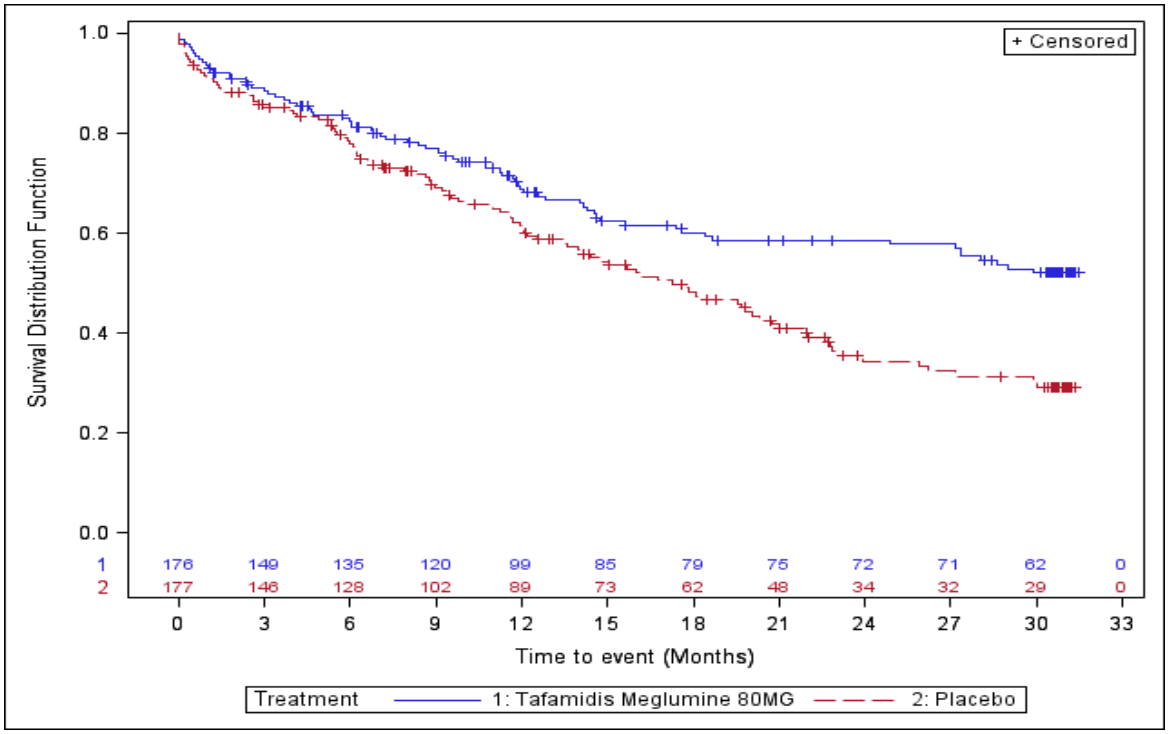



Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

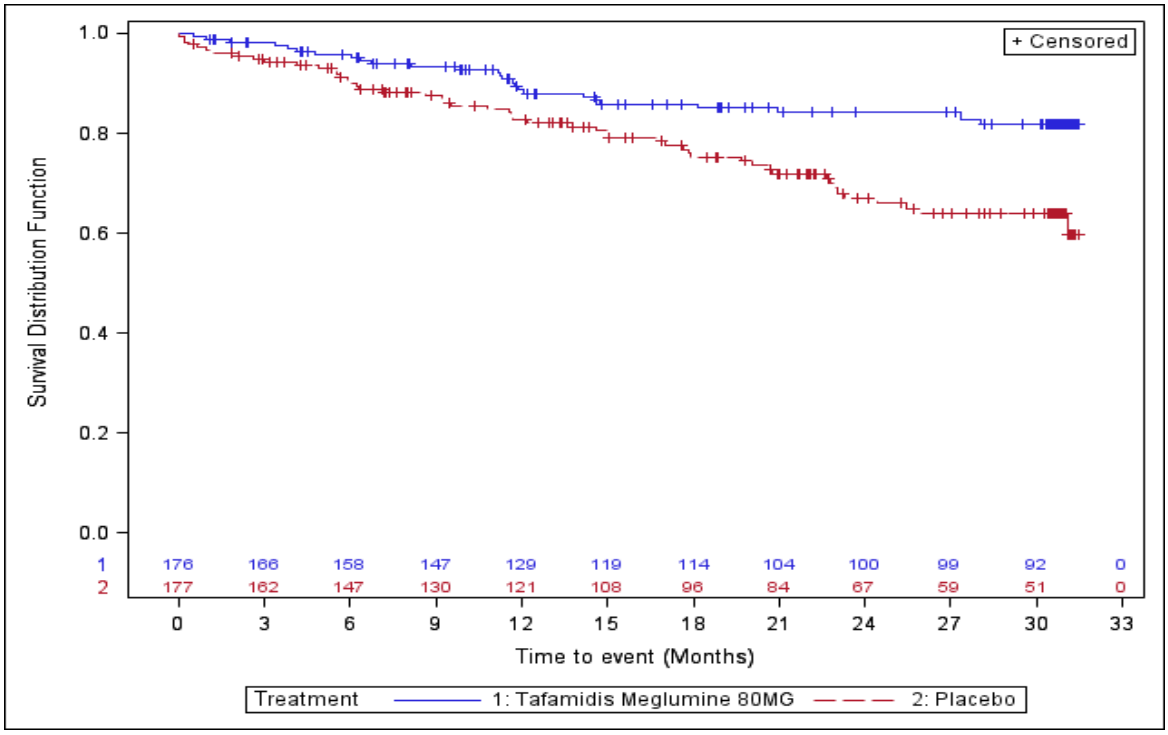



Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

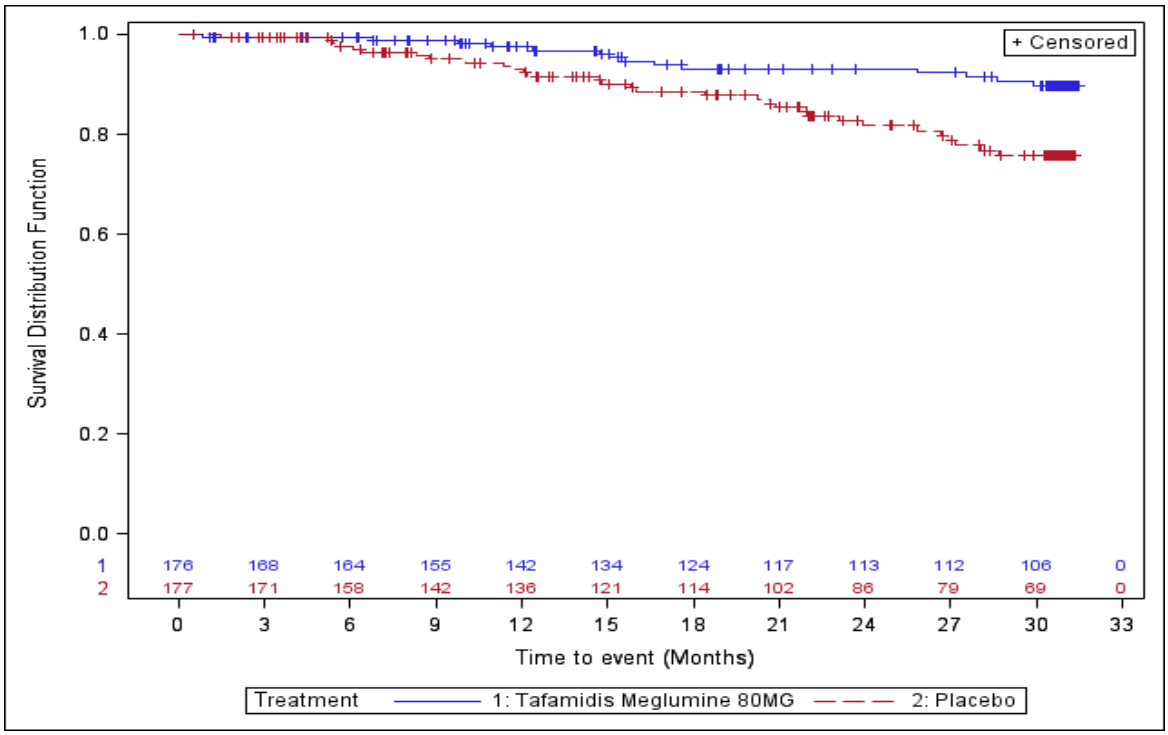



Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Pleuraerguss (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

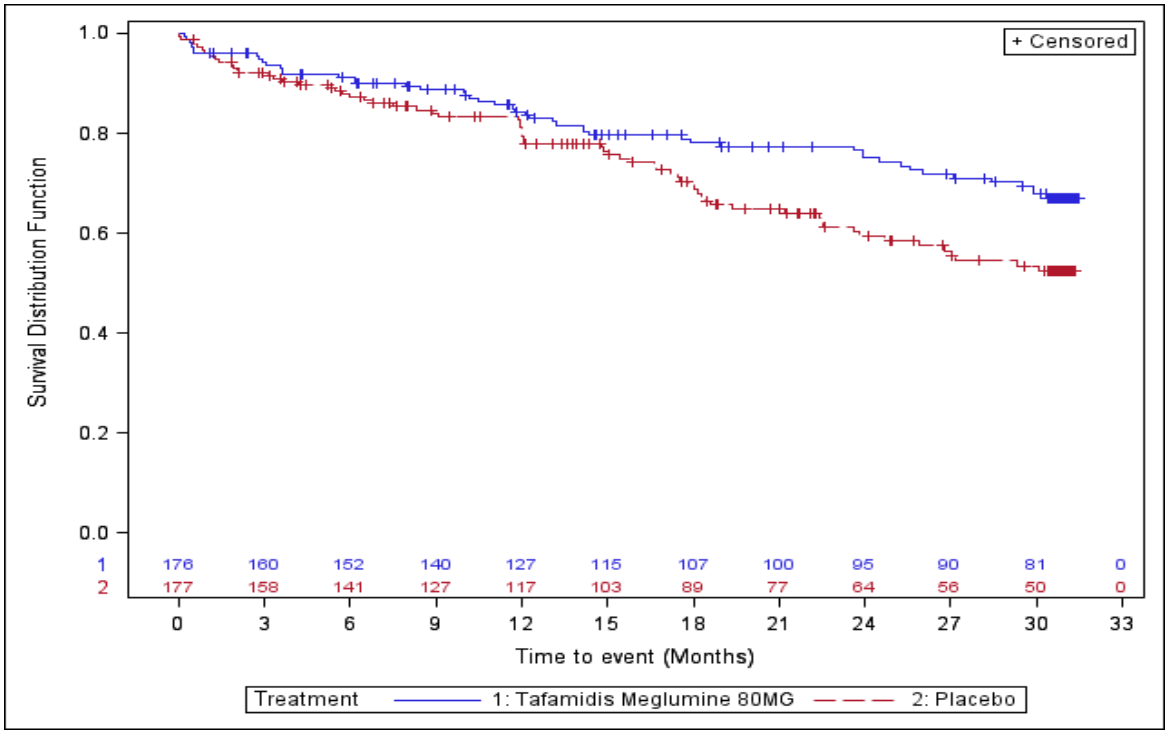



Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

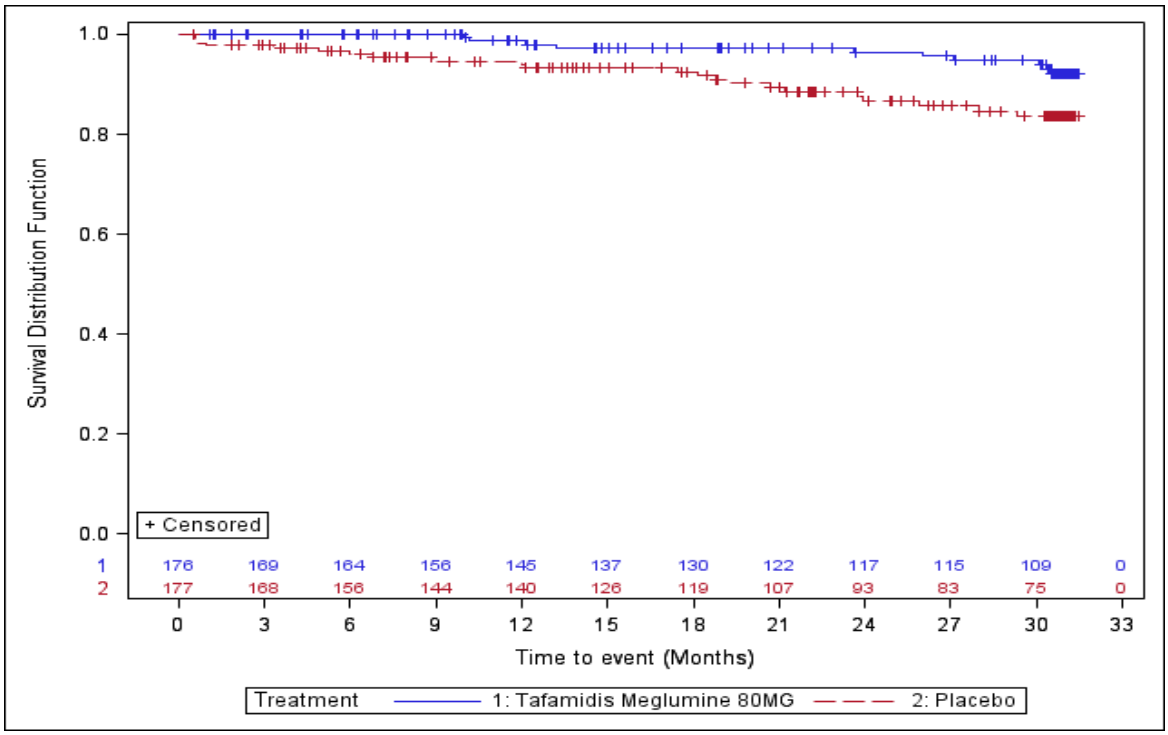



Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für akute Nierenschädigung (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

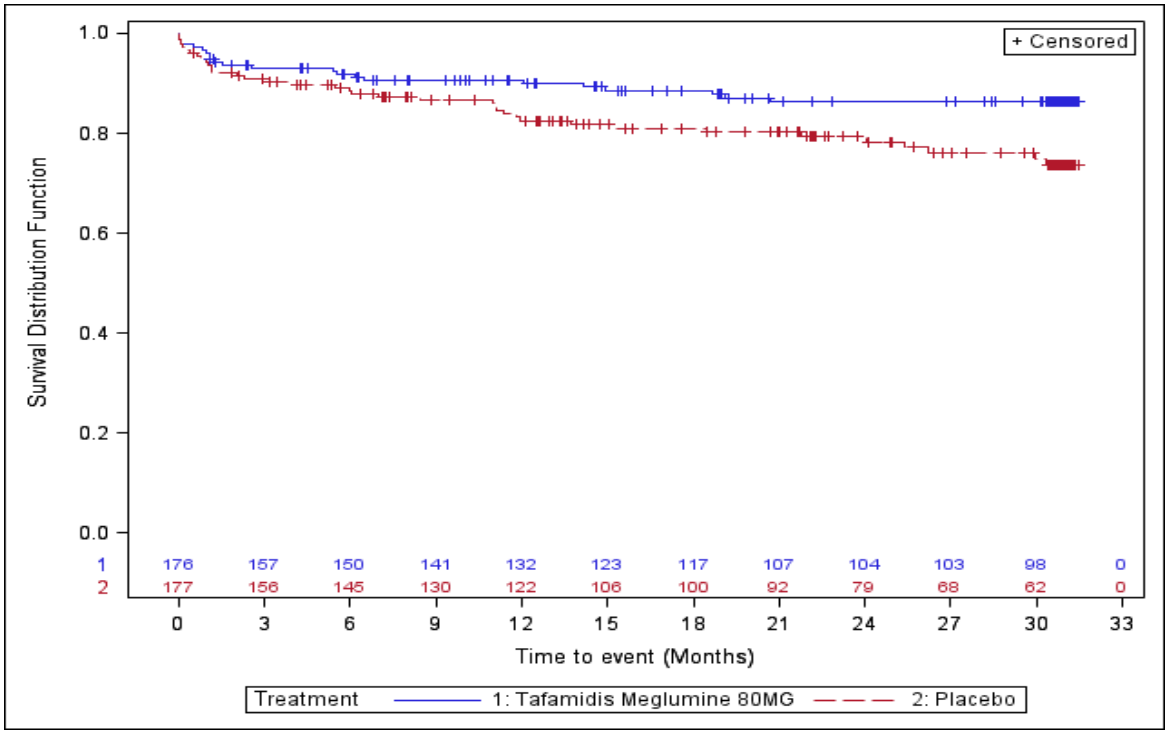



Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

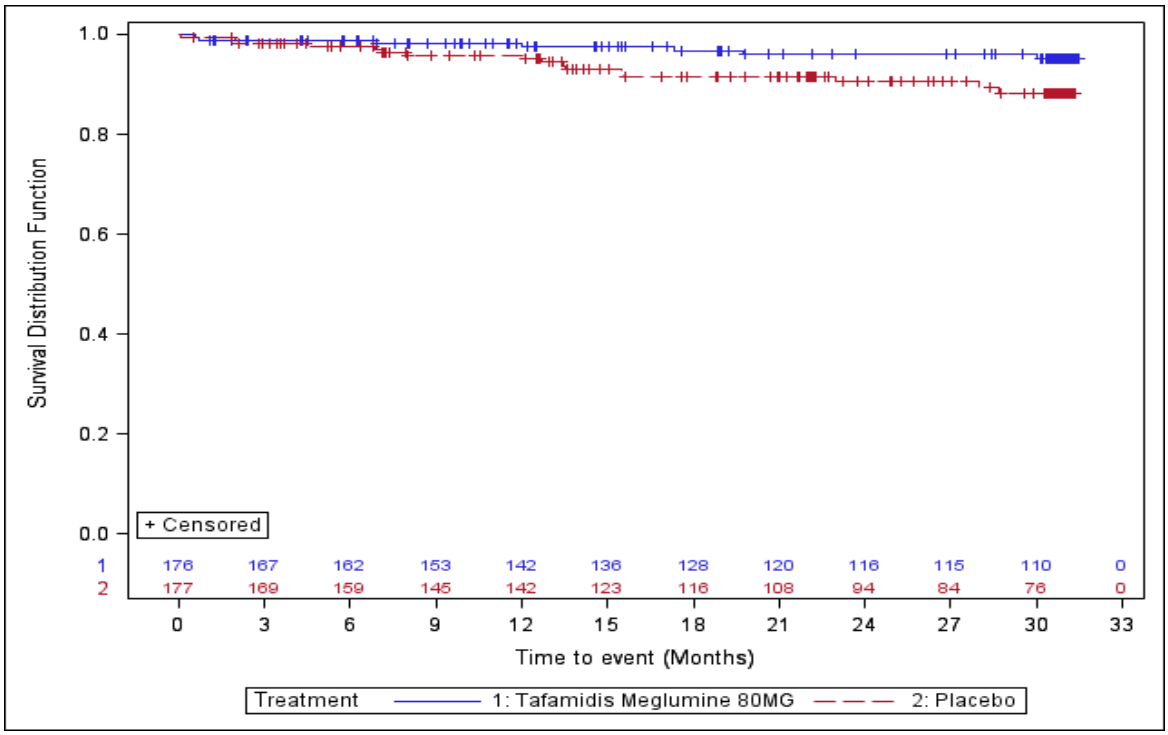



Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

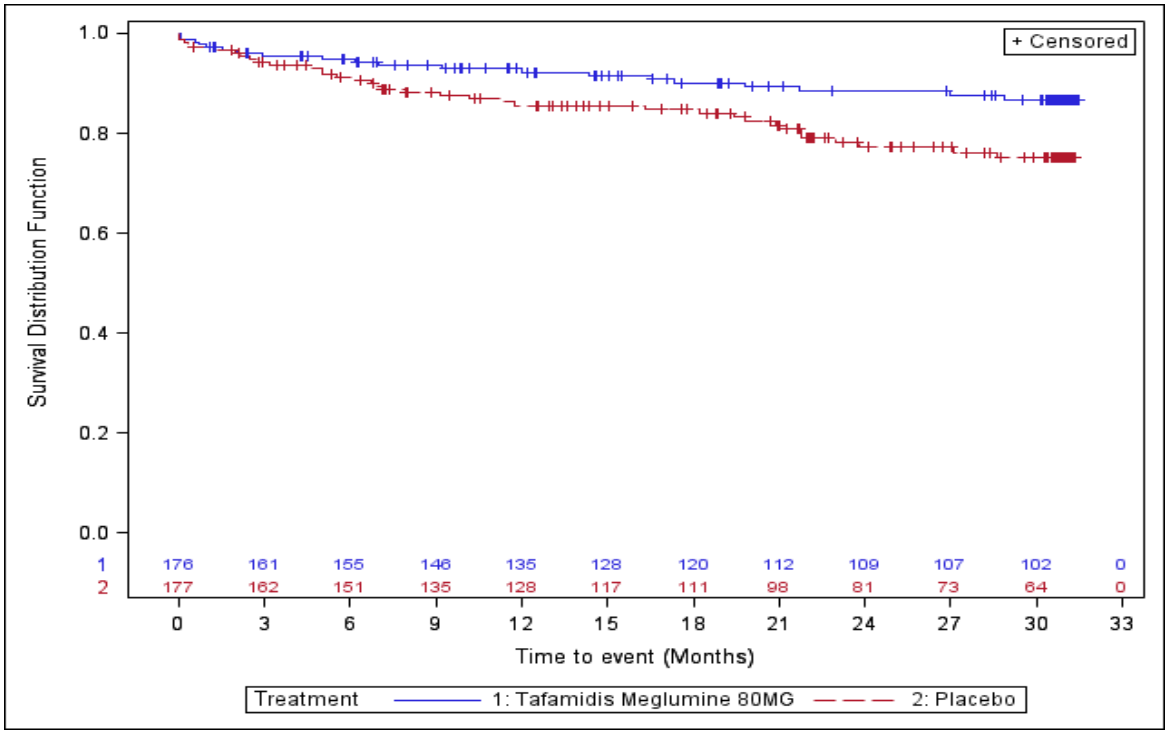



Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

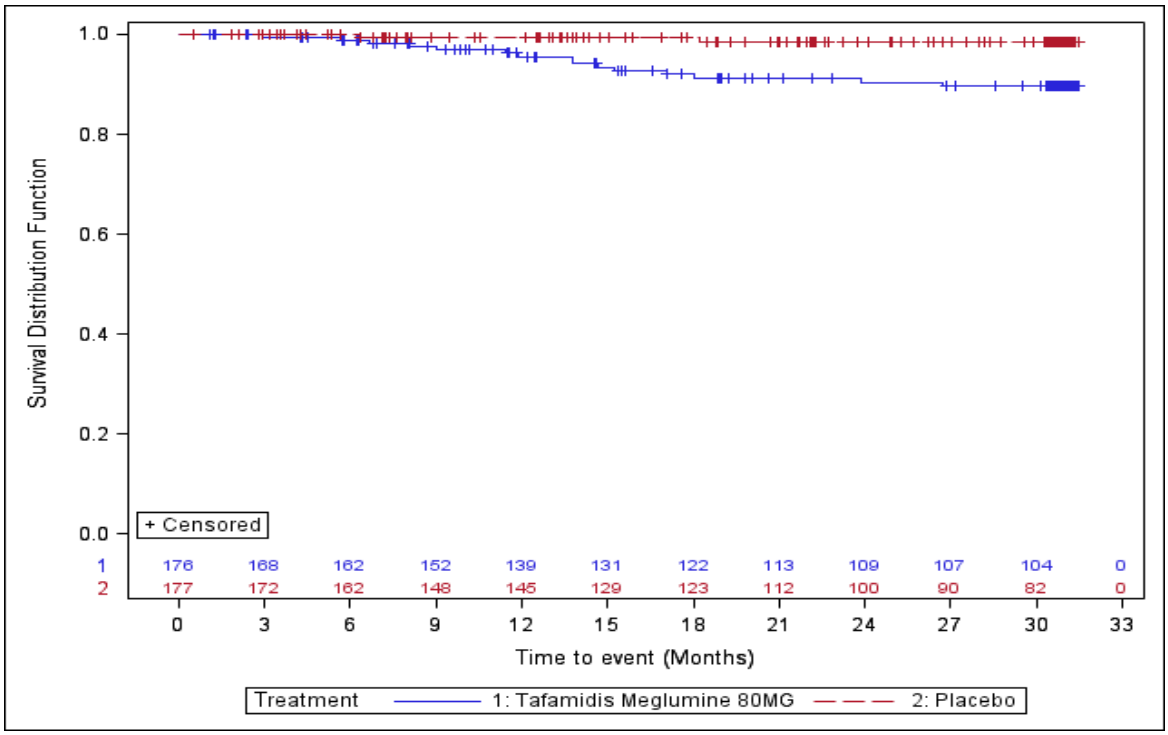



Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Gleichgewichtsstörung (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

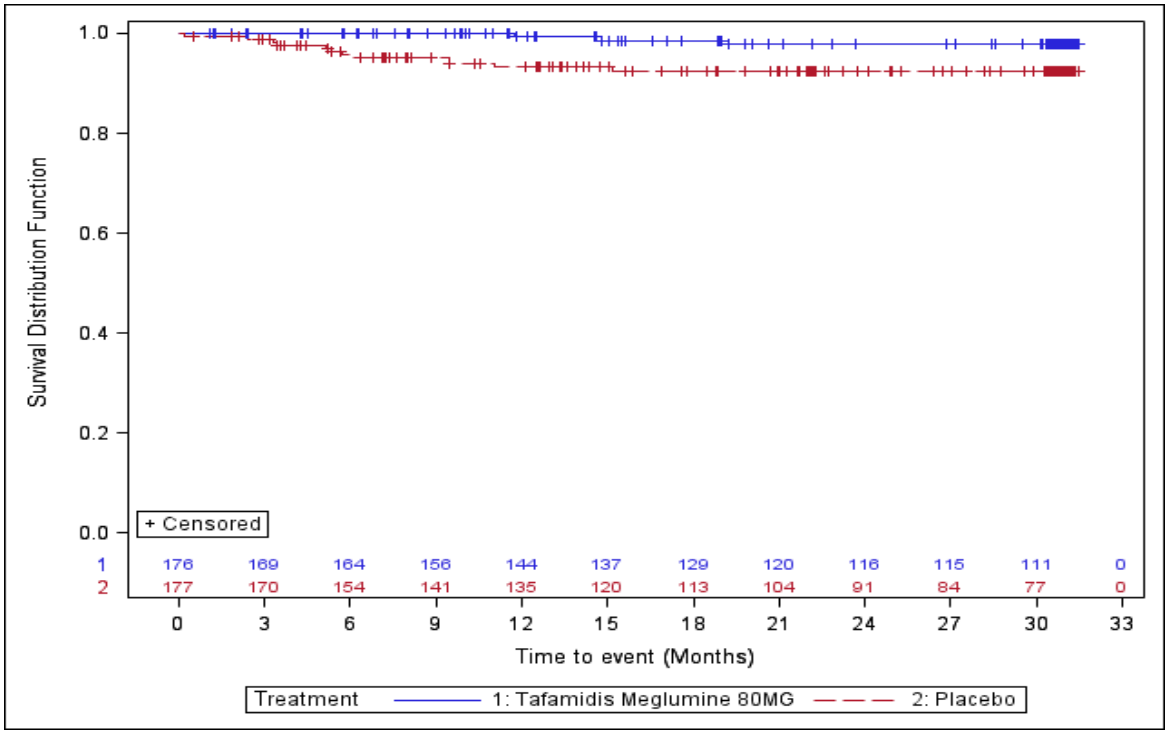



Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für periphere Neuropathie (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

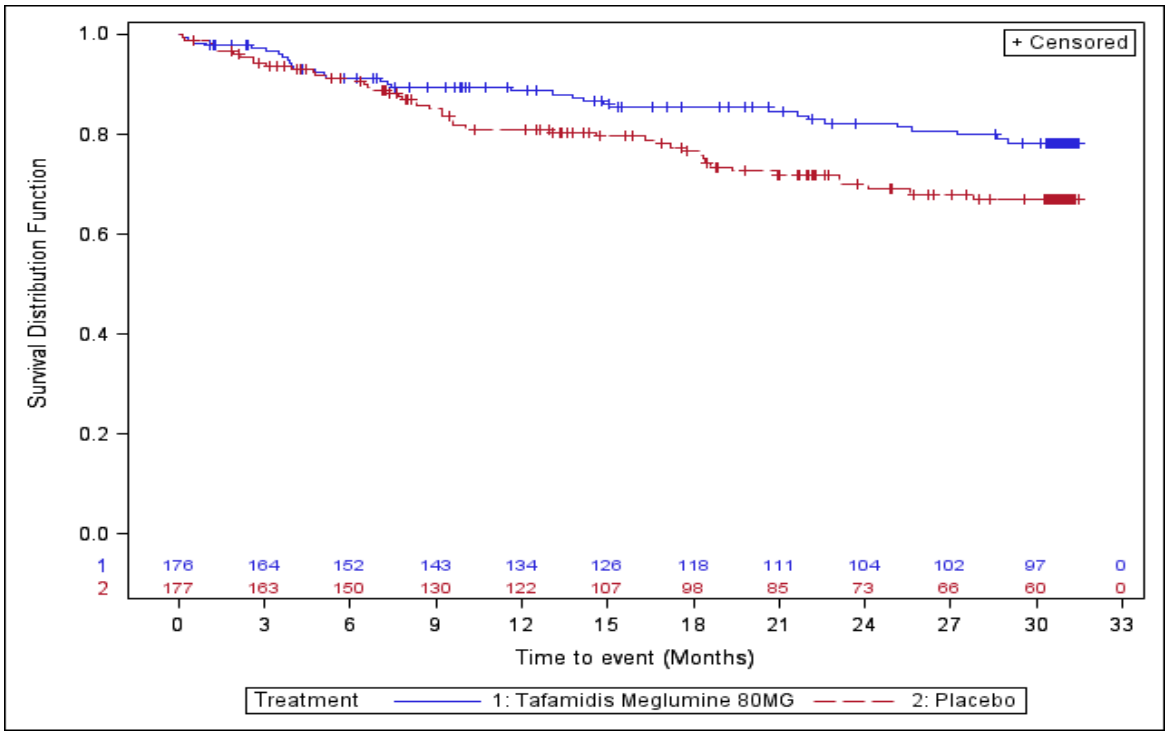



Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Herzinsuffizienz (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

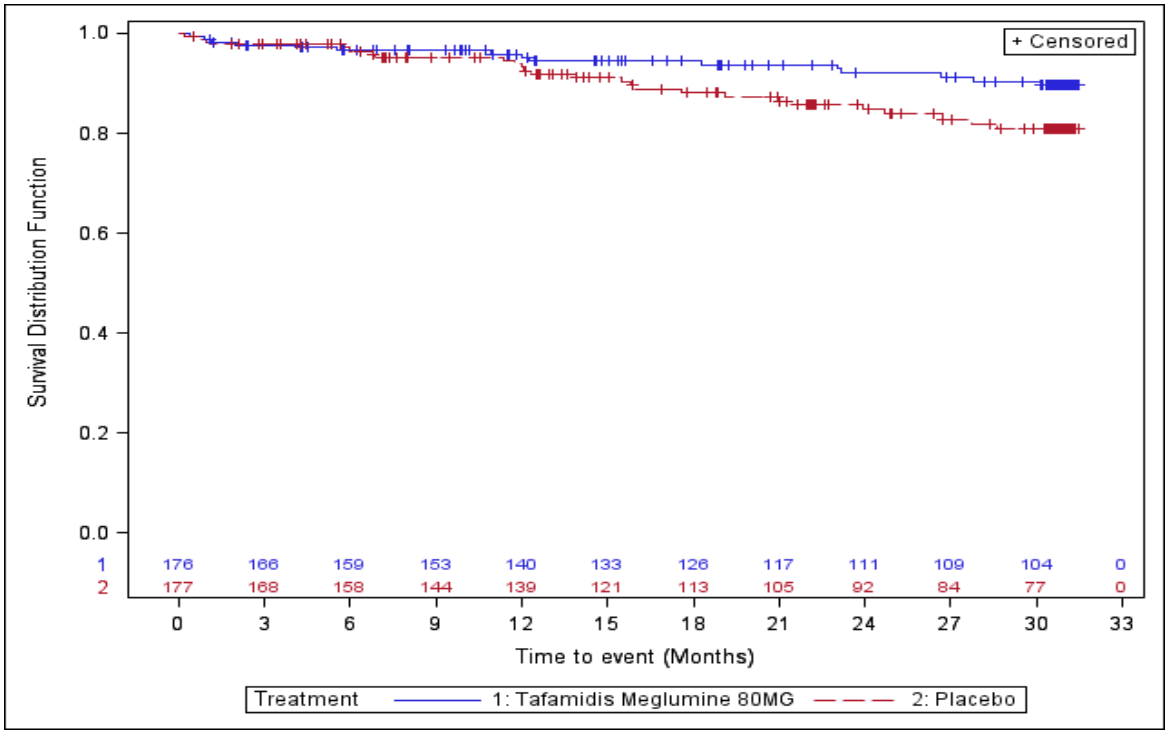



Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Harnwegsinfektion (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

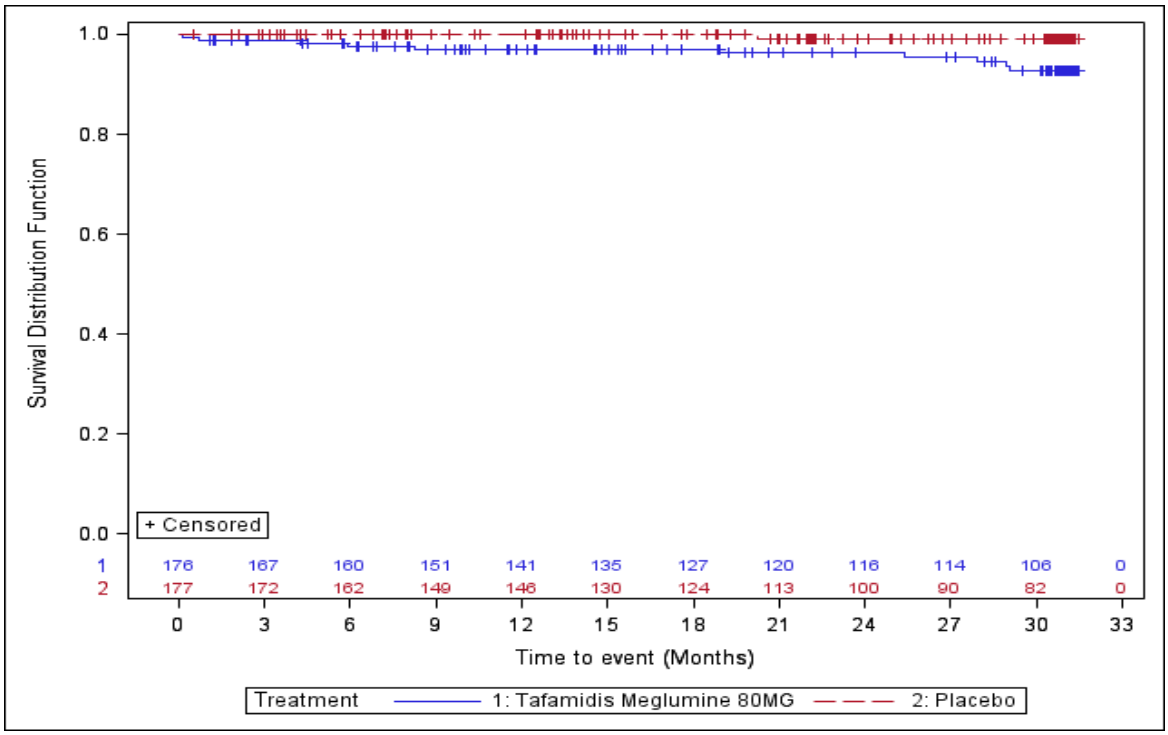



Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Sinusitis (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

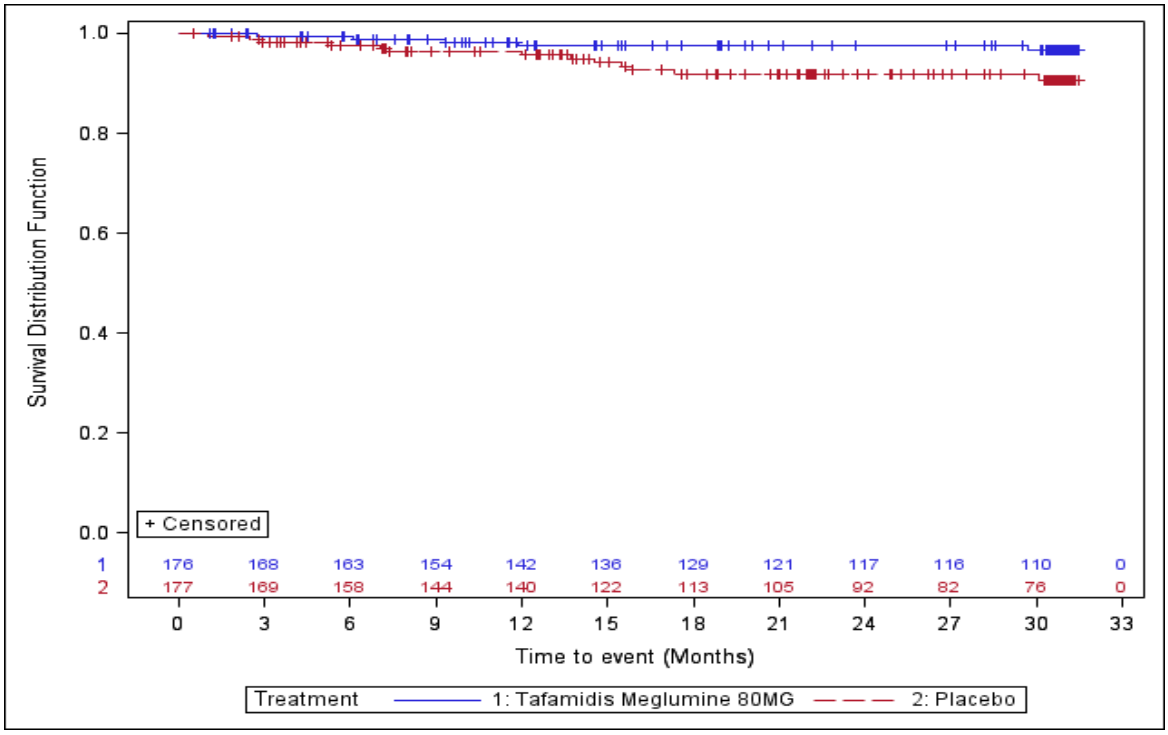



Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Muskelschwäche (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

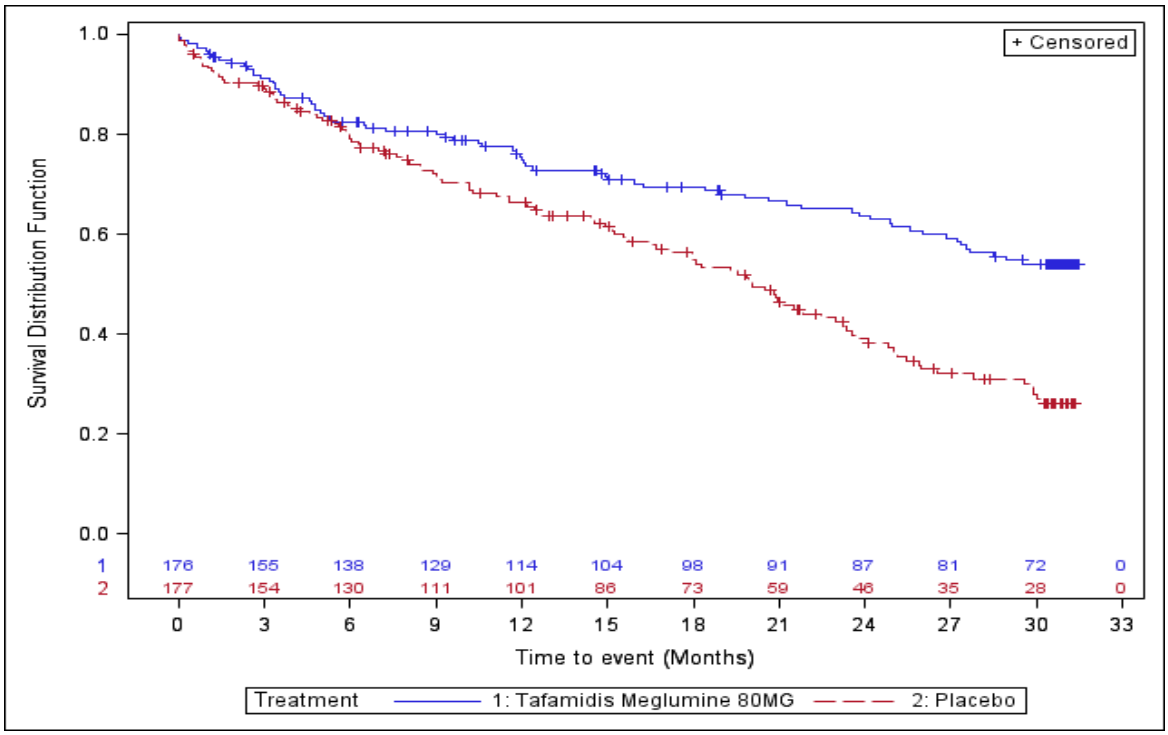



Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

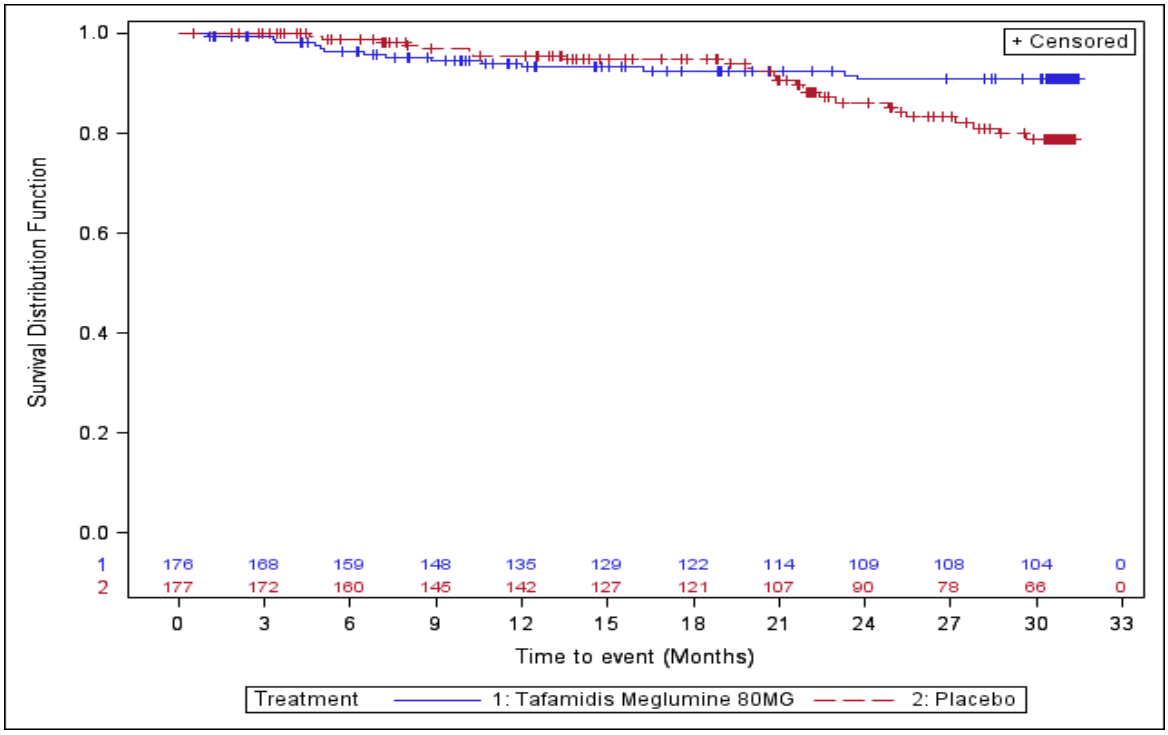



Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Appetit vermindert (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

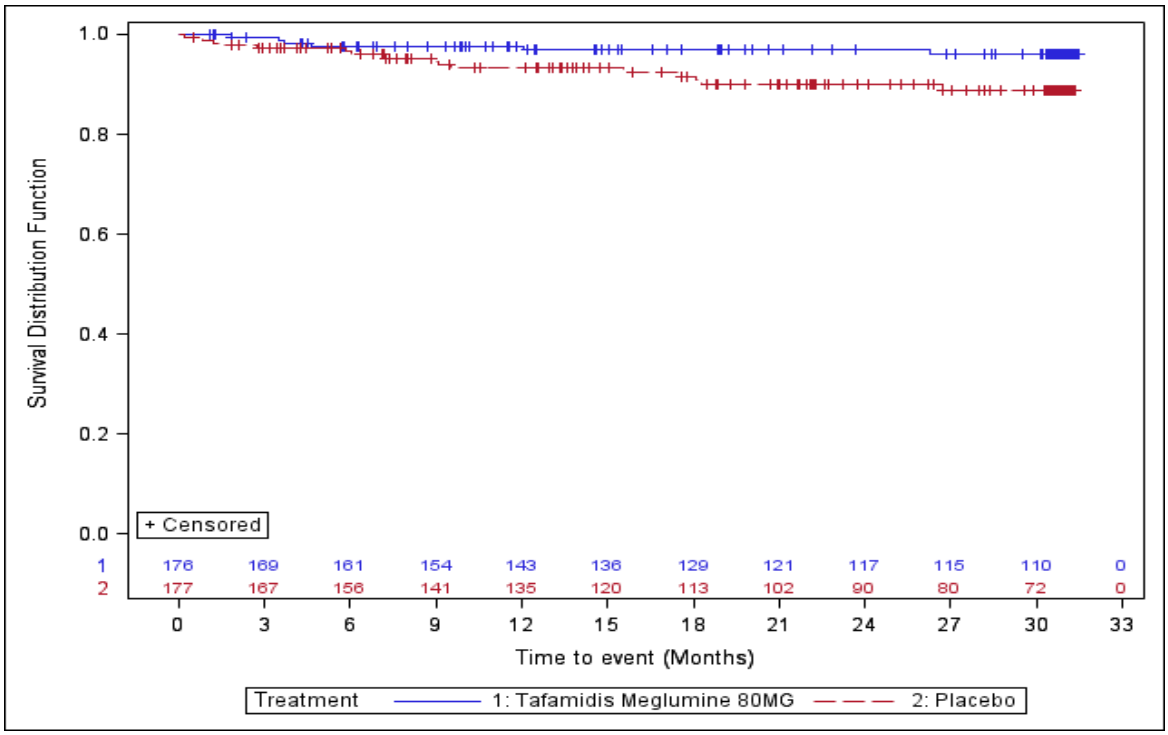



Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Flüssigkeitsretention (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ATTR-ACT)

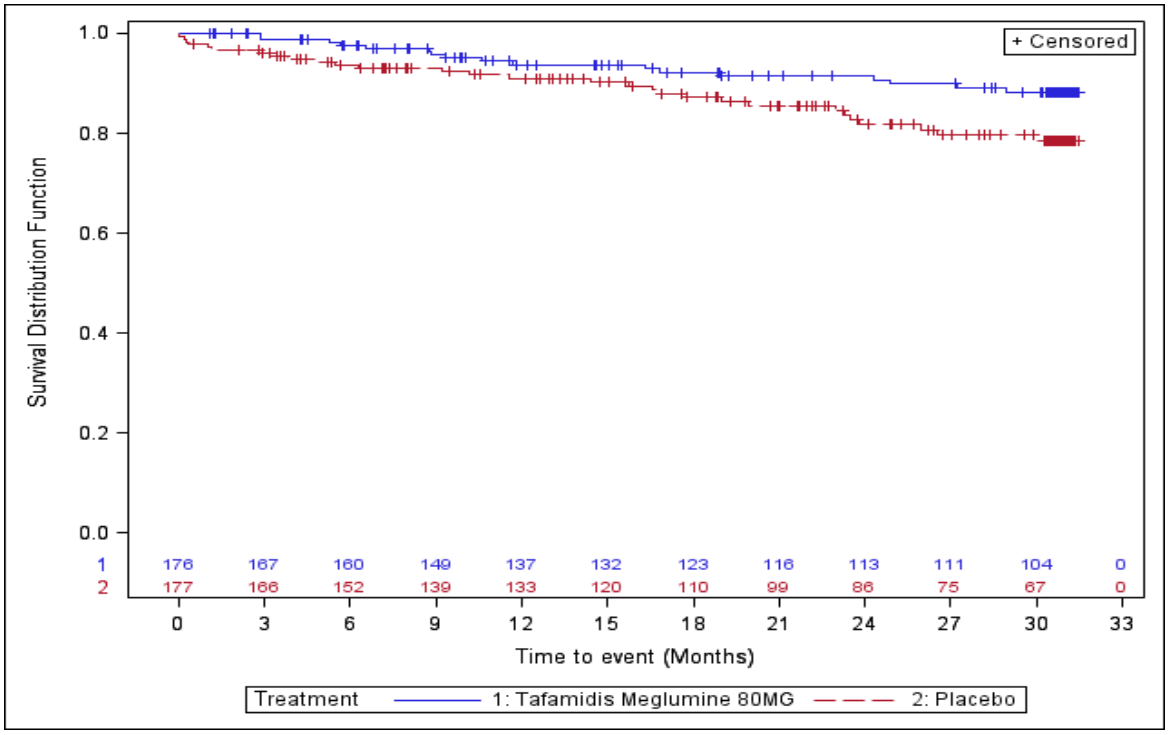



Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Gicht (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

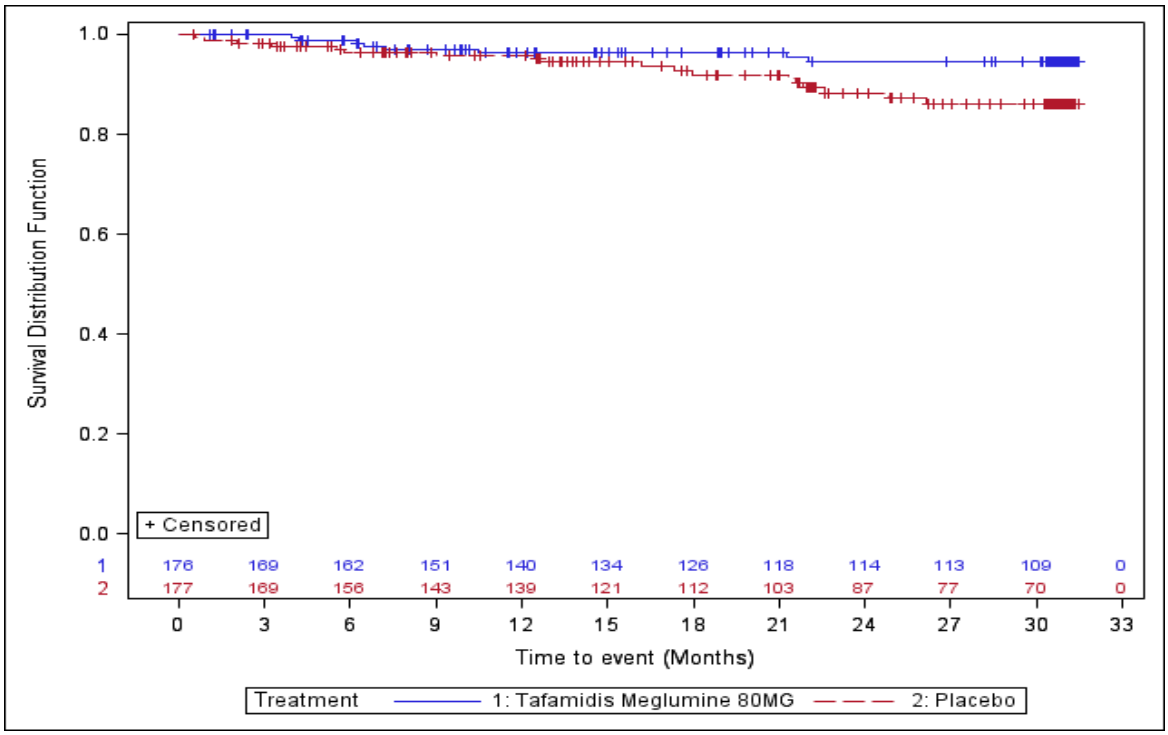



Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für Gewicht erniedrigt (nicht schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT 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]** | |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Safety-Population | 16/176 (9,1) | NA [NA; NA] | 18/177 (10,2) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,42; 1,64]; 0,5902 |
| **SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 19/177 (10,7) | NA [NA; NA] | 0,73 [0,36; 1,46]; 0,3707 |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 20/177 (11,3) | NA [NA; NA] | 0,81 [0,43; 1,56]; 0,5365 |
| **PT: Akute Nierenschädigung** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,77 [0,32; 1,86]; 0,5563 |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 11/177 (6,2) | NA [NA; NA] | 0,49 [0,18; 1,34]; 0,1643 |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Safety-Population | 17/176 (9,7) | NA [NA; NA] | 23/177 (13,0) | NA [NA; NA] | 0,68 [0,36; 1,28]; 0,2335 |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 4/176 (2,3) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 0,40 [0,12; 1,30]; 0,1266 |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 61/176 (34,7) | NA [NA; NA] | 75/177 (42,4) | 30,06 [23,92; NA] | 0,74 [0,53; 1,04]; 0,0854 |
| **PT: Herzinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 21/176 (11,9) | NA [NA; NA] | 25/177 (14,1) | NA [NA; NA] | 0,77 [0,43; 1,39]; 0,3887 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Herzinsuffizienz akut** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,38; 1,82]; 0,6385 |
| **PT: Stauungsinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 15/176 (8,5) | NA [NA; NA] | 22/177 (12,4) | NA [NA; NA] | 0,65 [0,34; 1,26]; 0,2074 |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 23/176 (13,1) | NA [NA; NA] | 22/177 (12,4) | NA [NA; NA] | 0,99 [0,55; 1,77]; 0,9611 |
| **PT: Pneumonie** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 7/177 (4,0) | NA [NA; NA] | 1,39 [0,53; 3,68]; 0,5016 |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 18/177 (10,2) | NA [NA; NA] | 0,49 [0,22; 1,08]; 0,0781 |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Safety-Population | 19/176 (10,8) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 2,03 [0,92; 4,50]; 0,0807 |
| **PT: Sturz** | | | | | |
| Safety-Population | 12/176 (6,8) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,8) | NA [NA; NA] | 2,51 [0,88; 7,16]; 0,0858 |

Quellen: Tab. 14.P2.4.3.3 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TTR: Transthyretin

Für keines der häufigen schweren UE (sortiert nach SOC und PT) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT 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]** | |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,90 [0,43; 1,91]; 0,7891 |
| **SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,4) | NA [NA; NA] | 23/177 (13,0) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,45; 1,51]; 0,5412 |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Safety-Population | 21/176 (11,9) | NA [NA; NA] | 25/177 (14,1) | NA [NA; NA] | 0,79 [0,44; 1,42]; 0,4304 |
| **PT: Akute Nierenschädigung** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 15/177 (8,5) | NA [NA; NA] | 0,79 [0,38; 1,67]; 0,5429 |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 13/177 (7,3) | NA [NA; NA] | 0,81 [0,36; 1,81]; 0,6115 |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Safety-Population | 16/176 (9,1) | NA [NA; NA] | 24/177 (13,6) | NA [NA; NA] | 0,63 [0,34; 1,19]; 0,1568 |
| **PT: Synkope** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 10/177 (5,6) | NA [NA; NA] | 0,56 [0,20; 1,55]; 0,2675 |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,4) | NA [NA; NA] | 9/177 (5,1) | NA [NA; NA] | 0,63 [0,22; 1,77]; 0,3793 |
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,7) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,8) | NA [NA; NA] | 1,92 [0,66; 5,63]; 0,2331 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 86/176 (48,9) | 28,42 [23,33; NA] | 97/177 (54,8) | 21,88 [18,56; 26,22] | 0,82 [0,61; 1,10]; 0,1869 |
| **PT: Herzinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 34/176 (19,3) | NA [NA; NA] | 39/177 (22,0) | NA [NA; NA] | 0,81 [0,51; 1,29]; 0,3828 |
| **PT: Herzinsuffizienz akut** | | | | | |
| Safety-Population | 23/176 (13,1) | NA [NA; NA] | 17/177 (9,6) | NA [NA; NA] | 1,24 [0,66; 2,33]; 0,5013 |
| **PT: Stauungsinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,4) | NA [NA; NA] | 32/177 (18,1) | NA [NA; NA] | 0,59 [0,34; 1,04]; 0,0690 |
| **PT: Vorhofflimmern** | | | | | |
| Safety-Population | 11/176 (6,3) | NA [NA; NA] | 8/177 (4,5) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,51; 3,18]; 0,6039 |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 32/176 (18,2) | NA [NA; NA] | 37/177 (20,9) | NA [NA; NA] | 0,82 [0,51; 1,32]; 0,4192 |
| **PT: Pneumonie** | | | | | |
| Safety-Population | 13/176 (7,4) | NA [NA; NA] | 12/177 (6,8) | NA [NA; NA] | 1,03 [0,47; 2,27]; 0,9326 |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Safety-Population | 14/176 (8,0) | NA [NA; NA] | 24/177 (13,6) | NA [NA; NA] | 0,57 [0,29; 1,10]; 0,0942 |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Safety-Population | 24/176 (13,6) | NA [NA; NA] | 14/177 (7,9) | NA [NA; NA] | 1,72 [0,89; 3,33]; 0,1097 |
| **PT: Sturz** | | | | | |
| Safety-Population | 9/176 (5,1) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,8) | NA [NA; NA] | 1,94 [0,65; 5,83]; 0,2374 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| Quellen: Tab. 14.P2.4.3.2 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>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.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TTR: Transthyretin | | | | | |

Für keines der SUE (sortiert nach SOC und PT) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT 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] | |
| **SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Safety-Population | 4/176 (2,27) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,82) | NA [NA; NA] | 0,86 [0,23; 3,24]; 0,8243 |
| **PT: Plötzlicher Herztod** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Plötzlicher Tod** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Progression einer Erkrankung** | | | | | |
| Safety-Population | 4/176 (2,27) | NA [NA; NA] | 3/177 (1,69) | NA [NA; NA] | 1,43 [0,32; 6,44]; 0,6428 |
| **SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Safety-Population | 2/176 (1,14) | NA [NA; NA] | 3/177 (1,69) | NA [NA; NA] | 0,83 [0,14; 5,01]; 0,8368 |
| **PT: Dyspnoe** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | 1,09 [0,07; 17,78]; 0,9517 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Hämoptoe** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Respiratorische Insuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | 1,36 [0,08; 21,94]; 0,8279 |
| **SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Stevens-Johnson-Syndrom** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Akute Nierenschädigung** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Anämie** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,13) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Abdominalschmerz** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Magenblutung** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Erkrankungen des Immunsystems** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,13) | NA [NA; NA] | 0,42 [0,04; 4,72]; 0,4795 |
| **PT: Amyloidose** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,13) | NA [NA; NA] | 0,42 [0,04; 4,72]; 0,4795 |
| **SOC: Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Safety-Population | 2/176 (1,14) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,82) | NA [NA; NA] | 0,39 [0,07; 2,00]; 0,2574 |
| **PT: Apoplektischer Insult** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,13) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Erinnerungsvermögen eingeschränkt** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Hirnblutung** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Intrakranielle Blutung** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Kognitive Störung** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Lethargie** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Schwindelgefühl** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Hämorrhagischer Schock** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,13) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Adenokarzinom der Gallenblase** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Metastasierendes Plattenepithelkarzinom** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Herzerkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 20/176 (11,36) | NA [NA; NA] | 25/177 (14,12) | NA [NA; NA] | 0,74 [0,41; 1,33]; 0,3067 |
| **PT: Amyloidose des Herzens** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 4/177 (2,26) | NA [NA; NA] | 0,23 [0,03; 2,10]; 0,1946 |
| **PT: Chronische Linksherzinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Herzinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 10/176 (5,68) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,82) | NA [NA; NA] | 1,84 [0,63; 5,40]; 0,2660 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Herzinsuffizienz akut** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,13) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Herzinsuffizienz chronisch** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Herzstillstand** | | | | | |
| Safety-Population | 2/176 (1,14) | NA [NA; NA] | 5/177 (2,82) | NA [NA; NA] | 0,43 [0,08; 2,27]; 0,3231 |
| **PT: Kammerflimmern** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Kardiogener Schock** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | 1,08 [0,07; 17,31]; 0,9555 |
| **PT: Linksherzinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Stauungsinsuffizienz** | | | | | |
| Safety-Population | 4/176 (2,27) | NA [NA; NA] | 6/177 (3,39) | NA [NA; NA] | 0,58 [0,16; 2,08]; 0,4029 |
| **SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 6/176 (3,41) | NA [NA; NA] | 4/177 (2,26) | NA [NA; NA] | 1,45 [0,41; 5,17]; 0,5659 |
| **PT: Nekrotisierende Weichgewebsinfektion** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Pneumonie** | | | | | |
| Safety-Population | 2/176 (1,14) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **PT: Pneumonie durch Legionella** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Pneumonie durch Pneumokokken** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Sepsis** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Sepsis durch Staphylokokken** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Septischer Schock** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | 1,45 [0,09; 23,16]; 0,7938 |
| **PT: Staphylokokken-Bakteriämie** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Amyloidose familiär** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Psychiatrische Erkrankungen** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Vollendeter Suizid** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| **SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Überwässerung** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Untersuchungen** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Kreatin im Blut erhöht** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Safety-Population | 2/176 (1,14) | NA [NA; NA] | 2/177 (1,13) | NA [NA; NA] | 1,09 [0,15; 7,79]; 0,9342 |
| **PT: Fraktur eines Lendenwirbels** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Sturz** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Subdurales Hämatom** | | | | | |
| Safety-Population | 1/176 (0,57) | NA [NA; NA] | 0/177 (0,0) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Verkehrsunfall** | | | | | |
| Safety-Population | 0/176 (0,0) | NA [NA; NA] | 1/177 (0,56) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA]; NA |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| Quellen: Tab. 14.P2.4.3.5 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>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.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TTR: Transthyretin | | | | | |

Für die UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich für keine SOC und für kein PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse 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] | |
| **SMQ akutes Nierenversagen** | | | | | |
| Safety-Population | 39/176 (22,2) | NA [NA; NA] | 60/177 (33,9) | NA [27,17; NA] | 0,57 [0,38; 0,86]; 0,0068 |
| Quellen: Tab. 14.P2.4.2.7 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>a: Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines Cox Proportional-Hazard-Regression adjustiert nach Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp analysiert.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NA: nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; TTR: Transthyretin | | | | | |

Für das SMQ akutes Nierenversagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,38; 0,86]; p = 0,0068). Im Tafamidis-Arm war die Anzahl an Patienten mit einem SMQ akutes Nierenversagen geringer als im Placebo-Arm (22,2 % gegenüber 33,9 %).

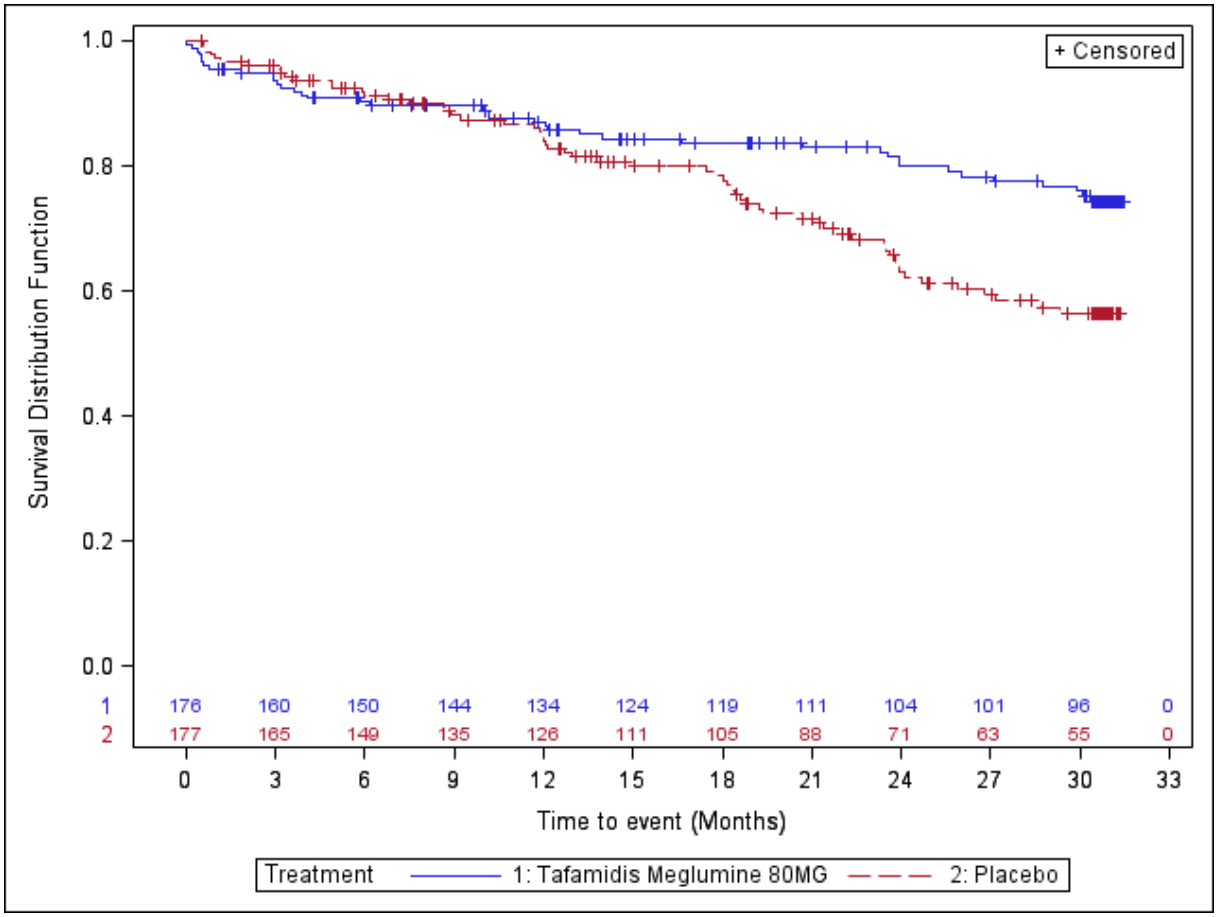



Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für SMQ akutes Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Subgruppenanalysen werden für die Studie ATTR-ACT für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Hospitalisierung, Gehstrecke im 6MWT, Gesundheitszustand mittels der EQ-5D VAS, krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels KCCQ und den UE dargestellt. Für die supportiven Endpunkte (Gesamthospitalisierung, Gesundheitszustand mittels PGA, TTR-Stabilisierung, Veränderung der NYHA-Klasse) werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Des Weiteren werden Subgruppenanalysen ausschließlich anhand der maßgeblichen Analyse durchgeführt. Es werden Subgruppenanalysen auch nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, sonst wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und nicht im vorliegenden Modul dargestellt. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei einer großen Anzahl der Subgruppenanalysen sich rein zufällig für 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 ergeben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Die Tabelle 4-70 (Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Tabelle 4-75 (Endpunkte zu den UE) stellen einen Überblick über die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme dar. Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Effektmodifikation). Falls ein Beleg auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird im Folgenden eine nach Subgruppen getrennte Darstellung der Ergebnisse pro Endpunkt durchgeführt (Tabelle 4-71 bis Tabelle 4-74 und Tabelle 4-76 bis Tabelle 4-79). Zudem sind die Subgruppenergebnisse vollständig in

Anhang-G abgelegt. Um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu den Interaktionstests für folgende Subgruppen

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männlich/ Weiblich)
- Region (Nordamerika [Kanada, USA]/ Europa [Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich]/ Rest der Welt [Brasilien, Japan])
- NYHA-Klasse (Klasse I + II/ Klasse III)
- Genotyp (Mutiertes TTR/ Wildtyp-TTR)

Die Begründungen zur Wahl der Trennpunkte von stetigen bzw. kategorialen Merkmalen sowie weitere Informationen zum methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen sind dem Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Interaktions-p-Werte für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **Endpunkt** | **Merkmal (Interaktion; p-Wert)[a]** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter** | **Geschlecht** | **NYHA-Klassifikation** | **Region** | **TTR-Genotyp** |
| **Mortalität** | | | | | |
| Gesamtmortalität (Herztransplantationen oder Herz-unterstützende Systeme werden als Tod gewertet) | 0,4626 | 0,5275 | 0,6161 | 0,6542 | 0,5322 |
| Kardiovaskuläre Mortalität | 0,7117 | 0,8606 | 0,1337 | 0,9639 | 0,8490 |
| **Morbidität** | | | | | |
| Kardiovaskuläre Hospitalisierung | 0,9311 | 0,0832 | **< 0,0001** | 0,0832 | 0,1362 |
| Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m im 6MWT | 0,6796 | 0,7497 | 0,4473 | 0,6360 | 0,7313 |
| Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m im 6MWT | 0,7109 | 0,9891 | 0,3215 | 0,9751 | 0,7570 |
| Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m im 6MWT | 0,8420 | 0,4448 | 0,2867 | 0,1297 | 0,1061 |
| Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m im 6MWT | 0,9413 | 0,9754 | 0,1633 | 0,1600 | 0,0571 |
| Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) | 0,8367 | -[b] | 0,9483 | **0,0172** | **0,0036** |

| Endpunkt | Merkmal (Interaktion; p-Wert)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter** | **Geschlecht** | **NYHA-Klassifikation** | **Region** | **TTR-Genotyp** |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | | |
| Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS | 0,9192 | 0,6193 | 0,3646 | 0,9016 | 0,3363 |
| Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS | 0,8583 | 0,5218 | 0,3090 | 0,9606 | 0,7816 |
| Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS | 0,7470 | 0,9155 | 0,2604 | 0,3186 | 0,0858 |
| Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS | 0,6827 | 0,9765 | **0,0306** | 0,8257 | 0,1322 |
| Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS | 0,9078 | 0,1224 | 0,2165 | 0,9555 | 0,8475 |
| Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS | 0,8263 | 0,1155 | **0,0352** | 0,8157 | 0,2407 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.1.1, Tab. 14.P2.2.1.2, Tab. 14.P2.2.3.2, Tab. 14.P2.2.4.1, Tab. 14.P2.2.4.2, Tab. 14.P2.2.4.3, Tab. 14.P2.2.4.4, Tab. 14.P2.3.2.1, Tab. 14.P2.3.2.2, Tab. 14.P2.3.2.3, Tab. 14.P2.3.2.4, Tab. 14.P2.3.2.5, Tab. 14.P2.3.2.6 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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 6MWT, KCCQ-CSS und KCCQ-OSS:** Die p-Werte der Interaktionstests 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 EQ-5D VAS:** Die p-Werte der Interaktionstests für stetigen Analysen wurden mittels Test für Heterogenität basierend auf den Mittelwertdifferenzen in den Subgruppen mittels Cochran's Q Statistik berechnet.

b: Nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert hat.

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-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New-York-Heart-Association; TTE: Time-to-Event; TTR: Transthyretin

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für kardiovaskuläre Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **Endpunkt Subgruppenmerkmal** | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Behandlungs-effekt Tafamidis vs. Placebo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Patienten mit mindes-tens einer Hospitalis-ierung (%)** | **Jährliche Rate[a] MW (SD)** | **Rate [95 %-KI][b]** | **N** | **Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung (%)** | **Jährliche Rate MW (SD)** | **Rate [95 %-KI][a]** | **Raten-verhältnis [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Kardiovaskuläre Hospitalisierung** | | | | | | | | | |
| NYHA-Klassifikation, p < 0,0001 | | | | | | | | | |
| NYHA-Klasse I + II | 121 | 53 (43,8) | 0,49 (0,84) | 0,35 [0,29; 0,43] | 114 | 70 (61,4) | 0,82 (1,06) | 0,71 [0,61; 0,83] | 0,49 [0,38; 0,64] < 0,0001 |
| NYHA-Klasse III | 55 | 43 (78,2) | 2,15 (3,81) | 0,99 [0,80; 1,21] | 63 | 37 (58,7) | 0,99 (1,42) | 0,68 [0,53; 0,86] | 1,46 [1,06; 2,00] 0,0178 |

Quellen: Tab. 14.P2.2.3.2 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

a: Die jährliche Rate wurde berechnet als (Anzahl der kardiovaskulären Hospitalisierungen pro Patient)/ (Patientenjahre unter Beobachtung).

b: Die Rate mit dem zugehörigem 95 %-KI sowie das Ratenverhältnis wurden mithilfe einer Possionregression adjustiert nach der Behandlungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen, die Interaktion Behandlung*TTR-Genotyp, die Interaktion Behandlung*NYHA-Klassifikation als Kovariablen analysiert.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NYHA: New-York-Heart-Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin

Es zeigte sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung 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-Wert < 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 [1,06; 2,00], p = 0,0178). Diese Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant betrachtet, da sie nicht über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet wurde.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Monat 30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Tafamidis vs. Placebo MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW(SE)** | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | |
| **Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30** | | | | | | | | | |
| Region, p = 0,0172 | | | | | | | | | |
| Europa | 52 | 63,33 (17,41) | 62,83 (15,63) | -4,25 (2,03) | 58 | 61,75 (16,53) | 53,88 (22,93) | -15,59 (2,82) | 11,34 [5,68; 17,00]; < 0,0001 Hedges' g: 0,80 [0,30; 1,30] |
| Nordamerika | 97 | 71,21 (18,64) | 73,23 (18,53) | -3,17 (1,86) | 96 | 69,37 (18,09) | 60,19 (20,68) | -12,97 (1,69) | 9,80 [5,75; 13,85]; < 0,0001 Hedges' g: 0,72 [0,33; 1,11] |
| Rest der Welt | 11 | 64,36 (15,40) | 61,13 (18,18) | -1,45 (4,51) | 6 | 64,17 (15,63) | 64,40 (17,13) | 1,81 (5,44) | -3,26 [-12,28; 5,76]; 0,4728 |
| TTR-Genotyp, p = 0,0036 | | | | | | | | | |
| Mutiertes TTR | 37 | 67,29 (18,97) | 73,45 (17,36) | -0,29 (2,75) | 36 | 69,33 (17,92) | 48 (24,40) | -25,89 (5,21) | 25,59 [13,60; 37,59]; < 0,0001 Hedges' g: 1,81 [0,90; 2,71] |
| Wildtyp-TTR | 123 | 68,59 (18,23) | 67,89 (18,35) | -3,63 (1,26) | 124 | 65,57 (17,68) | 59,39 (20,81) | -10,68 (1,91) | 7,05 [3,42; 10,68]; < 0,0001 Hedges' g: 0,49 [0,18; 0,81] |

| | **Tafamidis** | | | | **Placebo** | | | | **Tafamidis vs. Placebo MWD [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW(SE)** | **N** | **Ausgangswert MW (SD)** | **Endwert MW (SD)** | **Adjustierte Veränderung[a] MW (SE)** | |
| Quellen: Tab. 14.P2.3.1.1 und Tab. 14.P2.3.1.2 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>a: Die adjustierte Veränderung und die MWD mit 95 %-KI und p-Wert wurde mithilfe eines MMRM mit Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und der Patient innerhalb des Zentrums als zufällige Effekte analysiert.<br>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE Standardfehler; TTR: Transthyretin | | | | | | | | | |

Es zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region und durch das Merkmal TTR-Genotyp. Für Patienten aus Europa (MWD [95 %-KI]: 11,34 [5,68; 17,00]; p < 0,0001/ Hedges' g [95 %-KI]: 0,80 [0,30; 1,30]) und für Patienten aus Nordamerika (MWD [95 %-KI]: 9,80 [5,75; 13,85]; p-Wert < 0,0001/ Hedges' g [95 %-KI]: 0,72 [0,33; 1,11]) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis, der zudem auch jeweils klinisch relevant war. Die Anzahl der Patienten, die nicht aus Europa oder Nordamerika kamen, war gering und es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet. Hinsichtlich der Subgruppenanalyse bezüglich des Genotyps zeigte sowohl die Subgruppe der Patienten mit mutiertem TTR (MWD [95 %-KI]: 25,59 [13,60; 37,59]; p < 0,0001/ Hedges' g [95 %-KI]: 1,81 [0,90; 2,71]) als auch die Subgruppe der Patienten mit Wildtyp-TTR (MWD [95 %-KI]: 7,05 [3,42; 10,68]; p < 0,0001) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis, der ausschließlich in der Subgruppe der Patienten mit mutiertem TTR klinisch relevant war. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **Endpunkt Subgruppen - merkmal** | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS** | | | | | |
| NYHA-Klassifikation, p = 0,0306 | | | | | |
| NYHA-Klasse I + II | 62/121 (51,2) | 23,95 [18,14; NA] | 82/114 (71,9) | 17,35 [11,99; 18,23] | 0,50 [0,36; 0,70]; < 0,0001 |
| NYHA-Klasse III | 29/55 (52,7) | 18,04 [6,47; 23,89] | 33/63 (52,4) | 17,71 [11,96; 23,95] | 0,94 [0,57; 1,56]; 0,8251 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.3 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; TTR: Transthyretin

Es zeigte sich für den Endpunkt Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS für das Merkmal NYHA-Klassifikation ein Beleg für eine Effektmodifikation. Sowohl für die Patienten in der Subgruppe NYHA-Klasse I + II als auch für die Patienten in der Subgruppe NYHA-Klasse III waren die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet und es ergab sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis, wobei der Effekt aber ausschließlich für die Subgruppe NYHA-Klasse I + II statistisch signifikant war

(HR [95 %-KI]: 0,50 [0,36; 0,70]; p < 0,0001). Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **Endpunkt Subgruppen-merkmal** | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 im KCCQ-CSS** | | | | | |
| NYHA-Klassifikation, p = 0,0352 | | | | | |
| NYHA-Klasse I + II | 34/121 (28,1) | NA [NA; NA] | 16/114 (14,0) | NA [NA; NA] | 2,52 [1,38; 4,60]; 0,0025 |
| NYHA-Klasse III | 17/55 (30,9) | NA [17,61; NA] | 16/63 (25,4) | NA [NA; NA] | 0,98 [0,49; 1,95]; 0,9522 |

Quellen: Tab. 14.P2.3.2.6 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; TTR: Transthyretin

Es zeigte sich für den Endpunkt Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS für das Merkmal NYHA-Klassifikation ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für Patienten der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 2,52 [1,38; 4,60]; p = 0,0025). Bei den Patienten der Subgruppe NYHA-Klasse III zeigte sich für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte ein vergleichbares Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Für keinen der weiteren Endpunkte bezüglich der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Im Folgenden werden die Interaktionstests bzw. die Subgruppenanalysen bezüglich der UE dargestellt. Hinsichtlich der PT und SOC wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Interaktions-p-Werte für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| Endpunkt | Merkmal (Interaktion; p-Wert)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter** | **Geschlecht** | **NYHA-Klassifikation** | **Region** | **TTR-Genotyp** |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| **Gesamtraten** | | | | | |
| UE | 0,7631 | 0,3577 | 0,8152 | 0,6468 | 0,4091 |
| Nicht schwere UE | 0,3681 | 0,4381 | 0,8588 | 0,6524 | 0,2840 |
| Schwere UE | 0,8157 | 0,1470 | 0,1769 | 0,6716 | 0,5384 |
| SUE | 0,8646 | 0,3760 | 0,5364 | 0,1648 | 0,6570 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 0,2397 | **0,0346** | 0,7856 | 0,7248 | 0,3275 |
| UE, die zur Dosisreduktion führten | 0,9953 | 0,9950 | 0,9701 | < 0,9999 | 0,9797 |
| **Häufige UE nach SOC und PT** | | | | | |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0,8005 | 0,6557 | 0,6110 | 0,6326 | 0,8450 |
| PT: Dyspnoe | 0,6454 | 0,6987 | **0,0226** | 0,9219 | 0,2674 |
| PT: Pleuraerguss | 0,3457 | 0,9850 | 0,7823 | 0,6564 | 0,2750 |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0,6309 | 0,5676 | 0,1242 | 0,7483 | 0,7633 |
| PT: Akute Nierenschädigung | 0,2777 | 0,9601 | **0,0443** | 0,2197 | 0,5177 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | |
| PT: Diarrhö | 0,8787 | 0,5131 | 0,8020 | 0,9897 | 0,2098 |
| PT: Erbrechen | 0,0862 | 0,4804 | 0,1270 | 0,9926 | 0,1777 |
| PT: Übelkeit | **0,0421** | 0,4792 | 0,9097 | 0,9207 | **0,0236** |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | | | | | |
| PT: Gleichgewichtsstörung | 0,4782 | 0,9926 | 0,9911 | < 0,9999 | 0,9931 |
| PT: Periphere Neuropathie | 0,9907 | 0,9928 | 0,9110 | < 0,9999 | 0,9925 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | |
| PT: Sinusitis | 0,9941 | 0,9996 | 0,9935 | < 0,9999 | 0,9927 |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | |
| PT: Muskelschwäche | 0,3504 | 0,9997 | 0,7506 | 0,9985 | 0,5127 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0,4424 | 0,8438 | 0,7148 | 0,2935 | 0,9385 |

| Endpunkt | Merkmal (Interaktion; p-Wert)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter** | **Geschlecht** | **NYHA-Klassifikation** | **Region** | **TTR-Genotyp** |
| PT: Appetit vermindert | 0,7510 | 0,4236 | 0,8580 | 0,4835 | 0,5747 |
| PT: Flüssigkeitsretention | 0,9488 | 0,9997 | 0,5092 | 0,6839 | 0,7739 |
| PT: Gicht | 0,9374 | 0,8585 | 0,3313 | 0,9851 | 0,4338 |
| SOC: Untersuchungen | | | | | |
| PT: Gewicht erniedrigt | 0,5461 | 0,5675 | 0,0873 | 0,9526 | 0,2726 |
| **Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT** | | | | | |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0,6843 | 0,6273 | 0,4900 | 0,6545 | 0,9179 |
| PT: Dyspnoe | 0,8027 | 0,9362 | **0,0484** | 0,9992 | 0,2012 |
| PT: Pleuraerguss | 0,2864 | 0,9851 | 0,6479 | 0,6961 | 0,3627 |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0,8171 | 0,5790 | 0,4374 | 0,3466 | 0,9980 |
| PT: Akute Nierenschädigung | 0,4527 | 0,6659 | 0,4765 | **0,0162** | 0,7510 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | |
| PT: Diarrhö | 0,8031 | 0,5353 | 0,7582 | 0,9815 | 0,1593 |
| PT: Erbrechen | 0,0862 | 0,4804 | 0,1270 | 0,9926 | 0,1777 |
| PT: Übelkeit | **0,0421** | 0,4792 | 0,9097 | 0,9207 | **0,0236** |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | | | | | |
| PT: Gleichgewichtsstörung | 0,4782 | 0,9926 | 0,9911 | < 0,9999 | 0,9931 |
| PT: Periphere Neuropathie | 0,9907 | 0,9928 | 0,9110 | < 0,9999 | 0,9925 |
| SOC: Herzerkrankungen | | | | | |
| PT: Herzinsuffizienz | 0,8529 | **0,0469** | 0,1228 | 0,5566 | **0,0429** |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | |
| PT: Harnwegsinfektion | 0,5146 | 0,1386 | 0,2732 | 0,2001 | 0,7092 |
| PT: Sinusitis | 0,9941 | 0,9996 | 0,9935 | < 0,9999 | 0,9927 |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | |
| PT: Muskelschwäche | 0,3504 | 0,9997 | 0,7506 | 0,9985 | 0,5127 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0,4379 | 0,8679 | 0,8752 | 0,2998 | 0,8727 |
| PT: Appetit vermindert | 0,7510 | 0,4236 | 0,8580 | 0,4835 | 0,5747 |
| PT: Flüssigkeitsretention | 0,9488 | 0,9997 | 0,5092 | 0,6839 | 0,7739 |

| Endpunkt | Merkmal (Interaktion; p-Wert)[a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Alter** | **Geschlecht** | **NYHA-Klassifikation** | **Region** | **TTR-Genotyp** |
| PT: Gicht | 0,9373 | 0,8939 | 0,2753 | 0,9878 | 0,3853 |
| SOC: Untersuchungen | | | | | |
| PT: Gewicht erniedrigt | 0,5461 | 0,5675 | 0,0873 | 0,9526 | 0,2726 |
| **UE von besonderem Interesse** | | | | | |
| SMQ akutes Nierenversagen | 0,5795 | 0,6970 | **0,0301** | 0,3628 | 0,5491 |

Quellen: Tab. 14.P2.4.2.1-Tab. 14.P2.4.2.7 und Tab. 14.P2.4.3.1-Tab. 14.P2.4.3.5 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

a: 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.

p-Wert < 0,05 sind fett geschrieben.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTE: Time-to-Event; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| Endpunkt Subgruppen-merkmal | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **UE, die zum Therapieabbruch führten** | | | | | |
| Geschlecht, p = 0,0346 | | | | | |
| Weiblich | 3/18 (16,7) | NA [NA; NA] | 10/20 (50,0) | 22,64 [7,13; NA] | 0,14 [0,03; 0,59]; 0,0070 |
| Männlich | 37/158 (23,4) | NA [NA; NA] | 41/157 (26,1) | NA [NA; NA] | 0,90 [0,58; 1,41]; 0,6539 |

Quellen: Tab. 14.P2.4.2.5 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis

Es zeigte sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, für das Merkmal Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es zeigte sich sowohl für die weiblichen als auch für die männlichen Patienten im Tafamidis-Arm ein geringerer Anteil an Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte. In der Subgruppe der weiblichen Patienten war

der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,03; 0,59]; p = 0,0070). Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für häufige UE nach SOC und PT 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]** | |
| **PT: Dyspnoe** | | | | | |
| NYHA-Klassifikation, p = 0,0226 | | | | | |
| NYHA-Klasse I + II | 17/121 (14,0) | NA [NA; NA] | 40/114 (35,1) | NA [25,46; NA] | 0,32 [0,18; 0,57]; 0,0001 |
| NYHA-Klasse III | 12/55 (21,8) | NA [27,37; NA] | 15/63 (23,8) | NA [23,92; NA] | 1,00 [0,47; 2,16]; 0,9959 |
| **PT: Akute Nierenschädigung** | | | | | |
| NYHA-Klassifikation, p = 0,0443 | | | | | |
| NYHA-Klasse I + II | 9/121 (7,4) | NA [NA; NA] | 22/114 (19,3) | NA [NA; NA] | 0,33 [0,15; 0,71]; 0,0046 |
| NYHA-Klasse III | 8/55 (14,5) | NA [NA; NA] | 7/63 (11,1) | NA [NA; NA] | 1,12 [0,40; 3,15]; 0,8349 |
| **PT: Übelkeit** | | | | | |
| Alter, p = 0,0421 | | | | | |
| < 75 Jahre | 11/71 (15,5) | NA [NA; NA] | 14/90 (15,6) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,42; 2,04]; 0,8471 |
| ≥ 75 Jahre | 9/105 (8,6) | NA [NA; NA] | 22/87 (25,3) | NA [NA; NA] | 0,30 [0,14; 0,66]; 0,0027 |
| TTR-Genotyp, p = 0,0236 | | | | | |
| Mutiertes TTR | 10/42 (23,8) | NA [26,94; NA] | 8/43 (18,6) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,50; 3,21]; 0,6203 |
| Wildtyp-TTR | 10/134 (7,5) | NA [NA; NA] | 28/134 (20,9) | NA [NA; NA] | 0,33 [0,16; 0,68]; 0,0026 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| Quellen: Tab. 14.P2.4.3.1 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)<br>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.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; TTR: Transthyretin | | | | | |

Es zeigte sich für Dyspnoe ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation. Für Patienten der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,18; 0,57]; p = 0,0001), während sich in der Subgruppe der Patienten mit NYHA-Klasse III kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Für akute Nierenschädigung zeigte sich ebenfalls eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation. Für Patienten der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,15; 0,71]; p = 0,0046), während sich in der Subgruppe der Patienten mit NYHA-Klasse III kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Für Übelkeit zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter und TTR-Genotyp. Bezüglich des Alters waren die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet und es ergab sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis, wobei ausschließlich die Subgruppe der älter als 75-jährigen Patienten einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis aufwies (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,14; 0,66]; p = 0,0027). Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet. Bezüglich des Genotyps zeigte die Subgruppe der Patienten mit Wildtyp-TTR einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,68]; p = 0,0026), während es in der Subgruppe der Patienten mit mutiertem TTR keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied gab. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für häufige UE in der Kategorie nicht schwer nach SOC und PT 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] | |
| **PT: Dyspnoe** | | | | | |
| NYHA-Klassifikation, p = 0,0484 | | | | | |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| NYHA-Klasse I + II | 17/121 (14,0) | NA [NA; NA] | 38/114 (33,3) | NA [31,08; NA] | 0,34 [0,19; 0,61]; 0,0003 |
| NYHA-Klasse III | 10/55 (18,2) | NA [NA; NA] | 13/63 (20,6) | NA [NA; NA] | 0,97 [0,42; 2,23]; 0,9447 |
| **PT: Akute Nierenschädigung** | | | | | |
| Region, p = 0,0162 | | | | | |
| Europa | 6/56 (10,7) | NA [NA; NA] | 1/63 (1,6) | NA [NA; NA] | 5,47 [0,66; 45,55]; 0,1162 |
| Nordamerika | 4/109 (3,7) | NA [NA; NA] | 19/108 (17,6) | NA [NA; NA] | 0,18 [0,06; 0,52]; 0,0017 |
| Rest der Welt | 0/11 (0,0) | NA [NA; NA] | 2/6 (33,3) | NA [0,56; NA] | NA [NA; NA]; NA |
| **PT: Übelkeit** | | | | | |
| Alter, p = 0,0421 | | | | | |
| < 75 Jahre | 11/71 (15,5) | NA [NA; NA] | 14/90 (15,6) | NA [NA; NA] | 0,93 [0,42; 2,04]; 0,8471 |
| ≥ 75 Jahre | 9/105 (8,6) | NA [NA; NA] | 22/87 (25,3) | NA [NA; NA] | 0,30 [0,14; 0,66]; 0,0027 |
| TTR-Genotyp, p = 0,0236 | | | | | |
| Mutiertes TTR | 10/42 (23,8) | NA [26,94; NA] | 8/43 (18,6) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,50; 3,21]; 0,6203 |
| Wildtyp-TTR | 10/134 (7,5) | NA [NA; NA] | 28/134 (20,9) | NA [NA; NA] | 0,33 [0,16; 0,68]; 0,0026 |
| **PT: Herzinsuffizienz** | | | | | |
| Geschlecht, p = 0,0469 | | | | | |
| Weiblich | 6/18 (33,3) | NA [25,1; NA] | 2/20 (10,0) | NA [25,56; NA] | 1,70 [0,30; 9,71]; 0,5506 |
| Männlich | 27/158 (17,1) | NA [NA; NA] | 46/157 (29,3) | NA [NA; NA] | 0,53 [0,33; 0,85]; 0,0083 |

| | Tafamidis | | Placebo | | HR [95 %-KI]; p-Wert[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | n/N (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | |
| TTR-Genotyp, p = 0,0429 | | | | | |
| Mutiertes TTR | 12/42 (28,6) | NA [28,65; NA] | 8/43 (18,6) | NA [NA; NA] | 1,27 [0,51; 3,15]; 0,6047 |
| Wildtyp-TTR | 21/134 (15,7) | NA [NA; NA] | 40/134 (29,9) | NA [NA; NA] | 0,48 [0,28; 0,81]; 0,0060 |

Quellen: Tab. 14.P2.4.3.4 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; PT: Preferred Term; TTR: Transthyretin

Es zeigte sich für Dyspnoe in der Kategorie nicht schwere UE ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation. Für Patienten der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,19; 0,61]; p = 0,0003), während sich in der Subgruppe der Patienten mit NYHA-Klasse III kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Für akute Nierenschädigung in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Für Patienten aus Europa zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis für Patienten aus Nordamerika zeigte (HR [95 %-KI]:0,18 [0,06; 0,52]; p = 0,0017). Für Patienten der Subgruppe Rest der Welt konnte ein Effektschätzer berechnet werden, da es kein Ereignis im Tafamidis-Arm gab. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Für Übelkeit in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter und TTR-Genotyp. Bezüglich des Alters waren die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet und es ergab sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis, wobei ausschließlich die Subgruppe der älter als 75-jährigen Patienten einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis aufwies (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,14; 0,66]; p = 0,0027). Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet. Bezüglich des Genotyps zeigte die Subgruppe der Patienten mit Wildtyp-TTR einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,68]; p = 0,0026), während es in der Subgruppe der Patienten mit mutiertem TTR keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied gab. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Für Herzinsuffizienz in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich durch das Merkmal Geschlecht und TTR-Genotyp ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bezüglich des Geschlechts zeigte sich in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,33; 0,85]; p = 0,0083). In der Subgruppe der Frauen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet. Bezüglich des Genotyps ergab sich ausschließlich in der Subgruppe Wildtyp-TTR ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,81]; p = 0,0060). In der Subgruppe der Patienten mit mutiertem TTR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Bezüglich der häufigen schweren UE (nach SOC und PT), der häufigen SUE (nach SOC und PT) und der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Daher werden für diese Ereignisse auch keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATTR-ACT)

| **Endpunkt Subgruppen-merkmal** | **Tafamidis** | | **Placebo** | | **HR [95 %-KI]; p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **n/N (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | |
| **SMQ akutes Nierenversagen** | | | | | |
| NYHA-Klassifikation, p = 0,0301 | | | | | |
| NYHA-Klasse I + II | 22/121 (18,18) | NA [NA; NA] | 42/114 (36,84) | NA [26,8; NA] | 0,41 [0,24; 0,69]; 0,0007 |
| NYHA-Klasse III | 17/55 (30,91) | NA [27,1; NA] | 18/63 (28,57) | NA [23,8; NA] | 0,98 [0,50; 1,93]; 0,9637 |

Quellen: Tab. 14.P2.4.2.7 in den Zusatzanalysen für die Studie ATTR-ACT (95)

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NA: nicht erreicht oder nicht berechenbar; NYHA: New-York-Heart-Association; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; TTR: Transthyretin

Es zeigte sich für das SMQ akutes Nierenversagen für das Merkmal NYHA-Klassifikation ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für Patienten der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,24; 0,69]; p = 0,0007), während sich in der Subgruppe der Patienten mit NYHA-Klasse III kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

**Fazit**

In der Gesamtschau der Argumente und Überlegungen werden die aktuellen Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig eingestuft. Es lässt sich keine Subgruppe erkennen, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/ oder Sicherheit aufweist bzw. bei der eine medizinische Rationale für tatsächliche Effektmodifikationen besteht.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie ATTR-ACT zusammengefasst:

**Mortalität**

***Gesamtmortalität***

Für die Analyse der Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis gegenüber Placebo (Anteil der Ereignisse: 30,7 % gegenüber 42,9 %; HR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,98]; p = 0,0378).

*Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung (supportiver Endpunkt)*

Für die Analyse des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis (p-Wert des Finkelstein-Schönfeld-Tests: 0,0030). Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus.

***Kardiovaskuläre Mortalität***

Es zeigte sich für die Analyse der kardiovaskulären Mortalität kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Anteil der Ereignisse: 25,6 % gegenüber 35,6 %).

**Morbidität**

***Hospitalisierung***

*Kardiovaskuläre Hospitalisierung*

Es zeigte sich für die Analyse der kardiovaskulären Hospitalisierung ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis (mittlere Raten: 0,49 gegenüber 0,70; Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,70 [0,57; 0,85]; p = 0,0005). Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus.

*Gesamthospitalisierung (supportiver Endpunkt)*

Es zeigte sich für die Analyse der Gesamthospitalisierung ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis (mittlere Raten: 0,96 gegenüber 1,16; Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,82 [0,71; 0,95]; p = 0,0089).

***Gehstrecke im 6MWT***

Für die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m im 6MWT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Ereignisse: 56,3 % gegenüber 66,7 %; HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,74]; p < 0,0001).

Für die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m im 6MWT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Ereignisse: 50,0 % gegenüber 63,8 %; HR [95 %-KI]: 0,52 [0,39; 0,69]; p < 0,0001).

Für die Analyse Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m im 6MWT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Anteil der Ereignisse: 27,8 % gegenüber 18,1 %).

Für die Analyse Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m im 6MWT zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (Anteil der Ereignisse: 25,6 % gegenüber 14,1 %)

***Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS***

Für die Analyse der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Monat 30 zur Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (MWD [95 %-KI]: 9,49 [6,05; 12,94]; p < 0,0001), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,94]).

***Gesundheitszustand erhoben mittels des PGA (supportiver Endpunkt)***

Für die Analyse des Anteils an Patienten ohne Verschlechterung im PGA zur Bewertung des Gesundheitszustands zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (gewichtetes OR [95 %-KI]: 2,19 [1,37; 3,50]; p-Wert des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test 0,0010).

Für die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung des PGA zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; p = 0,0014).

***TTR-Stabilisierung (supportiver Endpunkt)***

Für die Analyse der TTR-Stabilisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Patienten mit einer TTR-Stabilisierung zu Monat 30: 92,1 % gegenüber 16,0 %; gewichtetes OR [95 %-KI]: 57,27 [21,21; 154,67]; p-Wert des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test < 0,0001).

***Veränderung der NYHA-Klasse (supportiver Endpunkt)***

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Ereignisse: 34,7 % gegenüber 44,6 %; HR [95 %-KI]: 0,56 [0,40; 0,79]; p = 0,0011).

Für die Zeit bis zur Verbesserung um eine NYHA-Klasse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Anteil der Ereignisse: 26,1 % gegenüber 18,1 %).

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

***Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels KCCQ***

*KCCQ-OSS*

Für die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Ereignisse: 59,7 % gegenüber 72,3 %; HR [95 %-KI]: 0,62 [0,47; 0,80]; p = 0,0003).

Für die Analyse Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Anteil der Ereignisse: 43,2 % gegenüber 34,5 %).

*KCCQ-CSS*

Für die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Patienten mit Ereignis: 60,8 % gegenüber 71,8 %; HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p = 0,0019).

Für die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Patienten mit Ereignis: 51,7 % gegenüber 65,0 %; HR [95 %-KI]: 0,60 [0,45; 0,79]; p = 0,0003).

Für die Analyse Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Anteil der Patienten mit Ereignis: 38,1 % gegenüber 31,6 %).

Für die Analyse Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (Anteil der Patienten mit Ereignis: 29,0 % gegenüber 18,1 %; HR [95 %-KI]: 1,57 [1,01; 2,45]; p = 0,0458).

**Unerwünschte Ereignisse**

***Gesamtrate UE***

Es zeigte sich für die Analyse der UE kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Anteil der Ereignisse: 98,3 % gegenüber 98,9 %).

***Gesamtrate nicht schwere UE***

Es zeigte sich für die Analyse der nicht schweren UE kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Anteil der Ereignisse: 97,2 % gegenüber 97,7 %).

***Gesamtrate schwere UE***

Es zeigte sich für die Analyse der schweren UE kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Anteil der Ereignisse: 62,5 % gegenüber 64,4 %).

***Gesamtrate SUE***

Es zeigte sich für die Analyse der SUE kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Anteil der Ereignisse: 75,6 % gegenüber 79,1 %).

***UE, die zum Therapieabbruch führten***

Es zeigte sich für die Analyse der UE, die zum Therapieabbruch führten, kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Anteil der Ereignisse: 22,7 % gegenüber 28,8 %).

***UE, die zur Dosisreduktion führten***

Es zeigte sich für die Analyse der UE, die zur Dosisreduktion führten, kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Anteil der Ereignisse: 1,1 % gegenüber 2,3 %).

***Häufige UE nach SOC und PT***

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,42; 0,76]; p- = 0,0001) und die dazugehörigen PT Dyspnoe und Pleuraerguss (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; p = 0,0009 und HR [95 %-KI]: 0,39 [0,21; 0,73]; p = 0,0031), für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,92]; p = 0,0148) und das dazugehörige PT akute Nierenschädigung (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,28; 0,94]; p = 0,0301), für Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,89]; p = 0,0170, HR [95 %-KI]: 0,39 [0,16; 0,96]; p = 0,0406 und HR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,90]; p = 0,0191), für periphere Neuropathie aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,07; 0,85]; p = 0,0265), für Muskelschwäche aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,12; 0,98]; p = 0,0464), für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

(HR [95 %-KI]: 0,53 [0,39; 0,71]; p < 0,0001), und die dazugehörigen PT Appetit vermindert, Flüssigkeitsretention und Gicht (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,26; 0,97]; p = 0,0411, HR [95 %-KI]: 0,34 [0,13; 0,88]; p = 0,0260 und HR [95 %-KI]: 0,55 [0,31; 0,998]; p = 0,0494) und für Gewicht erniedrigt aus der SOC Untersuchungen (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,18; 0,94]; p = 0,0354).

Für Gleichgewichtsstörung aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems und Sinusitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 7,45 [1,70; 32,65]; p = 0,0077 und HR [95 %-KI]: 9,12 [1,16; 71,47]; p = 0,0353).

Für die anderen UE (sortiert nach SOC und PT) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

***Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT***

Es zeigte sich für die Analyse der nicht schweren UE ähnliche Ergebnisse zur Analyse der UE unabhängig vom Schweregrad. Für die Analyse des PT Herzinsuffizienz aus der SOC Herzerkrankungen in der Kategorie nicht schwere UE zeigte sich noch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,96]; 0,0318). Des Weiteren ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis für Harnwegsinfektion aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Kategorie nicht schwere UE (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,99]; p = 0,0454).

***Häufige schwere UE nach SOC und PT***

Für die Analyse der häufigen schweren UE zeigte sich für keine SOC oder PT ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

***Häufige SUE nach SOC und PT***

Für die Analyse der häufigen SUE zeigte sich für keine SOC oder PT ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

***UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten***

Für die Analyse der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich für keine SOC oder PT ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

***UE von besonderem Interesse***

Für das SMQ akutes Nierenversagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,38; 0,86]; p = 0,0068). Im Tafamidis-Arm war die Anzahl an Patienten mit einem SMQ akutes Nierenversagen geringer als im Placebo-Arm (22,2 % gegenüber 33,9 %).

**Subgruppenanalysen**

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigte für das Merkmal NYHA-Klasse einen Beleg für eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis, während es in der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse III einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Tafamidis gab. Diese Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant betrachtet, da sie nicht über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet wurde und in der Gesamtschau als zufällig eingestuft wird.

So werden in der Gesamtschau der Argumente und Überlegungen die aktuellen Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig eingestuft. Es lässt sich keine Subgruppe erkennen, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/ oder Sicherheit aufweist bzw. bei der eine medizinische Rationale für tatsächliche Effektmodifikationen besteht.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt***

***analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | <Studie 1> | ● | | ● | ● |
| 2 | <Studie 2> | ● | | ● | |
| | <Studie 3> | ● | | ● | |
| 1 | <Studie 4> | | ● | ● | ● |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.9.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| **Studie** | **Zeitliche Paralleität der Gruppen** | **Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** | **Verblindung** | | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Patient** | **Behandelnde Personen** | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| **Studie** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** |
|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.9.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.9.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Auf Basis des Orphan Drug Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Tafamidis zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 17.02.2020 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, per se nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt und die Ergebnisse an dieser Stelle zusammenfassend dargestellt.

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Studie ATTR-ACT, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie

herangezogen. Die Studie ATTR-ACT ist nach § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen. Das Verzerrungspotenzial der Studie ATTR-ACT wird als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Diese entspricht der Zielpopulation von Tafamidis gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet und ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Tafamidis herangezogen wurden und für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet wurden, sind patientenrelevant. Die Endpunkte wurden mittels valider Instrumente erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Bei Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status vom 17.02.2020 (EMEA/H/C/002294/X/0049/G) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der EU vom 16.12.1999 (2-5).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Tafamidis gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 17.02.2020 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V, als belegt (6, 7). Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis quantifiziert werden.

Aufgrund des Orphan Drug Status wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tafamidis auf Basis der randomisierten klinischen Phase-III Zulassungsstudie ATTR-ACT bestimmt.

Die ATTR-CM, eine wichtige Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, gehört zu den seltenen Erkrankungen und tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose liegt nach neueren Studien bei 2-5 Jahren für Patienten mit ATTR-CM (76-78, 96). Männer sind von der ATTR-CM deutlich öfter betroffen als Frauen, wobei der Anteil an Frauen mit ATTR-CM nach neueren Erkenntnissen größer zu sein scheint, als bisher vermutet (78, 97). Vor der Zulassung von Tafamidis gab es weder in Europa noch in den USA Arzneimittel, die speziell für die Therapie der ATTR-CM zugelassen waren (92, 93). Daher besteht ein hoher, ungedeckter Bedarf an Therapiemöglichkeiten mit sehr gutem Nutzen/ Risiko-Profil, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und die Prognose der Patienten hinsichtlich reduzierter Hospitalisierungen und des verlängerten Gesamtüberlebens verbessern. Tafamidis adressiert diesen sehr hohen Bedarf und stellt die erste orale, spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-CM dar, die breit angewendet werden kann, ein hervorragendes Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist und die im Körper frei zirkulierenden TTR-Homotetramere zielgerichtet stabilisiert.

Im nachfolgenden Abschnitt wird ein tabellarischer Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber Placebo auf Endpunktebene gegeben (Tabelle 4-89). Im Anschluss erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Ableitbarkeit eines Zusatznutzens, dessen Ausmaß sowie hinsichtlich der Aussagekraft.

Tabelle 4-89: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| **Endpunkt** | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Gesamtmortalität[a] | HR: 0,69 [0,49; 0,98]; 0,0378 | **Zusatznutzen, Ausmaß gering**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Kardiovaskuläre Mortalität | HR: 0,69 [0,47; 1,01]; 0,0579 | Zusatznutzen nicht belegt |

| **Endpunkt** | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|
| **Morbidität** | | |
| Kardiovaskuläre Hospitalisierung | Ratenverhältnis:<br>0,70 [0,57; 0,85]; 0,0005 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m | HR: 0,57 [0,43; 0,74]; < 0,0001 | **Zusatznutzen, Ausmaß erheblich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 45 m | HR: 0,52 [0,39; 0,69]; < 0,0001 | **Zusatznutzen, Ausmaß erheblich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m | HR: 1,35 [0,86; 2,12]; 0,1849 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 45 m | HR: 1,58 [0,97; 2,58]; 0,0684 | Zusatznutzen nicht belegt |
| EQ-5D VAS | MWD:<br>9,49 [6,05; 12,94]; < 0,0001<br>Hedges' g:<br>0,65 [0,35; 0,94] | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte | HR: 0,62 [0,47; 0,80]; 0,0003 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte | HR: 1,27 [0,90; 1,77]; 0,1716 | Zusatznutzen nicht belegt |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte | HR: 0,66 [0,51; 0,86]; 0,0019 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte | HR: 0,60 [0,45; 0,79]; 0,0003 | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte | HR: 1,17 [0,82; 1,66]; 0,3970 | Zusatznutzen nicht belegt |
| KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte | HR: 1,57 [1,01; 2,45]; 0,0458 | **Zusatznutzen, Ausmaß gering**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | |
| UE | HR: 0,96 [0,78; 1,19]; 0,7350 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht schwere UE | HR: 0,97 [0,79; 1,20]; 0,7884 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schwere UE | HR: 0,94 [0,72; 1,22]; 0,6378 | Zusatznutzen nicht belegt |
| SUE | HR: 0,92 [0,72; 1,17]; 0,4901 | Zusatznutzen nicht belegt |

| **Endpunkt** | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|
| UE, die zum Therapieabbruch führten | HR: 0,75 [0,49; 1,13]; 0,1665 | Zusatznutzen nicht belegt |
| UE, die zur Dosisreduktion führten | HR: 0,50 [0,09; 2,75]; 0,4285 | Zusatznutzen nicht belegt |
| *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,57 [0,42; 0,76]; 0,0001 | |
| PT: Dyspnoe | HR: 0,46 [0,29; 0,73]; 0,0009 | |
| PT: Pleuraerguss | HR: 0,39 [0,21; 0,73]; 0,0031 | |
| Häufige nicht schwere UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,61 [0,45; 0,82]; 0,0013 | |
| PT: Dyspnoe | HR: 0,46 [0,29; 0,74]; 0,0012 | |
| PT: Pleuraerguss | HR: 0,40 [0,21; 0,75]; 0,0042 | |
| *SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | | **Zusatznutzen, Ausmaß gering**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,65 [0,45; 0,92]; 0,0148 | |
| PT: Akute Nierenschädigung | HR: 0,51 [0,28; 0,94]; 0,0301[b] | |
| Häufige nicht schwere UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,63 [0,44; 0,92]; 0,0167 | |
| PT: Akute Nierenschädigung | HR: 0,39 [0,18; 0,82]; 0,0138 | |
| *SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* | | **Zusatznutzen, Ausmaß gering**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,83 [0,63; 1,11]; 0,2086 | |
| PT: Diarrhö | HR: 0,53 [0,31; 0,89]; 0,0170 | |
| PT: Erbrechen | HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406 | |
| PT: Übelkeit | HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191 | |
| Häufige nicht schwere UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,85 [0,64; 1,14]; 0,2768 | |
| PT: Diarrhö | HR: 0,54 [0,32; 0,92]; 0,0231 | |
| PT: Erbrechen | HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406 | |
| PT: Übelkeit | HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191 | |

| **Endpunkt** | | | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|---|---|
| *SOC: Erkrankungen des Nervensystems* | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,79 [0,59; 1,06]; 0,1218 | |
| | | PT: Gleich-gewichtsstörung | HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077 | |
| | | PT: Periphere Neuropathie | HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,77 [0,56; 1,05]; 0,0960 | |
| | | PT: Gleichgewichts–störung | HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077 | |
| | | PT: Periphere Neuropathie | HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265 | |
| *SOC: Herzerkrankungen* | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,93 [0,71; 1,22]; 0,5908 | |
| | | PT: Herzinsuffizienz | HR: 0,61 [0,39; 0,96]; 0,0318 | |
| *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | | | | **geringerer Nutzen**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 1,08 [0,83; 1,40]; 0,5875 | |
| | | PT: Sinusitis | HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 1,03 [0,79; 1,36]; 0,8046 | |
| | | PT: Harnwegs-infektion | HR: 0,52 [0,28; 0,99]; 0,0454 | |
| | | PT: Sinusitis | HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353 | |
| *SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,91 [0,68; 1,23]; 0,5561 | |
| | | PT: Muskel-schwäche | HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464 | |
| Häufige nicht schwere UE | | | | |
| | SOC: Insgesamt | | HR: 0,90 [0,67; 1,23]; 0,5154 | |
| | | PT: Muskel-schwäche | HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464 | |

| **Endpunkt** | **Tafamidis vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** | **Zusatznutzen**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit** |
|---|---|---|
| *SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | | **Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |
| Häufige UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,53 [0,39; 0,71]; < 0,0001 | |
| PT: Appetit vermindert | HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411 | |
| PT: Flüssigkeits-retention | HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260 | |
| PT: Gicht | HR: 0,55 [0,31; 0,998]; 0,0494 | |
| Häufige nicht schwere UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,53 [0,39; 0,72]; < 0,0001 | |
| PT: Appetit vermindert | HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411 | |
| PT: Flüssigkeits-retention | HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260 | |
| PT: Gicht | HR: 0,52 [0,29; 0,95]; 0,0342 | |
| *SOC: Untersuchungen* | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Häufige UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR:0,82 [0,60; 1,12]; 0,2027 | |
| PT: Gewicht erniedrigt | HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354 | |
| Häufige nicht schwere UE | | |
| SOC: Insgesamt | HR: 0,80 [0,58; 1,10]; 0,1674 | |
| PT: Gewicht erniedrigt | HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354 | |
| **UE von besonderem Interesse** | | |
| SMQ: Akutes Nierenversagen | HR: 0,57 [0,38; 0,86]; 0,0068 | **Zusatznutzen, Ausmaß gering**<br>**Wahrscheinlichkeit: Beleg** |

a: Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, werden als Todesfall gezählt.

b: Da die Nierenfunktion unmittelbar mit der Prognose der Herzinsuffizienz, die bei Patienten mit einer ATTR-CM im Verlauf der Erkrankung auftritt, korreliert und eine Nierenstörung die Therapieoptionen bei einer Herzinsuffizienz einschränkt, wird das PT akute Nierenschädigung als schwer eingestuft.

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die im Folgenden genannten Endpunkte sind in der Indikation Herzinsuffizienz als patientenrelevant anerkannt. Daher sind diese auch für die ATTR-CM als patientenrelevant zu betrachten, da die Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln. Die Herzinsuffizienz wird definiert als klinisches Syndrom mit typischen Symptomen (z. B. Luftnot, geschwollene Knöchel, Leistungsminderung) und begleitenden Zeichen (z. B. erhöhter Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche über der Lunge, periphere Ödeme) (18, 19). Die Folgen einer Herzinsuffizienz sind eine Reduktion des Herzzeitvolumens und/ oder eine Erhöhung des intrakardialen Drucks. Diese Symptome zeigen sich auch bei der ATTR-CM, die durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid gekennzeichnet ist (20). So sind gerade bei Patienten mit einer ATTR-CM die Endpunkte, die bei Studien zur Herzinsuffizienz betrachtet werden, von höchster Patientenrelevanz, da die sich im Verlauf entwickelnde Herzinsuffizienz zum Tod führen kann.

**Mortalität**

***Gesamtmortalität***

Die Gesamtmortalität, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten Endpunkten und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel das wichtigste Therapieziel dar (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2) (9, 10, 24). Auch in der Indikation der ATTR-CM, bei der die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose bei nur 2-5 Jahren liegt, ist es von essenziellem Interesse die Prognose der Patienten hinsichtlich eines längeren Gesamtüberlebens zu verbessern (78).

Die Analyse der Gesamtmortalität zeigte in der Studie ATTR-ACT eine signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,98]; p = 0,0378). Zum Zeitpunkt der finalen Gesamtmortalitäts-Auswertung waren mit 69,3 % deutlich mehr Patienten im Tafamidis-Arm als im Placebo-Arm (57,1 %) am Leben. Die mediane Überlebenszeit wurde bis zum Ende der Studie noch in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Dieses signifikante Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse unterstrichen, bei der Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrachen, zu diesem Zeitpunkt zensiert wurden. Es zeigte sich auch in dieser Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,91]; p = 0,0133). Demnach waren mit 73,9 % deutlich mehr Patienten im Tafamidis-Arm als im Placebo-Arm (59,3 %) am Leben. Dieser Vorteil zeigte sich auch für die NNT, da in einem Zeitraum von 30 Monaten 9 Patienten mit Tafamidis anstelle von Placebo behandelt werden müssten, damit ein weiterer Patient nicht verstirbt oder keine Transplantation bzw. keine mechanische Kreislaufunterstützung durchgeführt werden muss (NNT [95 %-KI]: 9 [5; 44]). Das signifikante Ergebnis der Gesamtmortalität wurde außerdem durch den supportiv dargestellten kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und/ oder kardiovaskuläre Hospitalisierung gestützt. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war auch bei diesem Endpunkt

statistisch signifikant (p-Wert des Finkelstein-Schönfeld-Tests: 0,0030). Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus. Dies bestätigte die Robustheit des Ergebnisses des primären Endpunkts, da die Dauer des Krankenhausaufenthalts unter der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo verkürzt war.

Die signifikante Verbesserung der Gesamtmortalität wird durch die Interimsanalyse der Extensionsstudie (B3461045) zur Studie ATTR-ACT unterstrichen. Aus dieser Analyse nach insgesamt 50 Monaten geht hervor, dass die Verbesserung des Gesamtüberlebens anhält und sich über den Zeitraum der Studiendauer von 30 Monaten hinaus weiter verbessert (11). Es zeigte sich im Vergleich zum Placebo-Arm, in dem die Patienten auf Tafamidis umgestellt wurden, ein um 36 % reduziertes Risiko für die Patienten im Tafamidis-Arm zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,85]; p = 0,001). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren mit 66,7 % deutlich mehr Patienten im Tafamidis-Arm als im Placebo-Arm (49,7 %) am Leben. Die mediane Überlebenszeit wurde bisher nur im Placebo-Arm erreicht.

Die Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde außerdem in einer kürzlich präsentierten Extrapolation des Gesamtüberlebens der Studie ATTR-ACT bestätigt. Für die Extrapolation wurden für die gepoolte Analyse der Tafamidis 80 mg-Arm sowie der 20 mg-Arm betrachtet. Bei einer gepoolten Auswertung wurde gezeigt, dass die geschätzte mediane Überlebenszeit im Tafamidis-Arm (20 mg und 80 mg) bei 52,64 Monaten und im Placebo-Arm bei 35,16 liegen könnte (siehe Abbildung 67) (12). Damit wäre möglicherweise eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit ATTR-CM unter einer Tafamidis-Behandlung gegenüber einer Placebo-Behandlung der Studie ATTR-ACT um mehr als 17 Monate möglich.

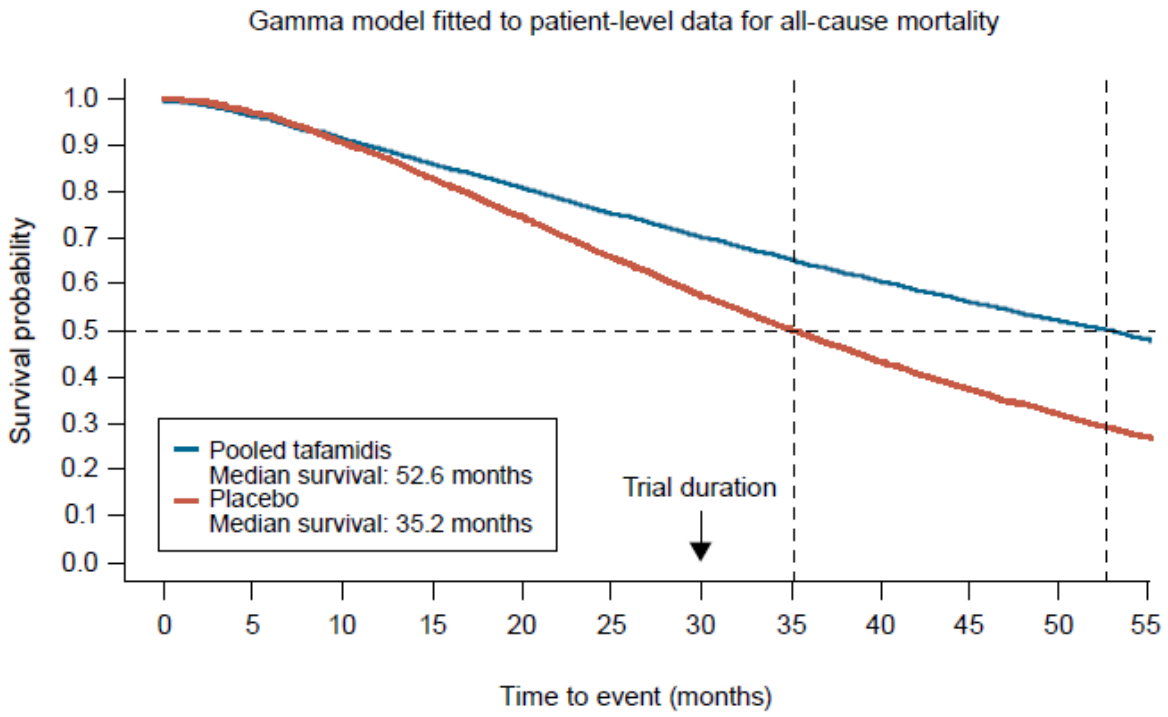



Abbildung 67: Geschätzte mediane Überlebenszeit des Tafamidis- und Placebo-Arms
Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Behandlungsarme der Studie ATTR-ACT wurde auf Grundlage der Gesamtmortalität mittels eines Gamma-Modells geschätzt. Für die Extrapolation wurden die gepoolten Überlebensdaten der beiden Tafamidis-Arme (20 mg und 80 mg) sowie die Überlebensdaten des Placebo-Arms herangezogen.
Quelle: Modifiziert nach (12)

Angesichts der schlechten Prognose der ATTR-CM ist der demonstrierte Vorteil in der Gesamtmortalität für Tafamidis gegenüber Placebo gemäß AM-NutzenV als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer Verlängerung der Lebensdauer, zu betrachten. Dies entspricht einem **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

***Kardiovaskuläre Mortalität***

Die kardiovaskuläre Mortalität, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis wie z. B. Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, zählt unbestritten zu den patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (23, 27, 28). Die Verlängerung des Überlebens aufgrund des Fehlens von kardiovaskulären Ereignissen ist für den Patienten grundlegend und gilt als ein anerkannter und valider Endpunkt in klinischen Studien zu Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit einer ATTR-CM ist dieser Endpunkt von hoher Patientenrelevanz, da diese Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln, die zum Tod führen kann.

Für die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich eine numerische Überlegenheit für Tafamidis gegenüber Placebo (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,47; 1,01]; p = 0,0579). Damit stützt dieser Endpunkt die signifikante Verbesserung der Gesamtmortalität unter Tafamidis.

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität ist somit ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

**Morbidität**

***Kardiovaskuläre Hospitalisierung***

Die kardiovaskuläre Hospitalisierung, erfasst anhand der Häufigkeit der Hospitalisierung der Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses wie einer Herzinsuffizienz, ist per se patientenrelevant, da diese eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten in seinen alltäglichen Aktivitäten und damit seiner Lebensqualität darstellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Insbesondere für Patienten mit ATTR-CM, die durch eine Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln, ist die kardiovaskuläre Hospitalisierung als objektiver, patientenrelevanter, harter Endpunkt und für die Ableitung des Zusatznutzens als wichtige Zielgröße anzusehen.

Für die Rate an kardiovaskulärer Hospitalisierung adjustiert unter anderem nach der Behandlungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,70 [0,57; 0,85]; p = 0,0005). Demnach ergibt sich entsprechend unter der Behandlung mit Tafamidis nach 30 Monaten ein um 30 % reduziertes Risiko für die Patienten im Krankenhaus behandelt werden zu müssen. Die Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt zeigte für das Merkmal NYHA-Klasse einen Beleg für eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis, während es in der Subgruppe der Patienten in der NYHA-Klasse III einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Tafamidis gab. Diese Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant betrachtet, da sie nicht über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet wurde und in der Gesamtschau als zufällig eingestuft wird. Die Sensitivitätsanalysen zu kardiovaskulärer Hospitalisierung, bei denen zum einen „unbestimmte“ Ereignisse herausgerechnet wurden und zum anderen die MI-Methode für fehlende Werte verwendet wurde, bestätigten die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse.

Dieser Vorteil zugunsten von Tafamidis zeigte sich auch in Form einer numerischen Überlegenheit bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts gemessen an den kardiovaskulären Hospitalisierungstagen. Zum Studienende waren im Tafamidis-Arm die Patienten im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus. Dies bestätigte die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse, da die Dauer des Krankenhausaufenthalts unter der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo verkürzt war.

Das signifikante Ergebnis der kardiovaskulären Hospitalisierung wurde außerdem durch den supportiv dargestellten Endpunkt Gesamthospitalisierung gestützt, bei dem sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis zeigte.

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung ergibt sich folglich gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Behandlung mit Tafamidis gegenüber Placebo, bestehend in einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, und somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

***Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT***

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung und deshalb zweifellos patientenrelevant. Der 6MWT stellt ein Instrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei submaximaler Belastungsintensität auf einer Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten dar und ist auch bei der chronischen Herzinsuffizienz wichtig zur objektiven Einschätzung der funktionalen Kapazität der Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (18, 40, 44, 45). Gesunde Probanden können beispielsweise eine Gehstrecke von 683 m (40) bewältigen im Gegensatz zur Studienpopulation mit einer Gehstrecke von ca. 350 m (Tafamidis-Arm: 344,78 m, Placebo-Arm: 353,26 m). Diese Diskrepanz weist auf eine deutliche Einschränkung der Patienten mit ATTR-CM in Bezug auf ihre körperliche Leistungsfähigkeit hin. Weiterhin deutet für Patienten mit einer bestimmten Herzinsuffizienz eine Gehstrecke < 300 m auf eine schlechte Prognose ihrer Erkrankung hin (46). Somit liefern die Ergebnisse des 6MWT, eines zentralen Parameters für die Beurteilung der globalen Leistungsfähigkeit des Herzens, bedeutende Aussagen zur körperlichen Leistungsfähigkeit von Patienten mit ATTR-CM, die im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln.

*Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m bzw. ≥ 45 m im 6MWT*

Sowohl für die Analyse des 6MWT mit einer MID von 36 m als auch von 45 m zeigte die Hälfte der Patienten im Tafamidis-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm erst nach weiteren ca. 6-8 Monaten eine Verschlechterung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen an der Gehstrecke. Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 36 m sowie um ≥ 45 m im 6MWT zeigte sich daher ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,74]; p < 0,0001 bzw. 0,52 [0,39; 0,69]; p < 0,0001). Es wird jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

*Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m bzw. ≥ 45 m im 6MWT*

Bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m bzw. um ≥ 45 m zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 36 m bzw. ≥ 45 m im 6MWT ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Ergebnisse des 6MWT zur Abbildung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die einen Vorteil einer Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo zeigten, werden durch die supportive Analyse der mittleren Veränderung der Gehstrecke gestützt, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung mit Tafamidis zeigten. Weiter bekräftigt werden diese Ergebnisse darüber hinaus durch den supportiv dargestellten Endpunkt der Veränderung der NYHA-Klasse, welche zur Abbildung der kardialen Verschlechterung die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von symptomatischen Einschränkungen mit aufsteigender Schwere kategorisiert. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis bei der Zeit bis zur Verschlechterung um eine NYHA-Klasse.

***Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS***

Der Gesundheitszustand des Patienten wird durch Symptome beeinflusst, die meist direkt erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung darstellen, und ist zweifellos von großer Relevanz für den Patienten. Die EQ-5D VAS ist ein generisches, validiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus von Patienten in verschiedenen Indikationen (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (54, 55, 57).

Für die Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der EQ-5D VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo (MWD [95 %-KI]: 9,49 [6,05; 12,94]; $p < 0,0001$), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,94]). Die Sensitivitätsanalysen, die die fehlenden Werte basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzen, bestätigten die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse, da sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis zeigte, wobei aber nur die erste Analyse des Pattern-Mixture-Modell 1 einen klinischen relevanten Effekt zeigte.

Für den Endpunkt Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS ergibt sich folglich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse der EQ-5D VAS werden weiterhin durch den supportiv dargestellten Endpunkt des PGA unterstützt, im Rahmen dessen die Patienten selbstständig ihren Gesundheitszustand beurteilen. Hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tafamidis beim Anteil der Patienten ohne Verschlechterung sowie bei der Zeit bis zur Verschlechterung. Die Sensitivitätsanalyse ohne Ersetzung fehlender Werte für den Anteil der Patienten ohne Verschlechterung bestätigte die Robustheit des Ergebnisses.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

***Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS und KCCQ-CSS***

Die lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch bei der ATTR-CM zu den Haupttherapiezielen. Die Lebensqualität von Patienten zählt gemäß AM-NutzenV zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet,

im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (6). Der patientenrelevante Fragebogen KCCQ erhebt die krankheitsspezifische, gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Morbidität des Patienten hinsichtlich seiner Kardiomyopathie gemäß seiner Selbsteinschätzung (59).

Sowohl der übergeordnete Summenscore KCCQ-OSS als auch der klinische Summenscore KCCQ-CSS zeigten deutliche Vorteile der Tafamidis-Behandlung gegenüber Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

*Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des KCCQ-OSS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,47; 0,80]; p = 0,0003). Es wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

*Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS kein statistisch signifikanter Unterschied. Allerdings erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Tafamidis-Behandlung nach 20,11 Monaten eine Verbesserung von mehr als 5 Punkten, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Placebo-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde. Für die Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS ist somit ein Zusatznutzen **nicht belegt.**

*Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 bzw. ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 sowie ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p = 0,0019 bzw. 0,60 [0,45; 0,79]; p = 0,0003). Es wird jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

*Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 bzw. ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 6 Punkte im KCCQ-CSS kein statistisch signifikanter Unterschied. Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,01; 2,45]; p = 0,0458). Es wird ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Auch in den supportiv dargestellten Subscores des KCCQ spiegeln sich die Vorteile einer Behandlung mit Tafamidis wider. Für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5, ≥ 6, und ≥ 10 Punkte zeigte sich jeweils über die Subscores körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität, soziale Beeinträchtigung, Symptomlast, Häufigkeit und Stabilität der Symptome sowie den Gesamtsymptomscore hinweg ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis im Vergleich zu Placebo. Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 und ≥ 6 Punkte zeigte sich jeweils in dem Subscore soziale Beeinträchtigung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis. Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10

Punkte zeigte sich in dem Subscore Symptomlast ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Tafamidis.

Des Weiteren werden die Ergebnisse des KCCQ auch durch die supportiv dargestellte mittlere Veränderung von Baseline zu Monat 30 unterstützt, die sowohl in den Summenscores als auch in den Subscores (mit Ausnahme der Subscores Selbstwirksamkeit und Stabilität der Symptome) statistisch signifikante Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo zeigte. Die positiven Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als für die Patienten wertvolle Lebenszeit heraus.

Die Vorteile einer Behandlung mit Tafamidis, die sich anhand der Wirksamkeitsendpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber Placebo zeigten, werden durch den supportiv dargestellten Endpunkt der TTR-Stabilisierung untermauert. Die TTR-Stabilisierung ist verantwortlich für die Limitierung der Amyloid-Ablagerung und ihre Erfassung stellt somit eine objektive Quantifizierung der Wirkung von Tafamidis dar. Der Anteil an Patienten mit einer im Blut nachgewiesenen TTR-Stabilisierung war nach 30 Monaten unter Tafamidis-Behandlung statistisch signifikant höher als unter Placebo (92,1 % vs. 16,0 %). Die zufälligen TTR-Stabilisierungen im Placebo-Arm sind durch das natürliche Gleichgewicht zwischen löslichem TTR-Tetramer und instabilem, amyloidogenen TTR-Monomer zu erklären, welches bei der ATTR-CM zum Monomer verschoben ist. Dieses Gleichgewicht kann z. B. durch Tafamidis beeinflusst werden, aber auch durch das lokale physikochemische Milieu (13, 14).

**Unerwünschte Ereignisse**

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG und G-BA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (9, 24). Unerwünschte Wirkungen können die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen, was die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unterstreicht.

Tafamidis stellt ein pharmakologisches Chaperon zur Behandlung der ATTR-CM dar, indem es gezielt die Tetramerform von TTR im Blutplasma stabilisiert. Diese Stabilisierung bedeutet eine Vermeidung von weiteren Amyloidablagerungen und damit eine ursächliche Therapie der ATTR-CM. Dieser spezifische Wirkmechanismus und die Tatsache, dass die physiologische Bedeutung des TTR als Transport- und Bindeprotein für Thyroxin und Retinol aufgrund redundanter Mechanismen zu vernachlässigen ist (15), lässt vermuten, dass Tafamidis nur wenige Nebenwirkungen hervorruft. Dies bestätigt sich bei der Betrachtung der UE in der Studie ATTR-ACT. Ein gutes Sicherheitsprofil von Tafamidis liegt auch in der bereits zugelassenen Indikation der ATTR-PN vor (16). Dieses zeigte sich auch bei der Betrachtung der Langzeitsicherheit im Rahmen der Analyse aller klinischen interventionellen Studien sowie prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien zur Behandlung der ATTR-PN mit

Tafamidis (17). Hierbei konnte das sehr gute Sicherheitsprofil in der Praxis erneut bestätigt werden.

UE setzen sich aus zufällig erhobenen Ereignissen unabhängig von der Therapie, Nebenwirkungen und womöglich Progress-Ereignissen zusammen. Im Placebo-Arm in der Studie ATTR-ACT waren die Patienten weder einer Wirkung eines Arzneimittels noch einer Nebenwirkung ausgesetzt. UE, welche im Placebo-Arm statistisch signifikant häufiger auftreten, sind vermutlich auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen. Hierzu ist anzumerken, dass sich die Progression auch über die kardiale Symptomatik hinaus auswirken kann, da TTR-Amyloid-Ablagerungen zusätzlich zur Herzmanifestation jede Organklasse betreffen können. Dies erklärt möglicherweise das breite Spektrum an beobachteten UE im Placebo-Arm der Studie ATTR-ACT.

Besonders bemerkenswert ist, dass der Vergleich von Tafamidis, einer biologisch aktiven Substanz, mit Placebo als inaktiven Komparator für die Gesamtraten der UE, nicht schweren UE, schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion führten, keinen signifikanten Unterschied zeigt. Ein Zusatznutzen für die Gesamtraten der UE ist somit **nicht belegt**. Die Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Progression der Grunderkrankung ATTR-CM zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Da auch systemische TTR-Amyloid-Ablagerungen und Progression in diversen Organklassen zu erwarten sind, kann diese Analyse, in der nur die kardialen Ereignisse ausgeschlossen werden konnten, allerdings nur als Versuch der Annäherung an die Progression der Grunderkrankung betrachtet werden.

***Häufige UE***

*SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Für die dazugehörigen PT Dyspnoe und Pleuraerguss zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis.

*SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo für akute Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Da die Nierenfunktion unmittelbar mit der Prognose der Herzinsuffizienz, die bei Patienten mit einer ATTR-CM im Verlauf der Erkrankung auftritt, zusammenhängt und eine Nierenstörung die Therapieoptionen bei einer Herzinsuffizienz einschränkt (18), wird akute Nierenschädigung als schwer eingestuft.

*SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/ SOC Erkrankungen des Nervensystems*

Für Diarrhö, Übelkeit und periphere Neuropathie der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bzw. der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich Gleichgewichtsstörung der SOC Erkrankungen des Nervensystems ein statistisch signifikanter Unterschied **zuungunsten** von Tafamidis. Die

Ereignisse der Gleichgewichtsstörung waren durchweg vom Prüfarzt als nicht schwer eingeordnet.

*SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich Sinusitis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied **zuungunsten** von Tafamidis. Die Ereignisse der PT Sinusitis waren durchweg vom Prüfarzt als nicht schwer eingeordnet.

*SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Es zeigte sich hinsichtlich der Flüssigkeitsretention auch ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis.

***Häufige nicht schwere UE***

Es zeigte sich für die Analyse der nicht schweren UE ähnliche Ergebnisse zur Analyse der UE unabhängig vom Schweregrad.

***UE von besonderem Interesse***

Für das SMQ akutes Nierenversagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von Tafamidis. Im Tafamidis-Arm war die Anzahl an Patienten mit einem SMQ akutes Nierenversagen geringer als im Placebo-Arm (22,2 % gegenüber 33,9 %).

Diese gezeigten Vorteile zur Verträglichkeit sind beachtlich vor dem Hintergrund, dass die Patienten im Placebo-Arm keinerlei aktive Behandlung im Vergleich zum Tafamidis-Arm erhielten. Daher sind die Vorteile vermutlich Ausdruck der Symptomatik im Sinne einer effizienten Verzögerung des Progresses durch Tafamidis und auf Progress-Ereignisse zurückzuführen, die sich in den gehäuften UE im Placebo-Arm zeigen. Insgesamt stehen den wenigen beobachteten Nachteilen, die vermutlich den Nebenwirkungen von Tafamidis zuzuordnen sind und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung meist als sehr gut handhabbar einzustufen sind, eine Vielzahl an Vorteilen der Therapie mit Tafamidis gegenüber. Die Progression der Erkrankung ist jedoch nicht eindeutig von den Nebenwirkungen abgrenzbar und wird in der Kategorie Morbidität bereits teilweise berücksichtigt. Daher wird in der Kategorie **Nebenwirkungen** aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils für die häufigen UE und häufigen nicht schweren UE sowie die UE von besonderem Interesse für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet.

Das sehr gute Sicherheitsprofil von Tafamidis findet sich auch in der Fachinformation, in der ausschließlich Flatulenz, ein Anstieg des Leberfunktionstests und eine Verringerung von Thyroxin als mögliche Nebenwirkungen beschrieben sind (1). Es ist dahingehend keine gesonderte Überwachung nötig.

**Zusatznutzen in der Gesamtschau**

Durch Tafamidis steht erstmals eine gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung der tödlich verlaufenden ATTR-CM, einer wichtigen Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, zur Verfügung.

In der Kategorie **Mortalität** liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verlängerung der Lebensdauer ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor. Dieser anhand der Gesamtmortalität abgeleitete Zusatznutzen wird auch durch die Überlegenheit von Tafamidis gegenüber Placebo in der kardiovaskulären Mortalität unterstrichen.

In der Kategorie **Morbidität** liegt für die Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierungen und Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Reduktion der kardiovaskulären Hospitalisierungen, einer Verzögerung der Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.

In der Kategorie patientenberichtete **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegt für die Endpunkte KCCQ-OSS und KCCQ-CSS für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Prozesses ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Verzögerung der Verschlechterung und sogar einer Verbesserung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung beachtlich sind.

In der Kategorie **Nebenwirkungen** liegt durch das sehr gute Sicherheitsprofil im Vergleich zu Placebo, das selbst keine Nebenwirkungen verursacht, für die häufigen UE und häufigen nicht schweren UE sowie die UE von besonderem Interesse für Tafamidis ein **geringer Zusatznutzen** vor.

Die signifikanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit stellen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als für die Patienten wertvolle Lebenszeit heraus.

Gemäß AM-NutzenV konnte in der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse durch die Behandlung mit Tafamidis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht in einer Verlängerung der Lebensdauer, der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Progresses und einem sehr guten Sicherheitsprofil. Für die Zielpopulation von Tafamidis, unheilbar erkrankte Patienten mit ATTR-CM, wird daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tafamidis gegenüber Placebo abgeleitet.

### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie | **Beträchtlich** |

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

## 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien

| Studie | Quelle |
|---|---|
| ATTR-ACT (B3461028, NCT01994889) | • Studienbericht (29)<br>• Zusatzauswertungen (95)<br>• Publikationen (79, 80)<br>• Registereinträge (8, 81-84) |

## 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Februar 2020.
2. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.01.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 198 vom 25.07.2019, S. 241–344) vom 20. Juni 2019.
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. EMA/OD/0000003853. 2019.
4. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. EMA/OD/00000024082. 2019.

5. 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.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324). Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. 2019.
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482). Zuletzt geändert durch Art. 12 G v. 9.8.2019 I 1202. § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. 2019.
8. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-ACT). 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01994889. [Zugriff am: 19.02.2020]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. November. 2019.
10. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. 2017.
11. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, et al. Interim analysis of data from a long-term, extension trial of tafamidis meglumine in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. FP Number: 1169. ESC Congress 2019. 2019.
12. Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of Data from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) Further Highlights the Survival Benefit of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Journal of Cardiac Failure. 2019;25(8, Supplement):S76.
13. Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(26):15051-6.
14. Chakrabartty A. Progress in transthyretin fibrillogenesis research strengthens the amyloid hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(26):14757-9.
15. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. Febs j. 2007;274(7):1637-50.
16. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Juli 2019.
17. Huber P, Flynn A, Sultan MB, Li H, Rill D, Ebede B, et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. Amyloid. 2019:1-7.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 3. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-006. 2019.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The

Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
20. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(11):991-1004.
21. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
22. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie. 2005;94(8):488-509.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 379. 30. März 2016.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 10.07. 2017.
25. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, Pitt B, Yancy C, Shah SJ, et al. Exploring New Endpoints for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2016;9(11):e003358.
26. Zanolla L, Zardini P. Selection of endpoints for heart failure clinical trials. Eur J Heart Fail. 2003;5(6):717-23.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 – Sacubitril/Valsartan. 16. Juni 2016.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet). 15. September 2016.
29. 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.
30. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. European journal of heart failure. 2012;14(11):1218-29.
31. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail. 2013;15(10):1082-94.
32. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. J Am Coll Cardiol. 2013;61(12):1259-67.
33. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17.

34. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, et al. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):1009-18.
35. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2007;116(13):1482-7.
36. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. Heart Fail Clin. 2013;9(3):285-90, v-vi.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz. IQWiG-Berichte – Nr. 577. 04. Juli 2018.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Sitagliptin (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) 22. März 2019.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Empagliflozin 1. September 2016.
40. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2010;21(1):13-21.
41. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
42. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.
43. ICON Plc. Conducting the 6-Minute Walk Test - Audio Script (Firecrest). 2019.
44. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. Tex Heart Inst J. 2007;34(2):166-9.
45. Täger T, Hanholz W, Cebola R, Fröhlich H, Franke J, Doesch A, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2014;176(1):94-8.
46. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, et al. Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik. Dtsch med Wochenschr. 2010;135(S 03):S78-S86.
47. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating Clinically Meaningful Change in the Six-minute Walk Test in Individuals with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. Cardiopulm Phys Ther J. 2012;23(3):5-15.

48. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. Cardiopulm Phys Ther J. 2013;24(3):21-9.
49. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. Dtsch Arztebl International. 2017;114(5):73-84.
50. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(9):1231-7.
51. Behr J, Gunther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, et al. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. Pneumologie. 2013;67(2):81-111. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 108. 15. März 2011.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Riociguat. 16. Oktober 2014.
54. EuroQol G. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
55. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
56. Cabases J, Rabin R. Introduction. In: Szende A, Janssen B , Cabases J (Hrsg.). Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D: Springer; 2014. S. 1-6.
57. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide (Version 2.1). 2015.
58. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:13.
59. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;35(5):1245-55.
60. Garin O, Ferrer M, Pont A, Rue M, Kotzeva A, Wiklund I, et al. Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses. Qual Life Res. 2009;18(1):71-85.
61. Huff CM, Turer AT, Wang A. Correlations between physician-perceived functional status, patient-perceived health status, and cardiopulmonary exercise results in hypertrophic cardiomyopathy. Qual Life Res. 2013;22(3):647-52.
62. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K. Reliability and validity of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in patients with previous myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2005;7(2):235-42.
63. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J. 2005;150(4):707-15.
64. Gwaltney C, Tiplady B, Deschaseaux C. Using The Clinical Summary Score From The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire As An Endpoint In Clinical Trials: Psychometric Support. Value in Health. 2015;18(3):A24.

65. Gwaltney C, Martin M, Ariely R, Brede Y. Abstract P330: Heart Failure Patient Insights Reflected in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2011;4(suppl_1):AP330-AP.
66. Marrel A, Fofana F, Guillemin I. Increasing the Interpretability of Patient-Reported Outcomes Questionnaire Findings Using A Mixed Methods Design: An Example in A Rare Cardiac Clinical Trial. Value in Health. 2016;19(7):A361.
67. Faller H, Steinbüchel T, Schowalter M, Spertus JA, Störk S, Angermann CE. Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz. Psychother Psych Med. 2005;55(03/04):200-8.
68. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(14):1451-9.
69. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. Circulation. 2007;115(15):1975-81.
70. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15(1):94-102.
71. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. Heart Fail Rev. 2014;19(3):359-67.
72. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. Neurol Ther. 2018;7(2):349-64.
73. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 9.8.2019 I 1202 § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen. 2019.
74. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2) - Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-16.

80. Paleček T, Krejčí J. ATTR-ACT Study: breakthrough in the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Interv Akut Kardiol. 2019;18(1):45-8.
81. EU-CTR. 2012-002465-35 - Titel: A multicentre, 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). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35. [Zugriff am: 19.02.2020]
82. ICTRP. NCT01994889 - Titel: Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994889. [Zugriff am: 19.02.2020]
83. ICTRP. EUCTR2012-002465-35-GB - Titel: A double-blind, randomized study looking at the efficacy, safety and tolerability of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg compared to placebo when taken daily by oral administration mouth in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM). 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-GB. [Zugriff am: 19.02.2020]
84. PharmNet.Bund. 2012-002465-35 - Titel: A multicentre, 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). 0000. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=12&docId=2&_changebranch=true. [Zugriff am: 19.02.2020]
85. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Vyndaqel. 2019.
86. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood. 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03266705. [Zugriff am: 16.01.2019]
87. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood. 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03280173. [Zugriff am: 16.01.2019]
88. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010.
89. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Follow-up Scientific Advice - Tafamidis (PF-06291826-83, Vyndaqel). Procedure No.: EMEA/H/SA/1074/3/FU/2/2016/II. Januar 2017.
90. Pfizer Inc. Final Clinical Study Protocol (ATTR-ACT): A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM). Protocol Number: B3461028. Final Protocol Amendment 3, 24 May 2016.
91. Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, et al. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. Dtsch med Wochenschr. 2006;131(S 2):S45-S66.

92. 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.
93. 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.
94. Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. Stat Med. 1999;18(11):1341-54.
95. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studie ATTR-ACT (B3461028), Patientenpopulation P2 (Tafamidis 80 mg). 2019.
96. 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.
97. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J. 2017;38(24):1895-904.

## Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):*

| **Datenbankname** | EMBASE | |
|---|---|---|
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 | |
| **Zeitsegment** | 1980 to 2010 week 50 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

## Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-92 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 18.02.2020

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Embase Classic+Embase | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 19.02.2020 | |
| **Zeitsegment** | 1947 bis 18.02.2020 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (21) | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp tafamidis/ | 557 |
| 2 | (tafamidis or vyndaqel or vyndaquel or vyndamax or FX1006A or FX-1006A or PF06291826 or PF-06291826 or PF6291826 or PF-6291826).mp. | 596 |
| 3 | 594839-88-0.rn. | 472 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 596 |
| 5 | exp amyloidosis/ or exp heart amyloidosis/ or exp amyloid/ or amyloid*.mp. | 161.384 |
| 6 | exp heart failure/ or heart failure.mp. | 565.359 |
| 7 | exp cardiomyopathy/ or cardiomyopath*.mp. | 161.150 |
| 8 | (transthyretin or TTR).mp. or exp prealbumin/ | 11.386 |
| 9 | exp ATTR amyloidosis/ or ATTR.mp. | 3.814 |
| 10 | (ATTRwt or wtATTR or ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp. | 460 |
| 11 | (SSA or SCA).mp. | 24.124 |
| 12 | (Val122Ile or V122I or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50A or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Val20Ile or V20I or Val30Met or V30M or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Ser23Asn or S23N).mp. | 1.312 |
| 13 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 | 841.596 |
| 14 | 4 and 13 | 568 |
| 15 | random*.tw. | 1.515.917 |
| 16 | placebo*.mp. | 458.741 |
| 17 | double-blind*.tw. | 211.837 |
| 18 | 15 or 16 or 17 | 1.780.987 |
| 19 | 14 and 18 | **128** |

Tabelle 4-93 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis 18.02.2020

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 19.02.2020 | |
| **Zeitsegment** | 1946 bis 18.02.2020 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (21) | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | (tafamidis or vyndaqel or vyndaquel or vyndamax or FX1006A or FX-1006A or PF06291826 or PF-06291826 or PF6291826 or PF-6291826).mp. | 187 |
| 2 | exp Amyloidosis/ or exp Amyloid/ or amyloid*.mp. | 108.508 |
| 3 | exp Heart Failure/ or heart failure.mp. | 201.792 |
| 4 | exp Cardiomyopathies/ or cardiomyopath*.mp. | 124.367 |
| 5 | (transthyretin or TTR).mp. or exp Prealbumin/ | 8.650 |
| 6 | ATTR.mp. | 867 |
| 7 | (ATTRwt or wtATTR or ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp. | 199 |
| 8 | (SSA or SCA).mp. | 14.361 |
| 9 | (Val122Ile or V122I or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50A or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Val20Ile or V20I or Val30Met or V30M or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Ser23Asn or S23N).mp. | 676 |
| 10 | 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 425.218 |
| 11 | 1 and 10 | 182 |
| 12 | randomized controlled trial.pt. | 499.991 |
| 13 | randomized.mp. | 826.063 |
| 14 | placebo.mp. | 211.933 |
| 15 | 12 or 13 or 14 | 888.632 |
| 16 | 11 and 15 | **36** |

Tabelle 4-94 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis Januar 2020

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 19.02.2020 | |
| **Zeitsegment** | 1991 bis Januar 2020 | |
| **Suchfilter** | keiner | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | (tafamidis or vyndaqel or vyndaquel or vyndamax or FX1006A or FX-1006A or PF06291826 or PF-06291826 or PF6291826 or PF-6291826).mp. | 94 |
| 2 | exp Amyloidosis/ or exp Amyloid/ or amyloid*.mp. | 2.767 |
| 3 | exp Heart Failure/ or heart failure.mp. | 29.343 |
| 4 | exp Cardiomyopathies/ or cardiomyopath*.mp. | 4.917 |
| 5 | (transthyretin or TTR).mp. or exp Prealbumin/ | 942 |
| 6 | ATTR.mp. | 99 |
| 7 | (ATTRwt or wtATTR or ATTRh or hATTR or mATTR or ATTRm or ATTRv or vATTR).mp. | 78 |
| 8 | (SSA or SCA).mp. | 929 |
| 9 | (Val122Ile or V122I or Leu111Met or L111M or Ile68Leu or I68L or Thr60Ala or T60A or Ile107Val or I107V or Ser50Arg or S50A or Leu58His or L58H or Glu89Gln or E89Q or Gly47Ala or G47A or Val20Ile or V20I or Val30Met or V30M or Pro24Ser or P24S or Phe64Leu or F64L or Ser23Asn or S23N).mp. | 81 |
| 10 | 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 36.319 |
| 11 | 1 and 10 | **84** |

## Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:*

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 08.12.2010 |
| **Suchstrategie** | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| **Treffer** | 23 |

## Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ClinicalTrials.gov (CT.gov) |
| **Internetadresse** | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| **Datum der Suche** | 19.02.2020 |
| **Suchstrategie** | tafamidis OR vyndaqel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR FX 1006A OR PF6291826 OR PF-6291826 OR PF 6291826 OR PF06291826 OR PF-06291826 OR PF 06291826 [intervention] |
| **Treffer** | **26** |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| **Datum der Suche** | 19.02.2020 |
| **Suchstrategie** | tafamidis OR vyndaqel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR "FX 1006A" OR PF6291826 OR PF-6291826 OR "PF 6291826" OR PF06291826 OR PF-06291826 OR "PF 06291826" |
| **Treffer** | **10** |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP) |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| **Datum der Suche** | 19.02.2020 |

| | |
|---|---|
| **Suchstrategie** | tafamidis OR vyndaqel OR vyndaquel OR vyndamax OR FX1006A OR FX-1006A OR FX 1006A OR PF6291826 OR PF-6291826 OR PF 6291826 OR PF06291826 OR PF-06291826 OR PF 06291826 [intervention] |
| **Treffer** | **29** |

| **Studienregister** | PharmNet.Bund |
|---|---|
| **Internetadresse** | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| **Datum der Suche** | 19.02.2020 |
| **Suchstrategie 1** | ?tafamidis? (Active substance) OR ?vyndaqel? (Active substance) OR ?vyndaquel? (Active substance) OR ?vyndamax? (Active substance) OR ?FX1006A? (Active substance) OR ?FX-1006A? (Active substance) OR ?FX 1006A? (Active substance) OR ?PF6291826? (Active substance) OR ?PF-6291826? (Active substance) |
| **Treffer 1** | **5** |
| **Suchstrategie 2** | ?PF 6291826? (Active substance) OR ?PF06291826? (Active substance) OR ?PF-06291826? (Active substance) OR ?PF 06291826? (Active substance) |
| **Treffer 2** | 2 (Treffer bereits in Suche 1 enthalten) |

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-95: Übersicht über die Ergebnisse der Studienregistersuchen

| **Register** | **Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1-1** | **Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1-1** | **Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8** |
|---|---|---|---|
| Clinicaltrials.gov | 26 | (Laufende Nr. 1-25) | 1 |
| EU-CTR | 10 | (Laufende Nr. 26-34) | 1 |
| ICTRP | 29 | (Laufende Nr. 35-61) | 2 |
| PharmNet.Bund | 5 | (Laufende Nr. 62-65) | 1 |
| | | | |
| Summe | Σ=70 | Σ=65 | Σ=5 |

Tabelle 4-96: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

| **Nr.** | **Studien-ID** | **Titel** | **Ausschlussgrund** |
|---|---|---|---|
| **Clinicaltrials.gov** | | | |
| (1) | NCT00409175 | Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00409175 | A1 Falsche Population |
| (2) | NCT00630864 | The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630864 | A5 Keine RCT |
| (3) | NCT00694161 | The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694161 | A5 Keine RCT |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (4) | NCT00791492 | An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791492 | A1 Falsche Population |
| (5) | NCT00925002 | Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Subjects With Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925002 | A5 Keine RCT |
| (6) | NCT00935012 | Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935012 | A5 Keine RCT |
| (7) | NCT01358565 | Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358565 | A1 Falsche Population |
| (8) | NCT01369836 | Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369836 | A1 Falsche Population |
| (9) | NCT01435655 | The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435655 | A1 Falsche Population |
| (10) | NCT01655511 | Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655511 | A1 Falsche Population |
| (11) | NCT01775761 | A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775761 | A1 Falsche Population |
| (12) | NCT02146378 | Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146378 | A1 Falsche Population |
| (13) | NCT02189330 | A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189330 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (14) | NCT02217813 | A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217813 | A1 Falsche Population |
| (15) | NCT02406560 | A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406560 | A1 Falsche Population |
| (16) | NCT02534740 | A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02534740 | A1 Falsche Population |
| (17) | NCT02697864 | A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697864 | A1 Falsche Population |
| (18) | NCT02746926 | A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746926 | A1 Falsche Population |
| (19) | NCT02791230 | Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791230 | A5 Keine RCT |
| (20) | NCT03266705 | A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266705 | A1 Falsche Population |
| (21) | NCT03280173 | A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280173 | A1 Falsche Population |
| (22) | NCT03431896 | Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431896 | A2 Falsche Intervention |
| (23) | NCT03662191 | Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662191 | A1 Falsche Population |
| (24) | NCT04108091 | Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. | A5 Keine RCT |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| | | Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108091 | |
| (25) | NCT04253353 | A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253353 | A1 Falsche Population |
| **EU-CTR** | | | |
| (26) | 2006-002792-41 | Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002792-41 | A1 Falsche Population |
| (27) | 2007-006791-12 | The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006791-12 | A5 Keine RCT |
| (28) | 2008-001262-87 | An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001262-87 | A1 Falsche Population |
| (29) | 2009-011535-12 | Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011535-12 | A5 Keine RCT |
| (30) | 2013-002987-17 | APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002987-17 | A2 Falsche Intervention |
| (31) | 2014-001586-27 | Study of SOM0226 in familial amyloid polyneuropathy (FAP) patients and asymptomatic carriers to evaluate protein stabilization activity. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001586-27 | A2 Falsche Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (32) | 2016-000868-42 | A PHASE 3 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826) 20 MG OR 80 MG IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH TRANSTHYR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000868-42 | A5 Keine RCT |
| (33) | 2019-001458-24 | APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001458-24 | A2 Falsche Intervention |
| (34) | 2019-003153-28 | HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003153-28 | A2 Falsche Intervention |
| **ICTRP** | | | |
| (35) | EUCTR2006-002792-41-SE | Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002792-41-SE | A1 Falsche Population |
| (36) | EUCTR2007-006791-12-DE | The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006791-12-DE | A5 Keine RCT |
| (37) | EUCTR2008-001262-87-PT | An Open-Label Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001262-87-PT | A1 Falsche Population |
| (38) | EUCTR2009-011535-12-DE | Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011535-12-DE | A5 Keine RCT |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (39) | JPRN-JapicCTI-111678 | The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111678 | A1 Falsche Population |
| (40) | JPRN-JapicCTI-173572 | Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173572 | A5 Keine RCT |
| (41) | NCT00409175 | Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00409175 | A1 Falsche Population |
| (42) | NCT00630864 | The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630864 | A5 Keine RCT |
| (43) | NCT00694161 | The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694161 | A5 Keine RCT |
| (44) | NCT00791492 | An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791492 | A1 Falsche Population |
| (45) | NCT00935012 | Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122i Or Wild-Type Transthyretin (TTR) Amyloid Cardiomyopathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935012 | A5 Keine RCT |
| (46) | NCT01358565 | Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358565 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (47) | NCT01369836 | Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369836 | A1 Falsche Population |
| (48) | NCT01435655 | The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435655 | A1 Falsche Population |
| (49) | NCT01655511 | Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01655511 | A1 Falsche Population |
| (50) | NCT02146378 | Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146378 | A1 Falsche Population |
| (51) | NCT02189330 | A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189330 | A1 Falsche Population |
| (52) | NCT02217813 | A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217813 | A1 Falsche Population |
| (53) | NCT02406560 | A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406560 | A1 Falsche Population |
| (54) | NCT02534740 | A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02534740 | A1 Falsche Population |
| (55) | NCT02697864 | A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697864 | A1 Falsche Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (56) | NCT02746926 | A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02746926 | A1 Falsche Population |
| (57) | NCT02791230 | Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791230 | A5 Keine RCT |
| (58) | NCT03266705 | A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266705 | A1 Falsche Population |
| (59) | NCT03280173 | A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280173 | A1 Falsche Population |
| (60) | NCT03662191 | Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662191 | A1 Falsche Population |
| (61) | NCT04253353 | A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253353 | A1 Falsche Population |
| **PharmNet.Bund** | | | |
| (62) | 2006-002792-41 | Safety and Efficacy of Orally Administered Fx-1006A in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): A Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2024]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1 Falsche Population |
| (63) | 2007-006791-12 | The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients with Non-V30M Transthyretin Amyloidosis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2023]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5 Keine RCT |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (64) | 2009-011535-12 | Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2022]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5 Keine RCT |
| (65) | 2016-000868-42 | A PHASE 3 MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826-83) 20 MG OR 80 MG [OR TAFAMIDIS (PF-06291826-00) 61MG] IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH TRANSTHYRETIN CARDIOMYOPATHY (ATTR-CM). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.02.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5 Keine RCT |

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTR-ACT

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer täglichen oralen Dosis von Tafamidis-Meglumin 20 mg oder 80 mg gegenüber Placebo bei Patienten mit Transthyretin-assoziierter Amyloid-Kardiomyopathie (ATTR-CM).<br>Nullhypothese: Weder die Gesamtsterblichkeit noch die Anzahl kardiovaskulärer Hospitalisierungen unterscheidet sich zwischen den Tafamidis- und Placebobehandlungsgruppen.<br>Gegenhypothese: Die Gesamtsterblichkeit oder die Anzahl kardiovaskulärer Hospitalisierungen oder möglicherweise beides unterscheidet sich zwischen den Tafamidis- und Placebobehandlungsgruppen. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Multizentrische, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2: 1: 2<br>(Placebo: 20 mg Tafamidis: 80 mg Tafamidis). |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung | Drei Protokoll Änderung:<br>16. April 2014, 26. Februar 2015 und am 24.Mai 2016<br>In diesen Protokolländerungen gab es keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn. Die Protokolländerungen wurden durchgeführt, um administrative und andere Angelegenheiten klarzustellen, um Korrekturen durchzuführen oder um Prozeduren (z. B. um die ATTR-CM zu bestätigen) hinzufügen oder auch unnötige Prozeduren (z. B. Röntgenbild der Brust zu Screening) zu entfernen. |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien:<br>Geeignete Patienten mussten die folgenden und alle anderen qualifizierenden Kriterien erfüllen:<br>- Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung, die zeigt, dass der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Patient (oder ein gesetzlicher Vertreter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligung über die Freigabe von medizinischen Information betreffend der Freigabe medizinischer Aufzeichnungen und des Vital-/ Transplantationsstatus, der vom Untersuchungsstandort am Patienten oder durch die Betreuungspersonen des Patienten 30 Monate nach der Randomisierung der Studie nachverfolgt wird. In manchen Fällen konnten die Untersuchungsstandorte, falls deren gängige Praxis, die beiden Einwilligungserklärungen in einer kombinieren.<br>- Patienten waren willig und fähig den geplanten Untersuchungen, dem Behandlungsplan, den Labortests und anderen Studienabläufen Folge zu leisten.<br>- Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 90 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung.<br>- Vorerkrankung an Herzinsuffizienz mit mindestens einem vorherigen Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz oder klinischer Nachweis einer Herzinsuffizienz (ohne Krankenhausaufenthalt) manifestiert durch Anzeichen oder Symptome einer Volumenüberlastung oder erhöhtem intrakardialen Druck, welche eine Behandlung mit einem Diuretikum zur Verbesserung erforderten/ erfordern.<br>- Patient hat dokumentierte ATTR-CM gemäß der institutionellen Standards der Untersuchungsstandorte, welche durch eines der folgenden Kriterien definiert ist:<br>o hATTR-CM definiert durch jedes der folgenden Kriterien:<br>▪ Vorliegen eines mutierten TTR-Genotyps assoziiert mit Kardiomyopathie und mit Kardiomyopathie-Phänotyp.<br>1. TTR-Genotypisierung war beim Screening notwendig, außer es wurde eine vorherige Dokumentation eines TTR-Genotyps vorgelegt.<br>2. Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer hATTR-CM mit gleichzeitiger monoklonaler Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS) basierend auf der Feststellung von Immunglobulin-Leichtketten im Serum oder Urin. Diese |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Feststellung wurde auf dieselbe Weise geprüft wie im Fall von mehrdeutiger Immunhistochemie (IHC) bei Patienten mit ATTR-CM (wt) (siehe unten).<br>▪ Nachweis von Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer enddiastolischen interventrikularen Septumwanddichte > 12 mm.<br>▪ Vorliegen von amyloiden Ablagerungen im Biopsie-Gewebe, wie etwa Fettaspirat, Speicheldrüse, medianes Bindegewebe der Nervenscheide oder kardial.<br>o ATTR-CM (wt) definiert durch alle folgenden Kriterien:<br>▪ Abwesenheit einer Variante des TTR-Genotyps.<br>▪ Nachweis von Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer enddiastolischen interventrikularen Septumwanddichte > 12 mm.<br>▪ Vorliegen von amyloiden Ablagerungen im Biopsie-Gewebe, wie etwa Fettaspirat, Speicheldrüse, medianes Bindegewebe der Nervenscheide oder kardial.<br>▪ TTR-Vorläuferproteinidentifikation durch IHC, Szintigraphie oder Massenspektrometrie.<br>• Im Fall eines mehrdeutigen IHC-Ergebnisses wie Färbungen, die auf Lambda- oder Kappa-Leichtketten hinweisen, waren zusätzliche Tests notwendig, um die Diagnose der ATTR-CM zu bestätigen. Dieser bestätigende Test konnte mittels einer der folgenden Methoden durchgeführt werden:<br>(a) Massenspektrometrie<br>(b) IHC mit Elektronen-mikroskopie oder Immun-elektronenmikroskopie oder Immungold-Mikroskopie<br>(c) Knochenszintigraphie mit Tracern wie z. B. $^{99m}$Tc-DPD, $^{99m}$Tc-PYP, $^{99m}$Tc-HMDP.<br>- Biopsie, verwendet um das Vorliegen von Amyloid festzustellen und zur Demonstration des TTR-Vorläuferproteins, musste während des Screenings |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | durchgeführt werden oder es musste dokumentiert sein, dass sie vorher durchgeführt wurde.<br>- Der Patient musste seine Muttersprache lesen können und einen Fragebogen selbstständig und unabhängig ausfüllen können.<br>- Die Herzinsuffizienz-Symptome des Patienten wurden optimal behandelt und waren klinisch stabil ohne kardiovaskulär bedingten Kranken-hausaufenthalt innerhalb von 2 Wochen vor Baseline beurteilt vom Studienleiter.<br>- Männliche und weibliche gebärfähige Patienten mit dem Risiko einer Schwangerschaft mussten zustimmen zwei hocheffektive Verhütungsmethoden während der Studie und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der zugewiesenen Behandlung zu benutzen. Ein Patient ist im gebärfähigen Alter, wenn er oder sie der Meinung des Prüfarztes nach biologisch fähig war Kinder zu haben und sexuell aktiv war.<br>- Patienten mussten beim Screening eine NT-proBNP Konzentration ≥ 600 pg/ml aufweisen.<br>- Patienten mussten beim Screening fähig sein > 100 m beim 6MWT zu komplettieren.<br><br><u>Ausschlusskriterien:</u><br>Patienten waren ungeeignet zur Teilnahme an der Studie, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:<br>- Patienten mit einer Echokardiogrammbeurteilung beim Screening, die vom zentralen Echokardiogrammleser für die Messung der Wanddicke als nicht interpretierbar erachtet wurde.<br>- Patienten, die nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID) einnahmen, welche laut Protokoll 30 Tage vor Baseline nicht erlaubt waren.<br>- Patienten mit einem mBMI < 600<br>- Patienten mit vorherigem Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 5 Jahre, welcher der Meinung des Prüfarztes nach die Einhaltung des Studienablaufs oder der Nachuntersuchungen beeinträchtigt hätte.<br>- Patienten, die gerade Tafamidis nehmen oder in der Vergangenheit genommen haben.<br>- Patienten, die eine Behandlung mit Kalziumkanalblockern oder Digitalis benötigen.<br>- Patienten mit primärer Amyloidose.<br>- Patienten, die eine Herz- oder Lebertransplantation erhalten haben oder die eine mechanische Kreislaufunterstützung implantiert haben.<br>- Patienten, die bekanntermaßen oder vermutlich Hepatitis B, C, HIV-Infektion haben oder positive |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Serologie bezüglich HBsAg, Anti-HCV oder HIV vorliegt.<br>- Patienten mit Nierenversagen, welche Dialyse benötigen und/ oder eGFR < 25 ml/min/1,73 m² aufweisen.<br>- Patienten mit Harnverhaltung, welcher Selbstkatheterismus erforderte.<br>- Patienten, die als Mitarbeiter am Untersuchungsstandort und direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren sowie deren Familienmitglieder, oder Patienten, die anderweitig als Mitarbeiter am Untersuchungsstandort dem Prüfarzt unterstellt waren oder Angestellte von Pfizer, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren.<br>- Patienten mit Symptomen, die beim Screening oder der Baseline-Untersuchung auf NYHA-Klasse IV hinwiesen.<br>- Patienten mit Abnormitäten beim Leberfunktionstest (LFT) größer als zweimal die obere Grenze des Normalbereichs, für die eine reduzierte Leberfunktion oder eine aktive Lebererkrankung als Ursache gesehen wurde.<br>- Patienten, die innerhalb von 30 Tagen bevor die gegenwärtige Studie begann und/ oder während der Studienteilnahme an anderen Studien teilnahmen, welche das Studienmedikament inkludierten (Phase I-IV). Für Diflunisal, Tauroursodeoxycholat und Doxycyclin gilt diese Zeitspanne ebenfalls innerhalb von 30 Tagen vor der Baseline-Untersuchung und/ oder irgendeiner Zeit während der Studienteilnahme.<br>- Patienten mit einer anderen schweren, akuten oder chronischen, medizinischen oder psychiatrischen Erkrankung oder laboratorischen Abnormitäten, die das Risiko bezüglich Studienteilnahme oder Verabreichung des Prüfpräparates erhöhen oder die Interpretation des Studienergebnisses beeinträchtigen könnten und die den Patienten, dem Urteil des Prüfarztes nach, verhindert hätten, an der Studie teilzunehmen.<br>- Schwangere Patientinnen; stillende Patientinnen; Patienten mit schwangerer Partnerin, gebärfähige Männer und Frauen, die für die Dauer der Studie und bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparates nicht bereit waren, zwei hocheffektive Verhütungsmethoden zu benutzen.<br>- Patienten mit vorheriger anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder fehlgeschlagener ventrikulärer Fibrillierung oder mit vorheriger Dysfunktion von Atrioventrikular- oder Sinuatrialknoten, für welche ein Herzschrittmacher indiziert aber nicht gelegt wurde. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Patienten mit Herzinsuffizienz, welche der Meinung des Prüferarztes nach auf Basis ischämischer Herzerkrankung oder nicht korrigierter Herzklappenerkrankung entstanden ist und nicht primär durch ATTR-CM. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische Studie mit 48 Studienzentren in 13 Ländern: Belgien (1), Brasilien (1), Kanada (1), Tschechien (3), Frankreich (2), Deutschland (2), Italien (3), Japan (3), Niederlande (1), Spanien (2), Schweden (2), Vereinigtes Königreich (2), Vereinigte Staaten von Amerika (25) |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Placebo-Gruppe:<br>Placebo einmal täglich (QD) zur oralen Einnahme zusätzlich zum Behandlungsstandard<br>80 mg-Gruppe:<br>80 mg Tafamidis-Meglumin einmal täglich (QD) zur oralen Einnahme zusätzlich zum Behandlungsstandard<br>20 mg-Gruppe:<br>20 mg Tafamidis-Meglumin einmal täglich (QD) zur oralen Einnahme zusätzlich zum Behandlungsstandard |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primäre Zielkriterien:<br>Das primäre Zielkriterium dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit einer oralen Dosis von 20 mg oder 80 mg Tafamidis-Meglumin-Weichkapseln basierend auf der Gesamtmortalität und auf der Häufigkeit von kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu Placebo.<br>Wichtige sekundäre Zielkriterien:<br>• Veränderung der gelaufenen Entfernung während des 6MWT von Baseline zu Monat 30<br>• Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30<br>Weitere sekundäre/ explorative Endpunkte:<br>• EQ-5D VAS<br>• UE<br>• Hospitalisierung<br>• Kardiovaskuläre Mortalität<br>• TTR-Stabilisierung zu Monat 1<br>• PGA<br>• NYHA-Veränderung<br>• Häufigkeit von kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Annahmen für die Fallzahlen beinhalten: |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Gesamtsterblichkeit von 12,5 % für die Tafamidis-Gruppe und 25 % für die Placebo-Gruppe (also eine 50%-ige Reduktion der Sterblichkeit mit Behandlung)<br>- 1,5 kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte für die Tafamidis-Gruppe und 2,5 kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte für die Placebo-Gruppe<br>- Behandlungsdauer von 30 Monaten<br>- Signifikanzlevel (α) von 0,05 (zweiseitig)<br><br>Mit diesen Annahmen würden 300 Patienten (n = 120 für Placebo, n = 60 für 20 mg, n = 120 für 80 mg) zu einer Power von 90 % für den primären Endpunkt führen. Eine konservativere Annahme von einer Reduktion der Mortalität um 30 % (17,5 % für Tafamidis und 25 % für Placebo) würde zu einer Power von ungefähr 80 % führen. Die Annahme einer Reduktion der Mortalität um 30 % und einer Erhöhung der Patientenzahl auf 400 (n = 160 für Placebo, n = 80 für 20 mg und n = 160 für 80 mg) würde zu einer Power von ungefähr 90 % führen. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es wurden Zwischenanalysen durchgeführt, um die Studienarme im Hinblick auf Sicherheit zu vergleichen.<br>Patienten konnten jederzeit von der Studie zurücktreten oder sie konnten vom Prüfarzt oder vom Sponsor aus Sicherheits- oder Verhaltensgründen oder wegen der Unfähigkeit des Patienten, den Protokoll gemäßen Plan der Studienvisiten oder der Prozeduren zu befolgen, jederzeit zurückgezogen werden. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Interactive Response Technology (IRT) System |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach TTR-Genotyp (mutiertes TTR vs. Wildtyp-TTR), sowie nach Baseline-Schweregrad (NYHA-Klassen I + II und NYHA-Klasse III). |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Um die richtige Dosierung zu erreichen und die Verblindung in der Studie zu gewährleisten, werden die Kapseln verblindet verteilt, um eine tägliche Dosis von 4 Kapseln zu gewährleisten. Jede Dosis von 4 Kapseln besteht entweder aus 3 Kapseln Placebo und einer Kapsel Tafamidis 20 mg, 4 Kapseln Tafamidis 20 mg oder 4 Kapseln Placebo, jeweils verblindet verabreicht. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Prüfärzte bestätigten die Eignung jedes Patienten im Hinblick auf Einschluss-/ Ausschlusskriterien. Die Randomisierung wurde mithilfe des Interactive Response Technology (IRT)-Systems vorgenommen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) Ja<br>b) Ja<br>c) Ja |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Kapseln mit aktiver Substanz und Kapseln mit Placebo sind identisch in ihrer Größe und Farbe. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Primäre Analyse (kombinierter Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Hospitalisierungen)<br>Die Analyse basiert auf der ITT-Population und kombiniert die Patienten aus dem 20 mg Tafamidis-Arm und dem 80 mg Tafamidis-Arm in eine gepoolte Gruppe. Diese gepoolte Gruppe wurde mit der Placebo-Gruppe anhand der Finkelstein-Schönfeld-Methode verglichen.<br>Key-sekundäre Endpunkte: (6MWT, KCCQ-OSS, jeweils die Veränderung von Baseline zu Monat 30)<br>Diese Analysen basieren auf der ITT-Population und wurden anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM)-Modell durchgeführt.<br>Weitere sekundäre Endpunkte:<br>- Kardiovaskuläre Mortalität<br>- Anzahl an kardiovaskulären Hospitalisierungen<br>- Gesamtmortalität<br>- TTR-Stabilisation zu Monat 1<br>TTE-Endpunkte (wie die Mortalität) wurden mittels Kaplan-Meier Schätzern/ -Kurven analysiert. Des Weiteren wurden eine Cox-Proportional-Hazard-Regression mit den Faktoren Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp verwendet.<br>Die Anzahl an kardiovaskulären Hospitalisierungen wurden mittels Poissonregression adjustiert nach der Behandlungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen, die Interaktion Behandlung und TTR-Genotyp, die Interaktion Behandlung und NYHA-Klassifikation als Kovariablen analysiert.<br>Die Anzahl der Patienten mit einer TTR-Stabilisation zu Monat 1 wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test analysiert. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse wurden für folgende Subgruppen durchgeführt (Stratifizierungsvariablen):<br>• TTR-Genotyp (mutiert vs. Wildtyp)<br>• NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I vs. NYHA-Klasse II + III). |
| **Resultate** | | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Placebo-Gruppe:<br>a) 177<br>b) 177<br>c) 177<br>Tafamidis 80 mg-Gruppe:<br>a) 176<br>b) 176<br>c) 176<br>Tafamidis 20 mg-Gruppe:<br>a) 88<br>b) 88<br>c) 88 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart. |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erste Untersuchung des ersten Patienten:<br>09. Dezember 2013<br>Letzte Untersuchung des letzten Patienten:<br>07. Februar 2018 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant beendet. |

**a: nach CONSORT 2010.**

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; $^{99}$mTc-DPD: $^{99m}$Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure; $^{99m}$Tc-HMDP: $^{99m}$Tc-Hydroxymethylendiphosphonat; $^{99m}$Tc-PYP: $^{99m}$Tc-Pyrophosphat; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-CM (wt): Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; hATTR-CM: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; HBsAg: Oberflächenprotein der Virushülle des Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HCV: Hepatitis-C-Virus; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: Immunhistochemie; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LFT: Leberfunktionstest; mBMI: Modifizierter Body Mass Index; MGUS: Monoklonale Gammopathien unbestimmter Signifikanz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; NSAID: Nichtsteroidale Antirheumatika; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids; NYHA: New-York-Heart-Association; PGA: Patient Global Assessment; QD: Einmal täglich; TTE: Time-to-Event; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

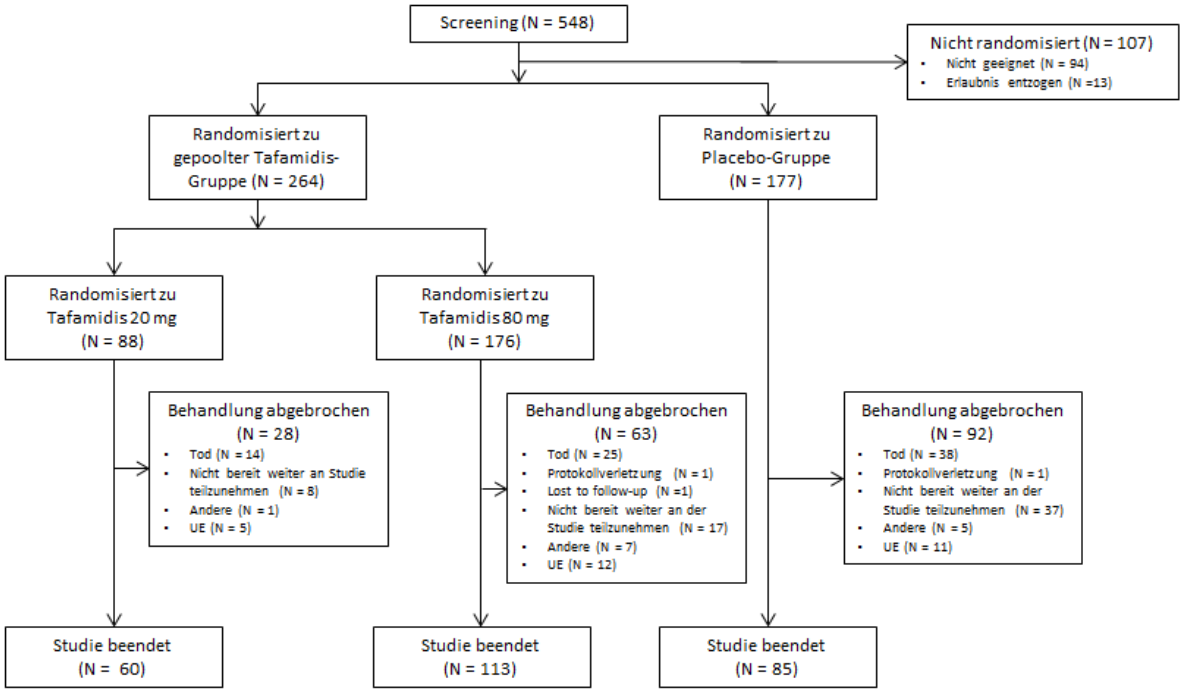



Abbildung 68: Flow-Chart der Studie ATTR-ACT

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTR-ACT

**Studie:** ATTR-ACT

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Clinical Study Protocol | CSP |
| Statistical Analysis Plan | SAP |
| Clinical Study Report<br>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) | CSR |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein IVRS. Patienten und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Mortalität**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: Kardiovaskuläre Hospitalisierung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: Gehstrecke im 6MWT**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: Gesundheitszustand erhoben mittles des PGA**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: TTR-Stabilisierung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: Veränderung der NYHA-Klasse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels KCCQ**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  *Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*
*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können**

*z. B.*
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   *Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
   *In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   *Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

*z. B.*
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

**Anhang 4-G: Zusatzanalysen**

**Inhaltsverzeichnis**

**Seite**

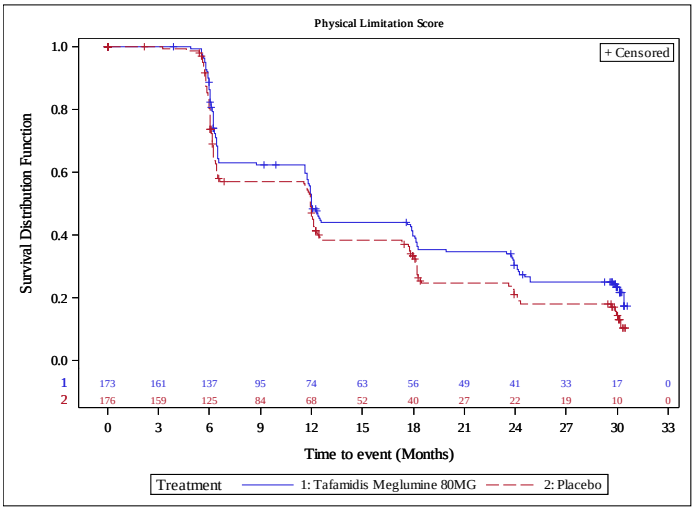
**Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung in den KCCQ Subscores ... 314**
**Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung in den KCCQ Subscores ... 327**
**Anhang 4-G3: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung in den KCCQ Subscores .. 340**
**Anhang 4-G4: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC und PT ... 345**
**Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE nach SOC und PT ... 391**
**Anhang 4-G6: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE nach SOC und PT ... 444**
**Anhang 4-G7: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC und PT ... 453**
**Anhang 4-G8: Subgruppenergebnisse für Gesamtmortalität (Herztransplantationen oder Herz-unterstützende Systeme werden als Tod gewertet) ... 464**
**Anhang 4-G9: Subgruppenergebnisse für Kardiovaskuläre Mortalität ... 466**
**Anhang 4-G10: Subgruppenergebnisse für Kardiovaskuläre Hospitalisierung ... 468**
**Anhang 4-G11: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 36 m im 6MWT ... 470**
**Anhang 4-G12: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 45 m im 6MWT ... 472**
**Anhang 4-G13: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 36 m im 6MWT ... 474**
**Anhang 4-G14: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 45 m im 6MWT ... 476**
**Anhang 4-G15: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ 5D VAS) ... 478**
**Anhang 4-G16: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 5 Punkte im KCCQ-OSS ... 480**
**Anhang 4-G17: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 5 Punkte im KCCQ-OSS ... 482**
**Anhang 4-G18: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 6 Punkte im KCCQ-CSS ... 484**
**Anhang 4-G19: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS ... 486**
**Anhang 4-G20: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 6 Punkte im KCCQ-CSS ... 488**
**Anhang 4-G21: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS ... 490**
**Anhang 4-G22: Subgruppenergebnisse für UE ... 492**
**Anhang 4-G23: Subgruppenergebnisse für Nicht schwere UE ... 494**
**Anhang 4-G24: Subgruppenergebnisse für Schwere UE ... 496**

**Anhang 4-G25: Subgruppenergebnisse für SUE ..... 498**
**Anhang 4-G26: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten .... 500**
**Anhang 4-G27: Subgruppenergebnisse für UE, die zur Dosisreduktion führten ..... 502**
**Anhang 4-G28: Subgruppenergebnisse für Häufige UE nach SOC und PT ..... 504**
**Anhang 4-G29: Subgruppenergebnisse für Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT ..... 587**
**Anhang 4-G30: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse ..... 677**
**Anhang 4-G31: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS ..... 679**
**Anhang 4-G32: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS ..... 681**
**Anhang 4-G33: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten ..... 683**
**Anhang 4-G34: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für Häufige UE nach SOC und PT ..... 685**
**Anhang 4-G35: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT ..... 690**
**Anhang 4-G36: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse ..... 698**

## Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung in den KCCQ Subscores

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

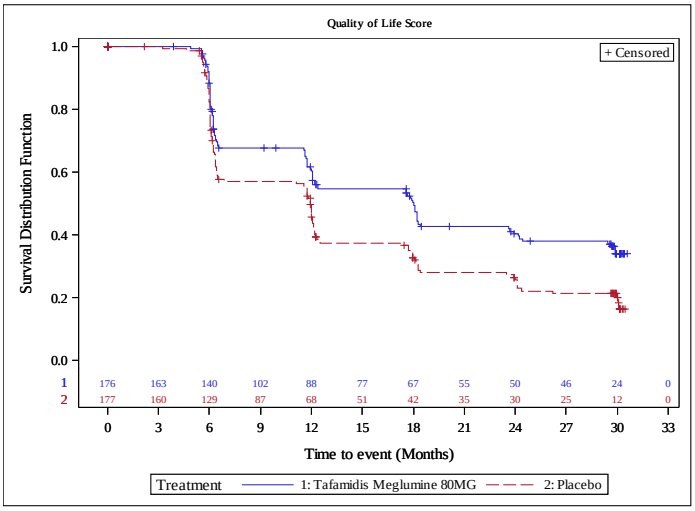



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

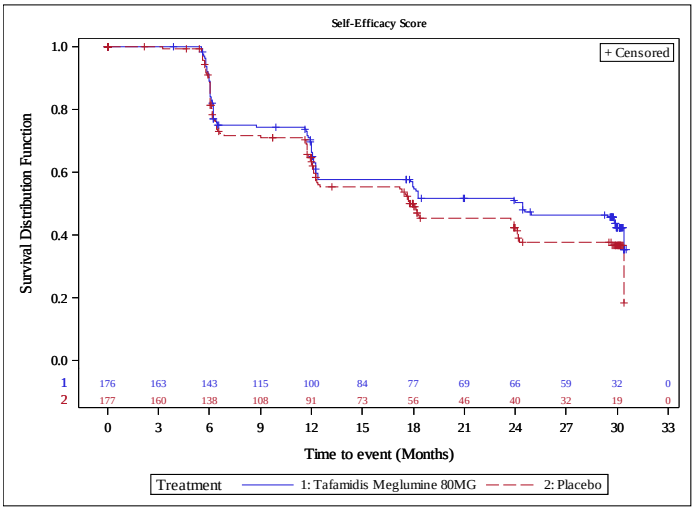



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

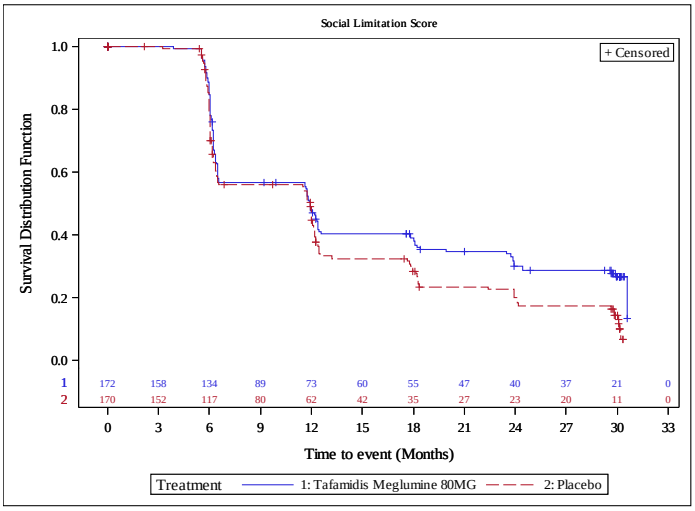



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

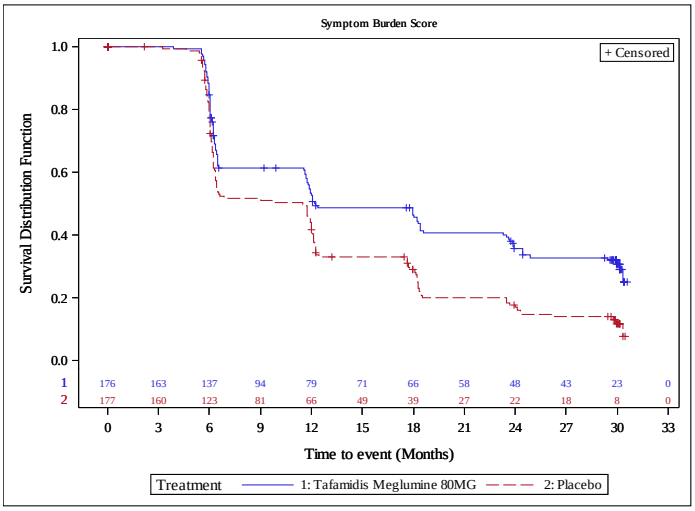



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

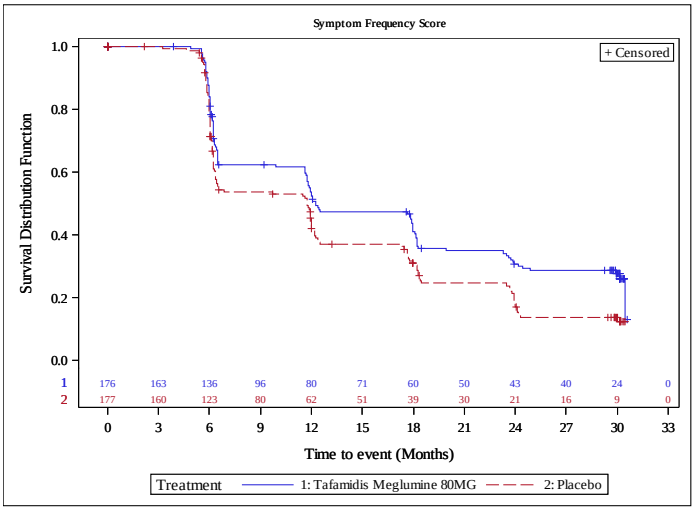



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

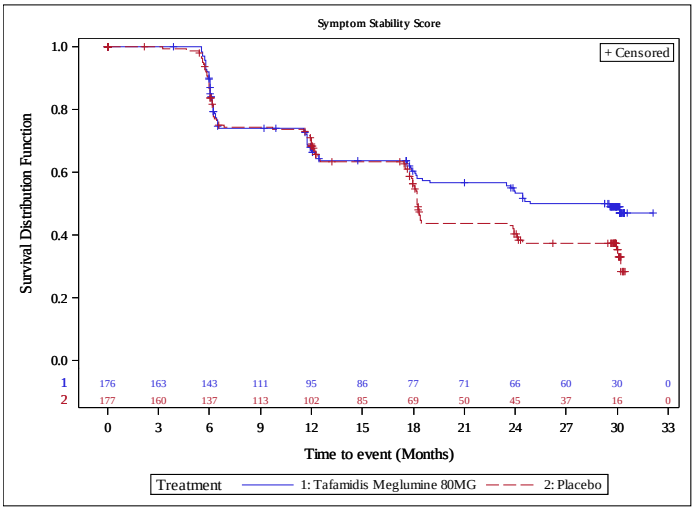



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

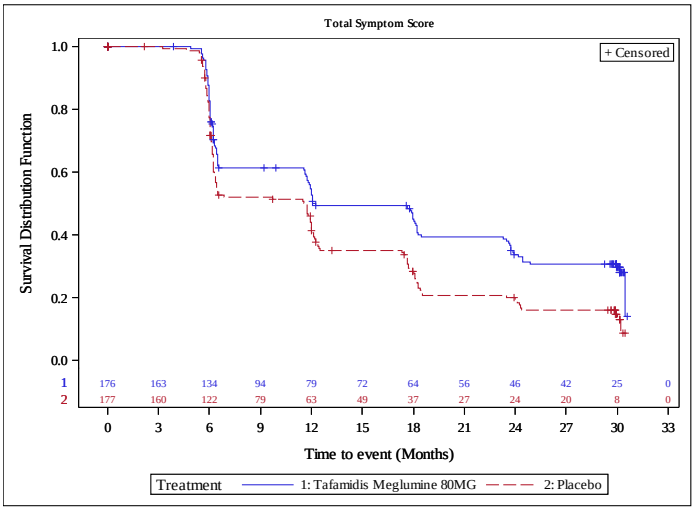



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

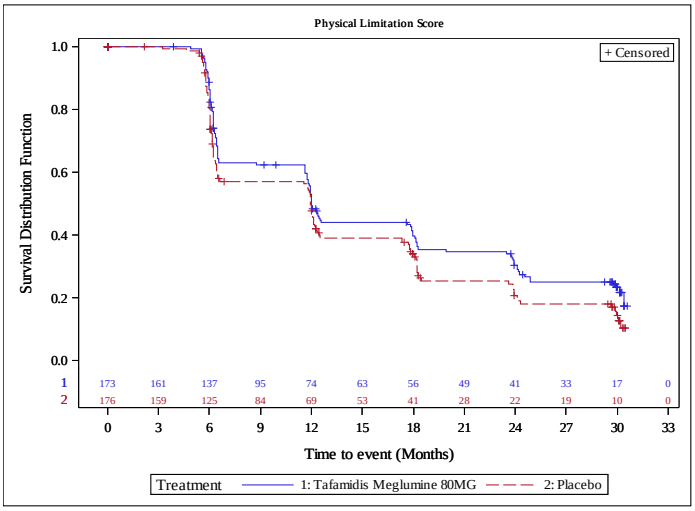



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

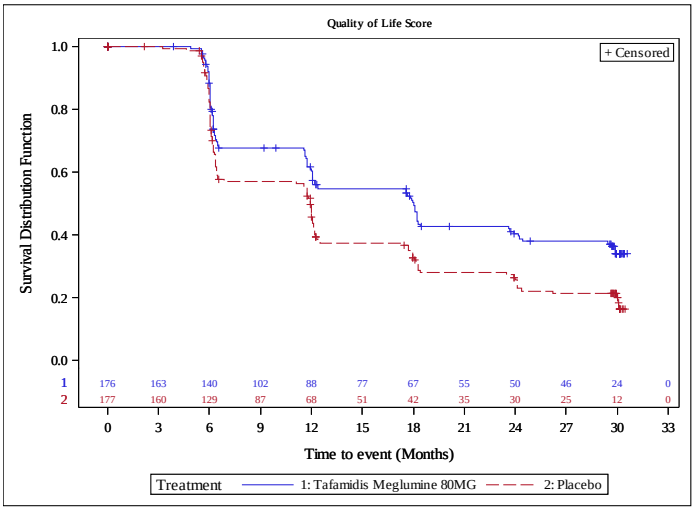



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

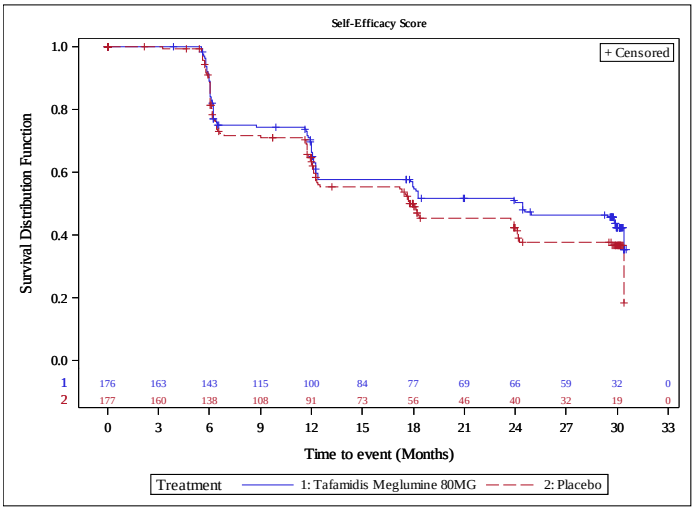



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

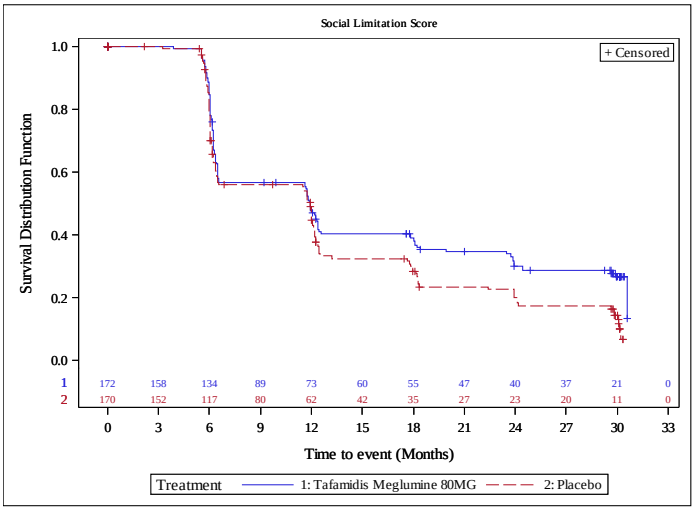



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

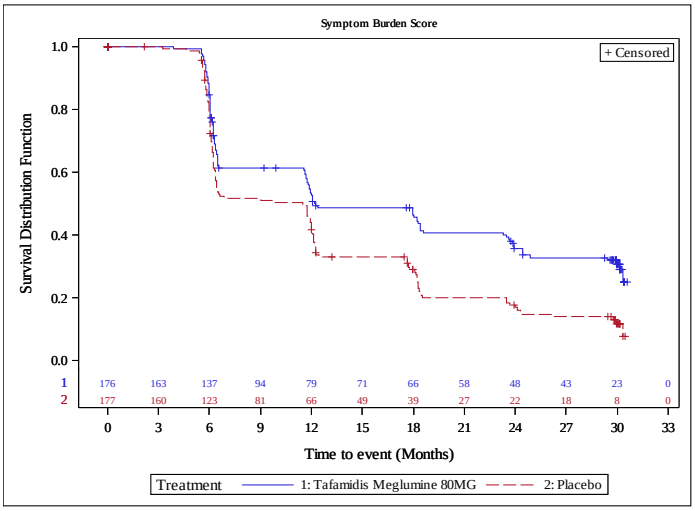



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

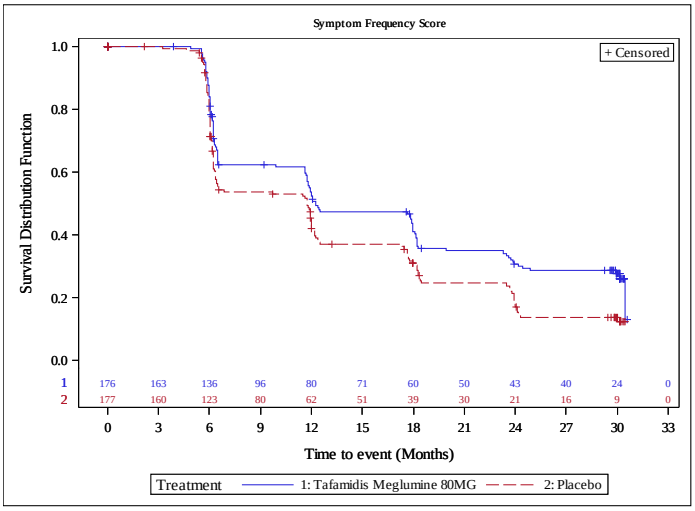



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

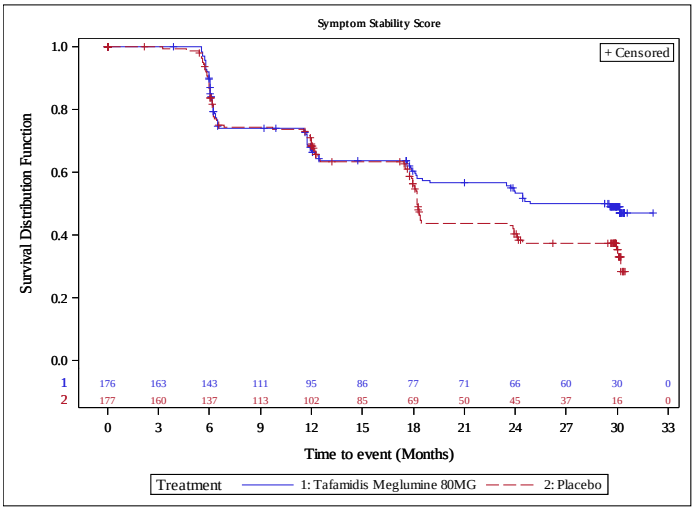



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

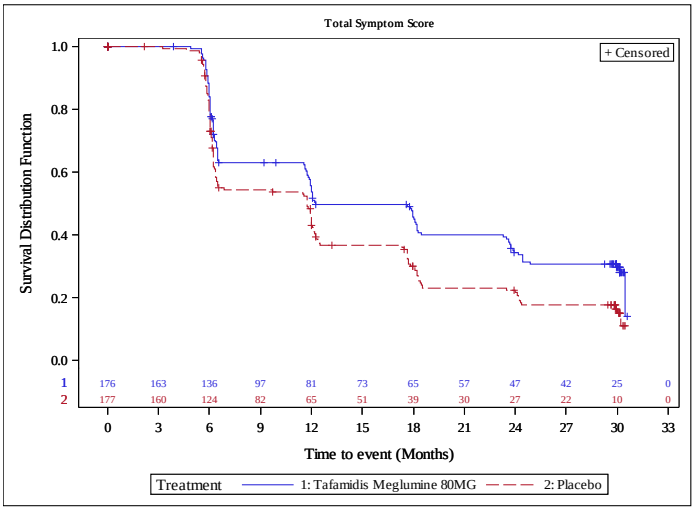



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

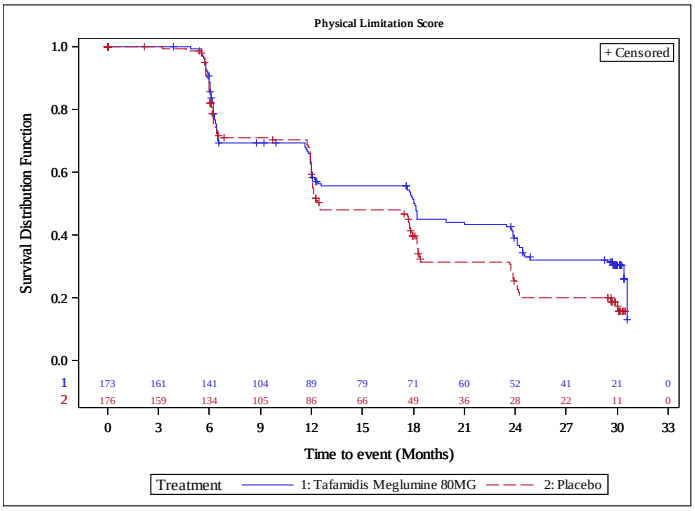



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

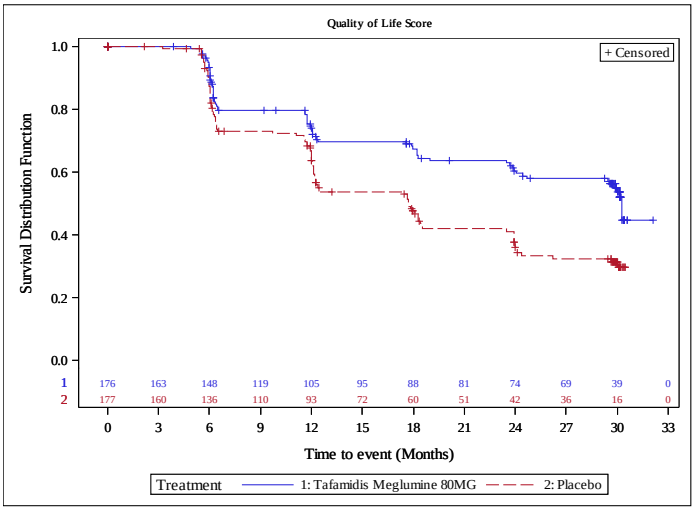



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

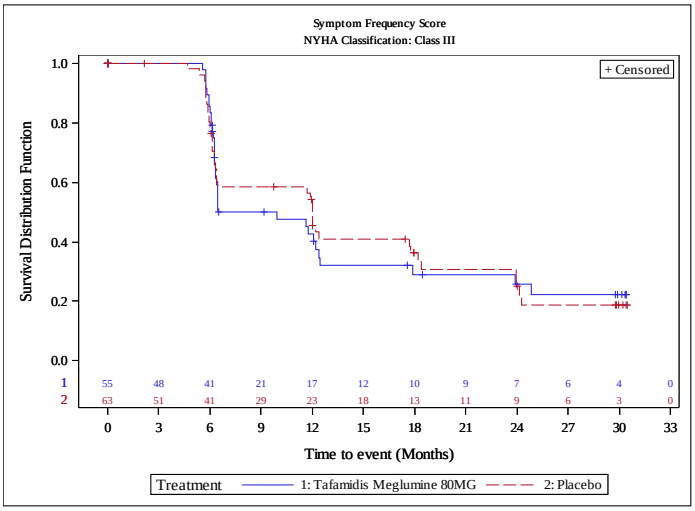



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

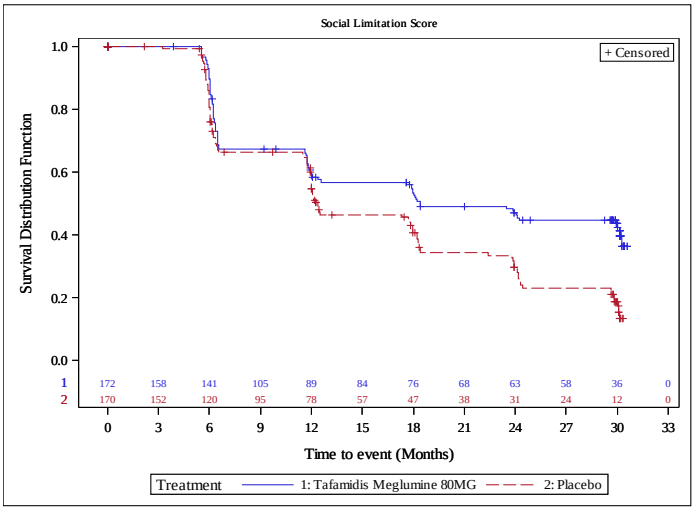



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

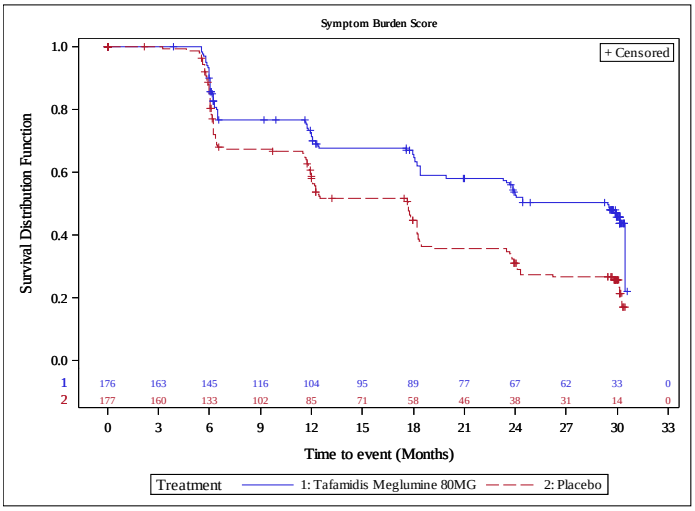



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

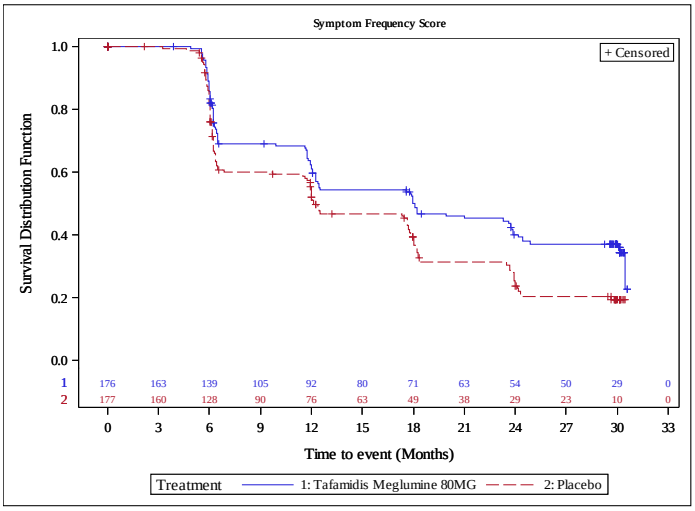



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

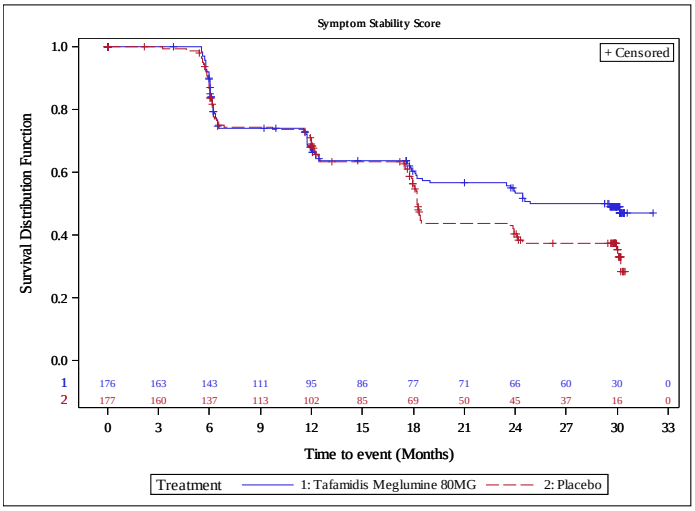



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

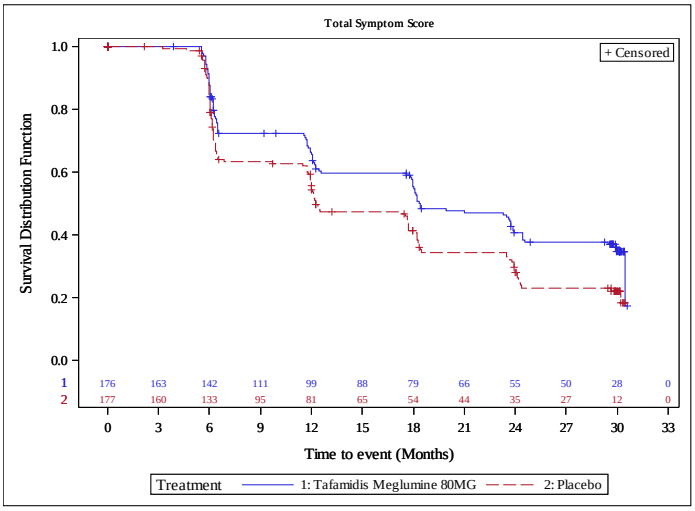



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final



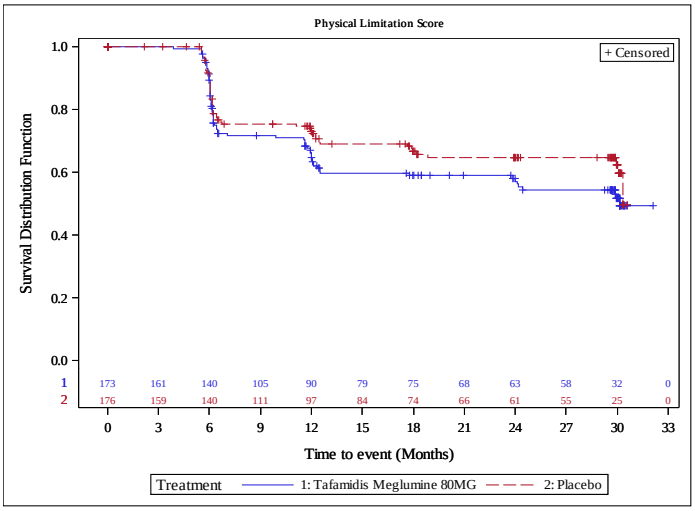

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung in den KCCQ Subscores

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

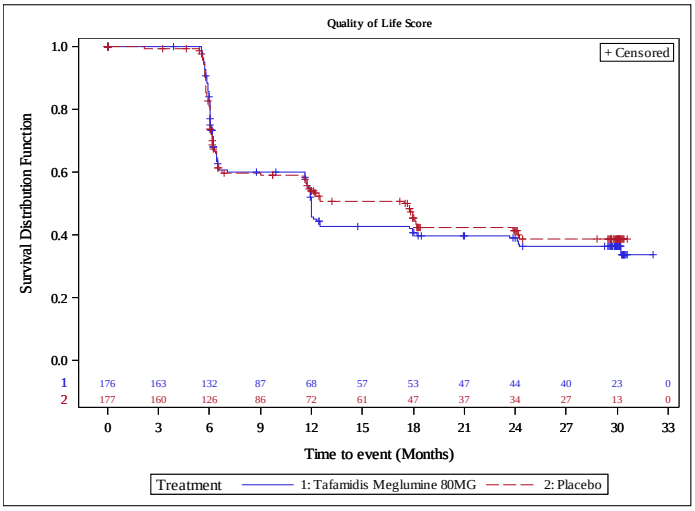



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

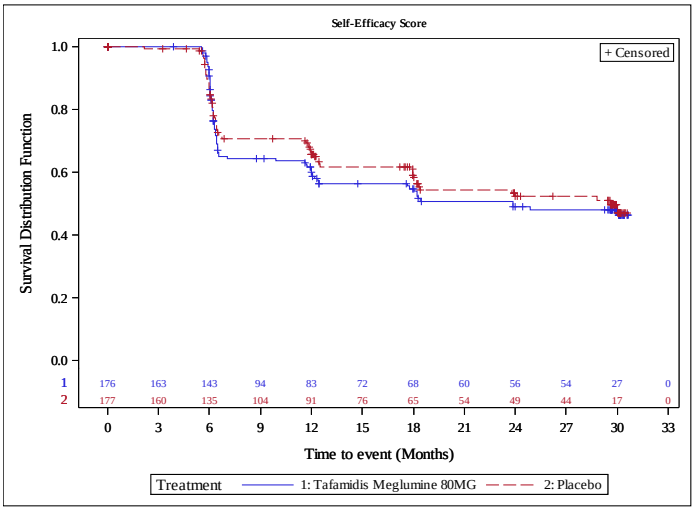



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

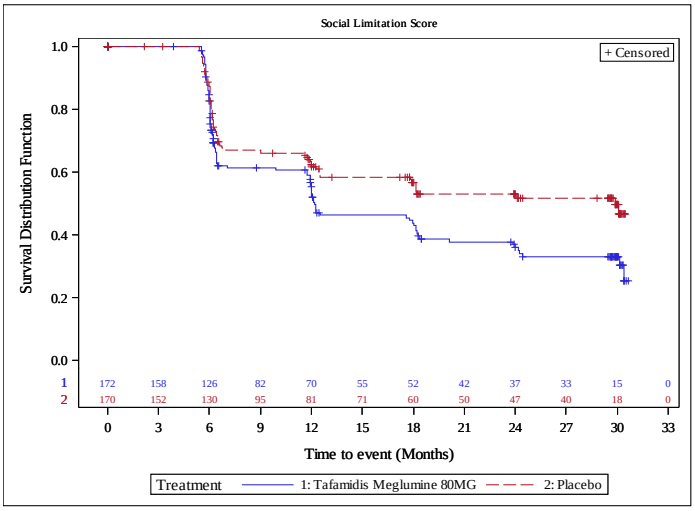



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

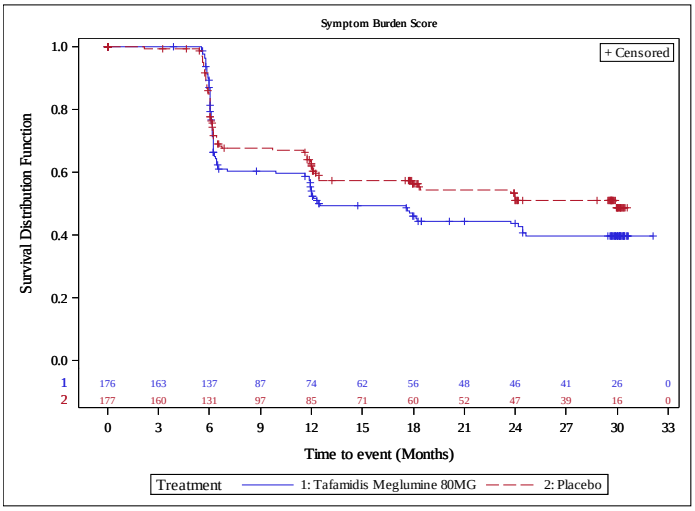



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

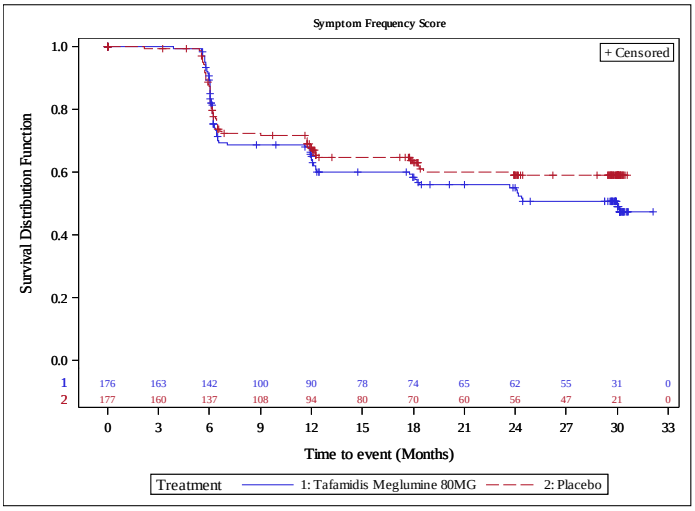



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

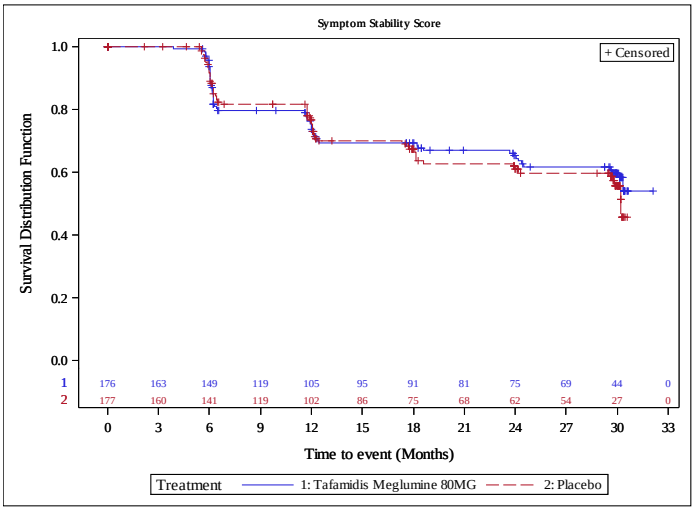



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

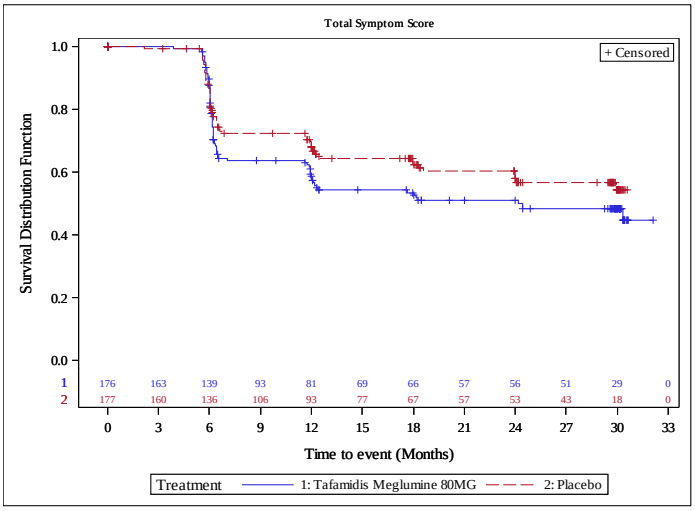



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

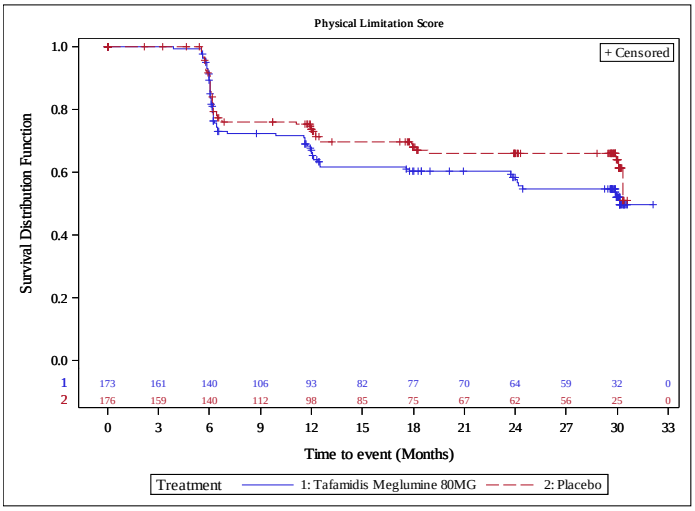



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

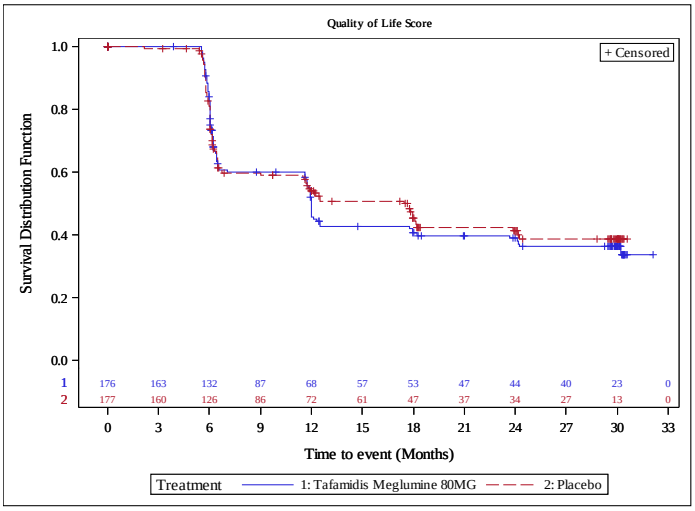



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

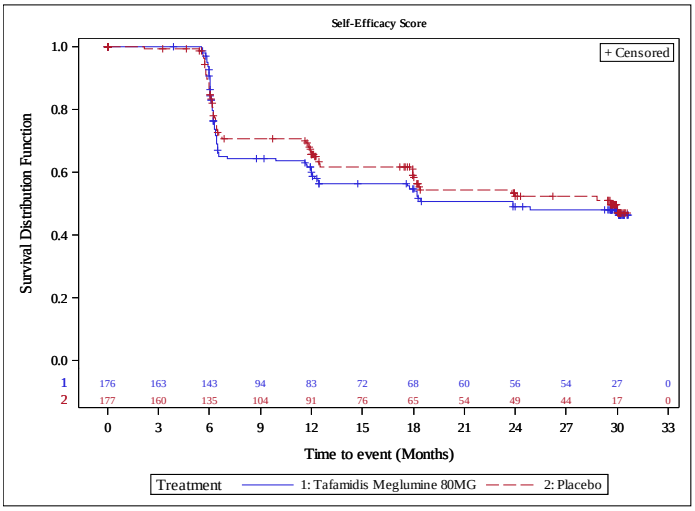



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

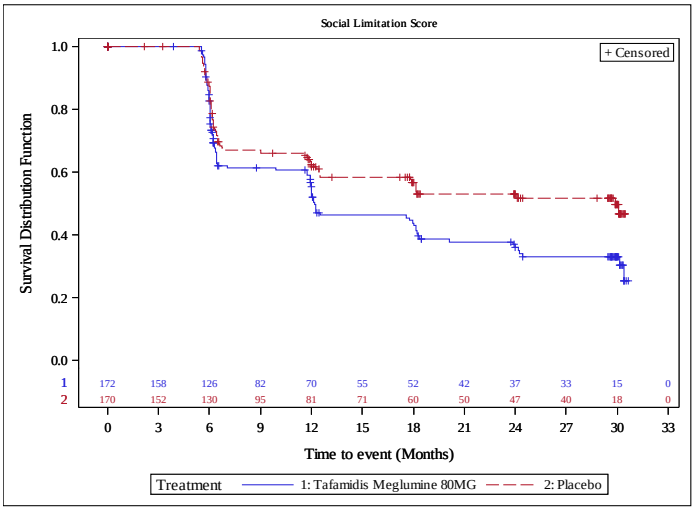



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

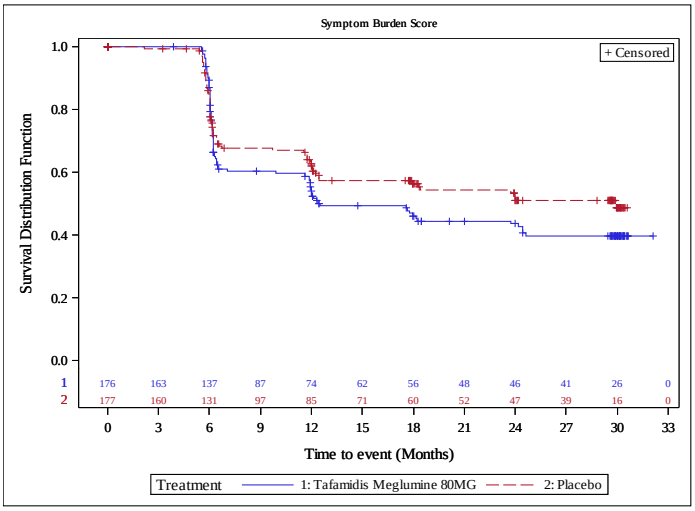



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

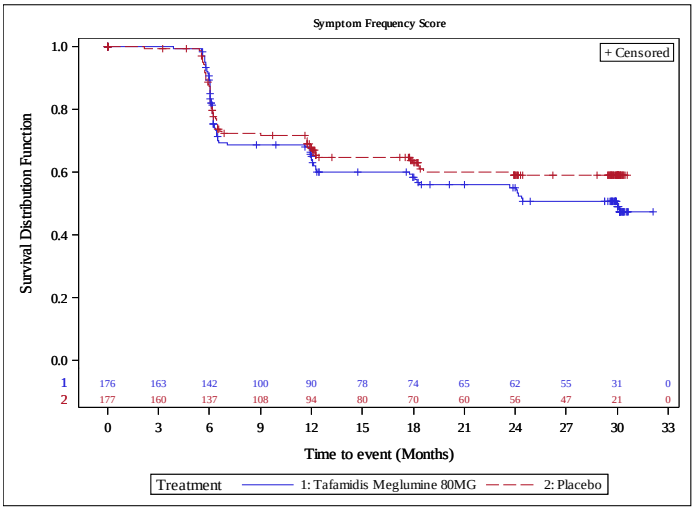



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

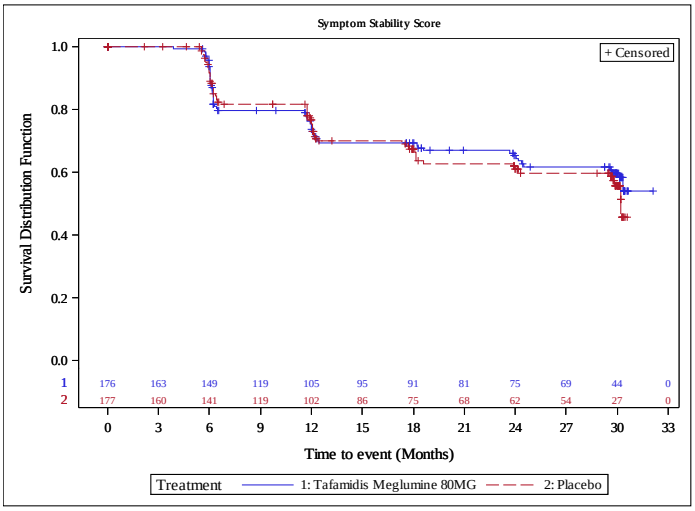



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

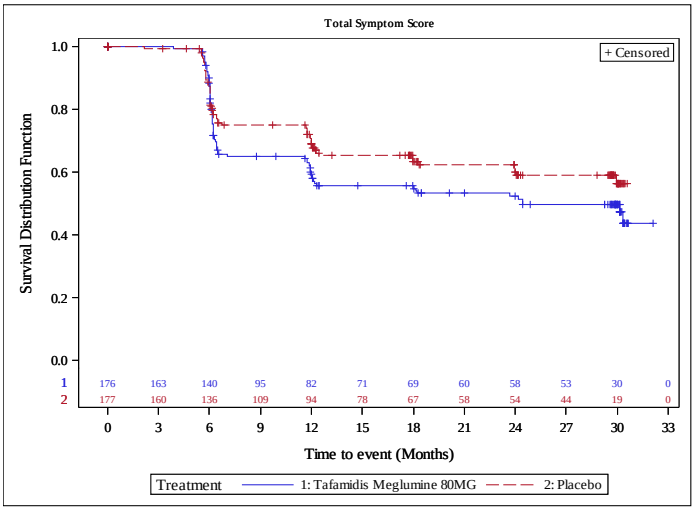



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

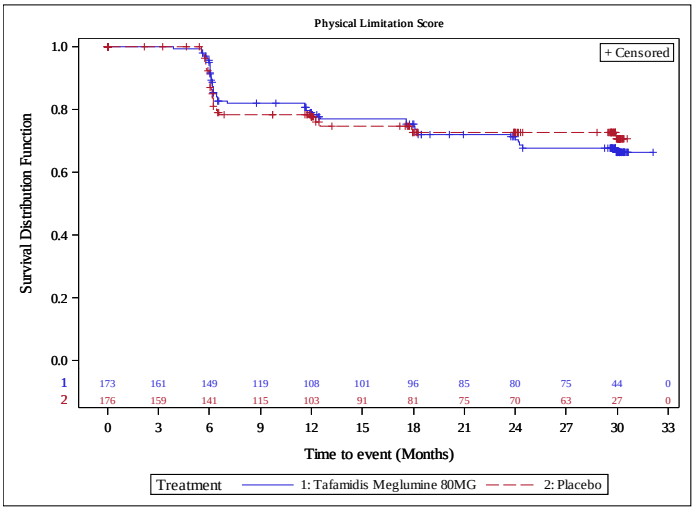



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

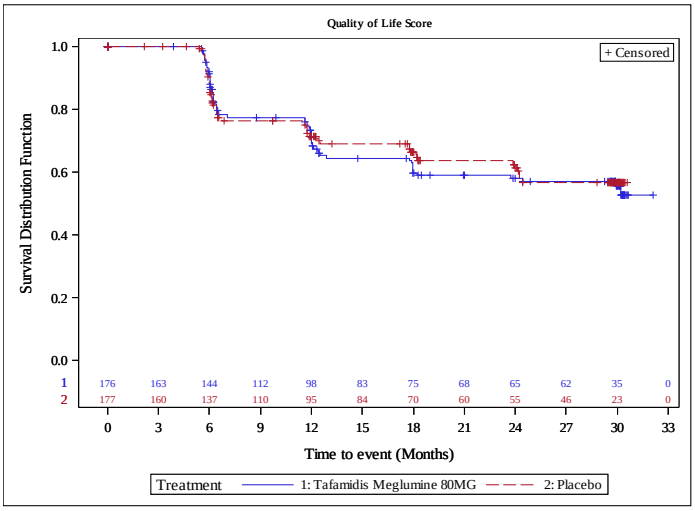



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

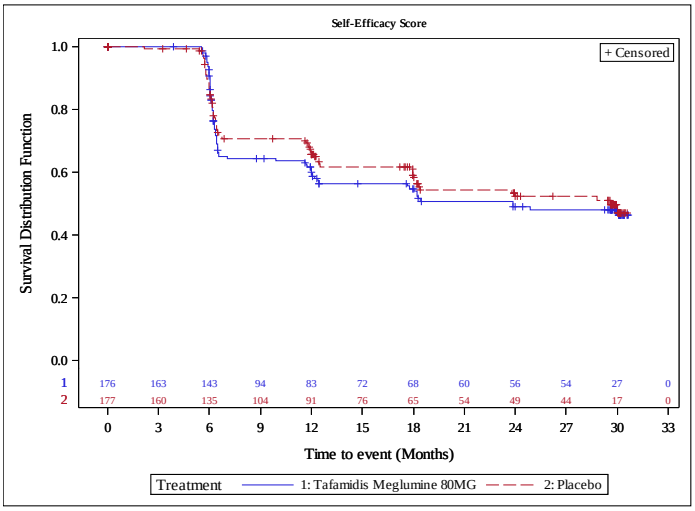



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

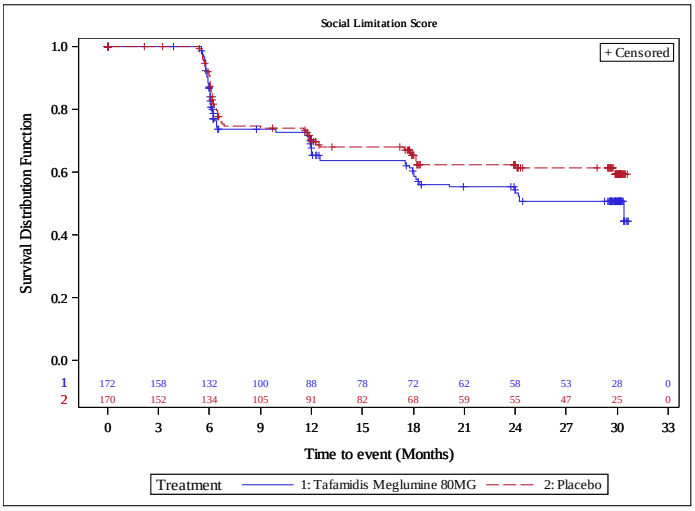



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

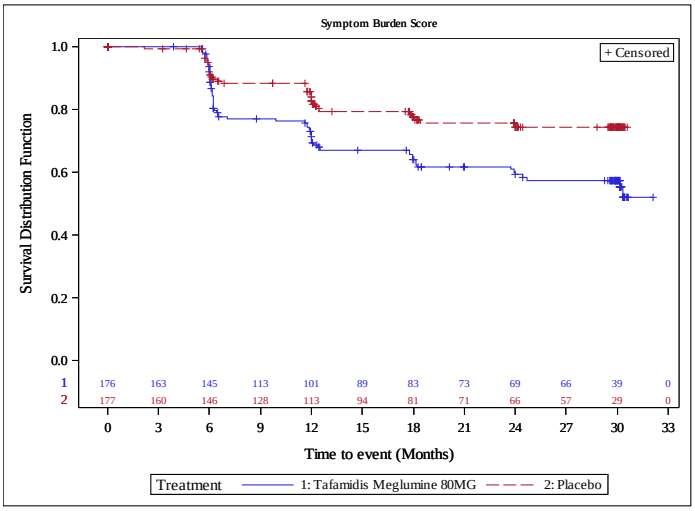



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

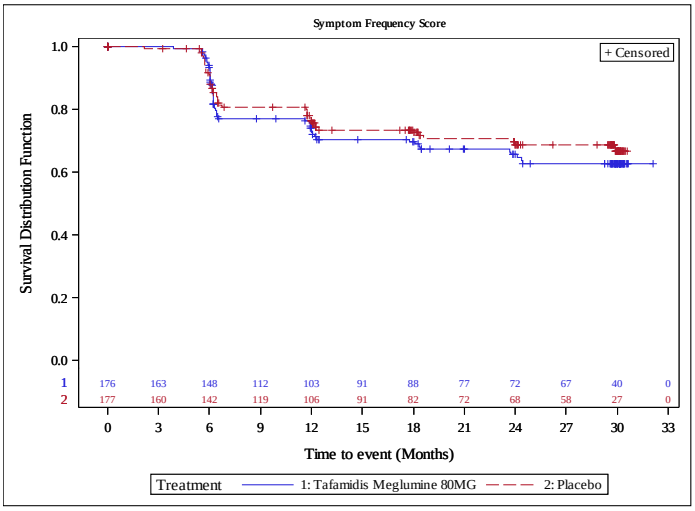



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

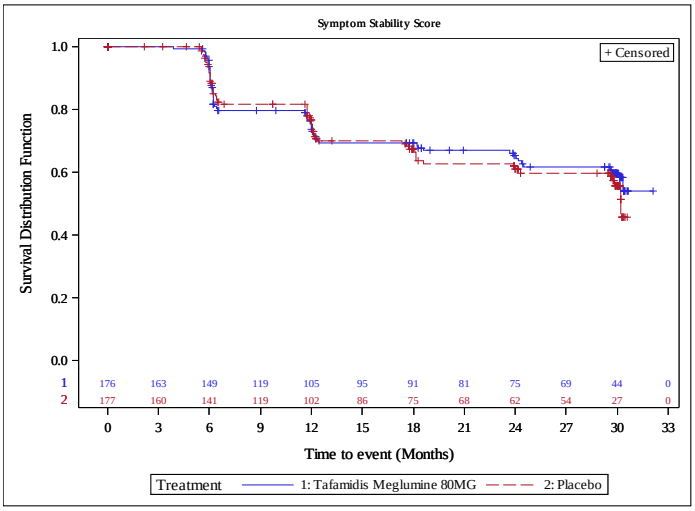



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

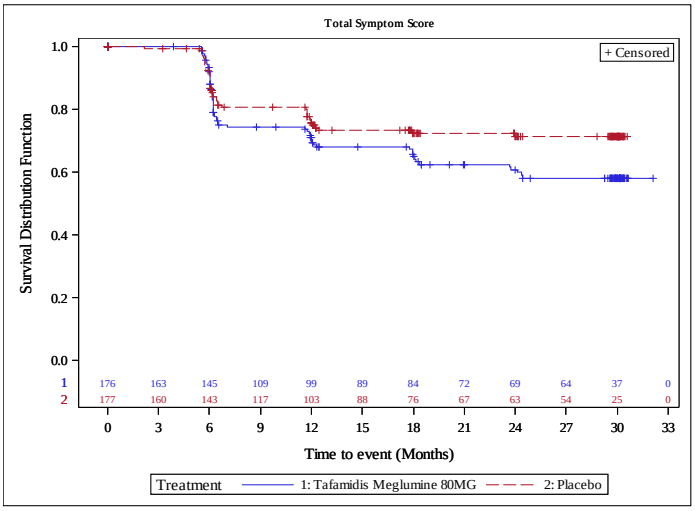



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G3: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung in den KCCQ Subscores

Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final

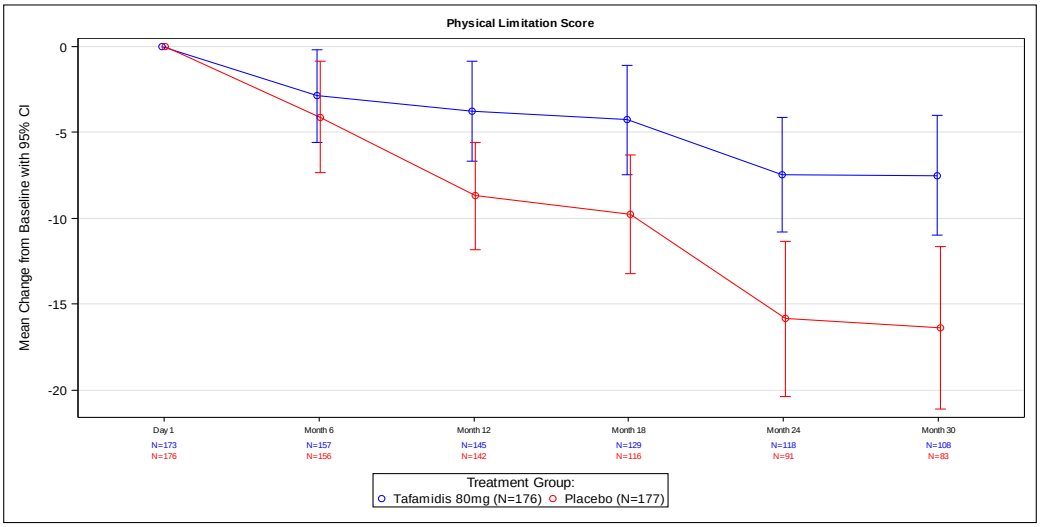



Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final

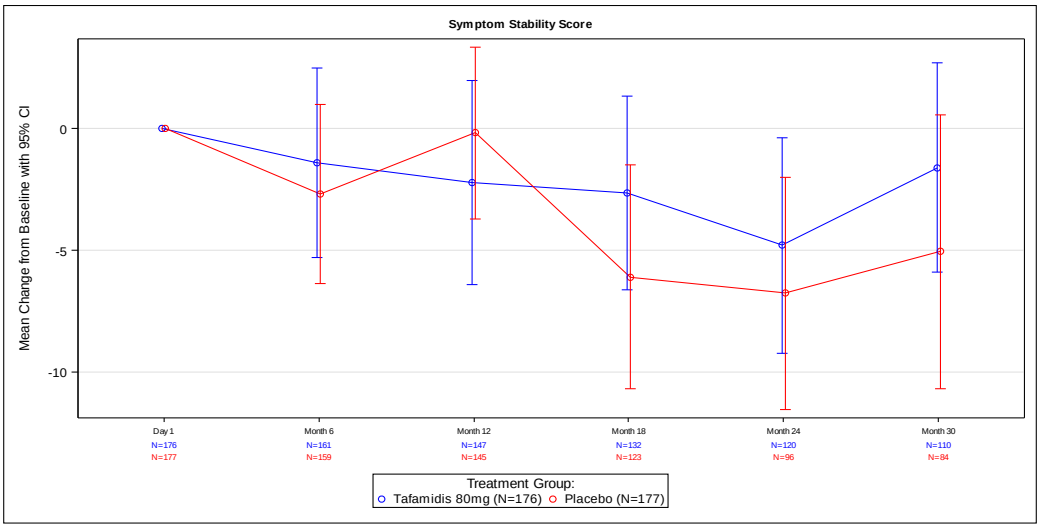


Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final

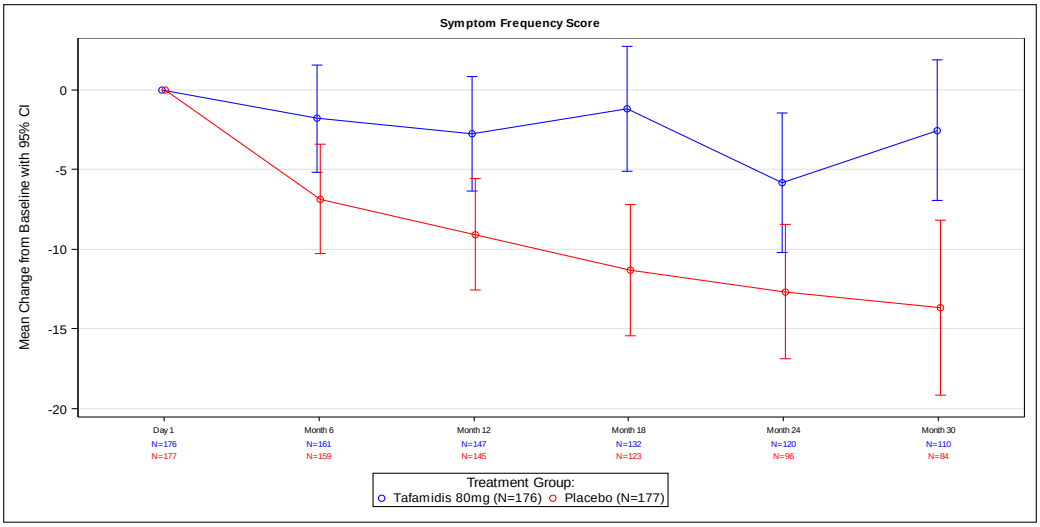



Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final

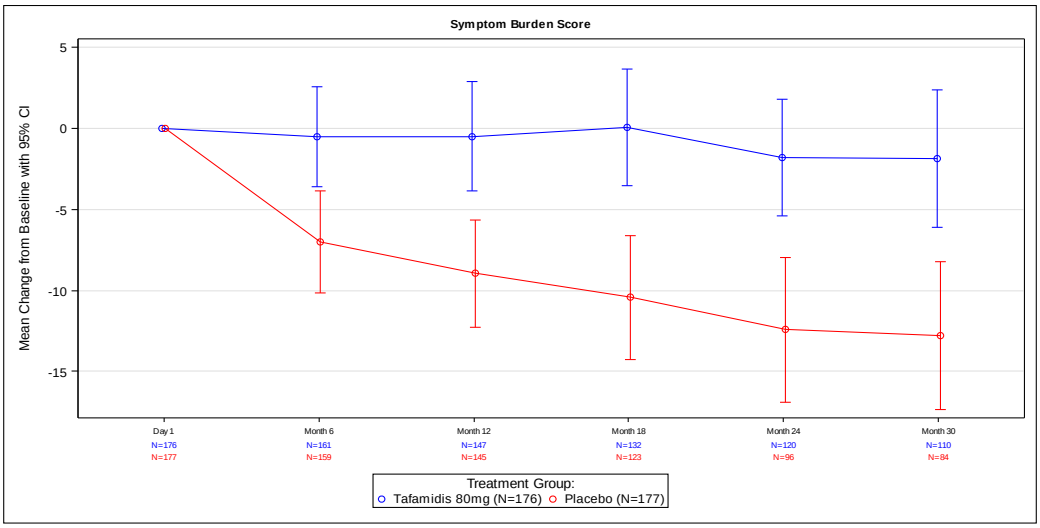


Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final

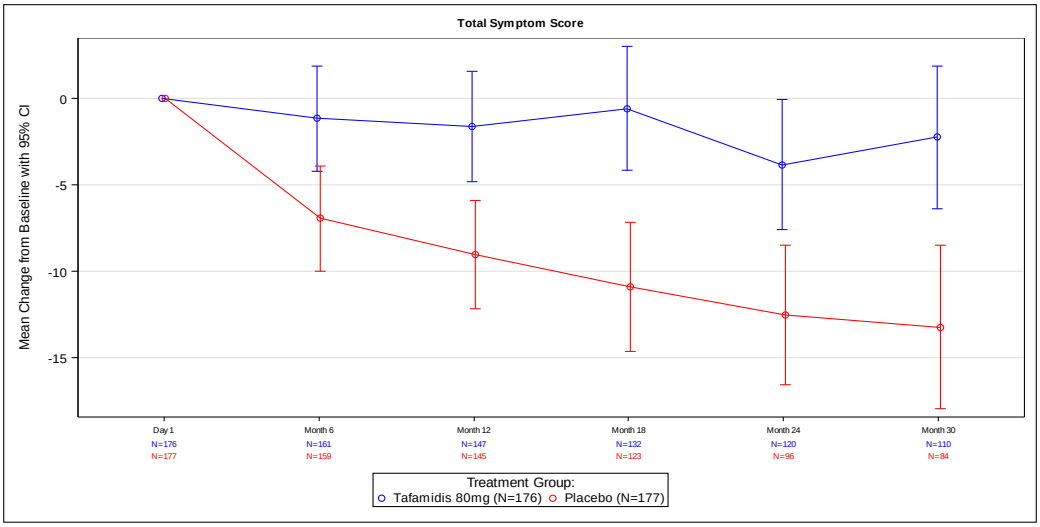



Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final

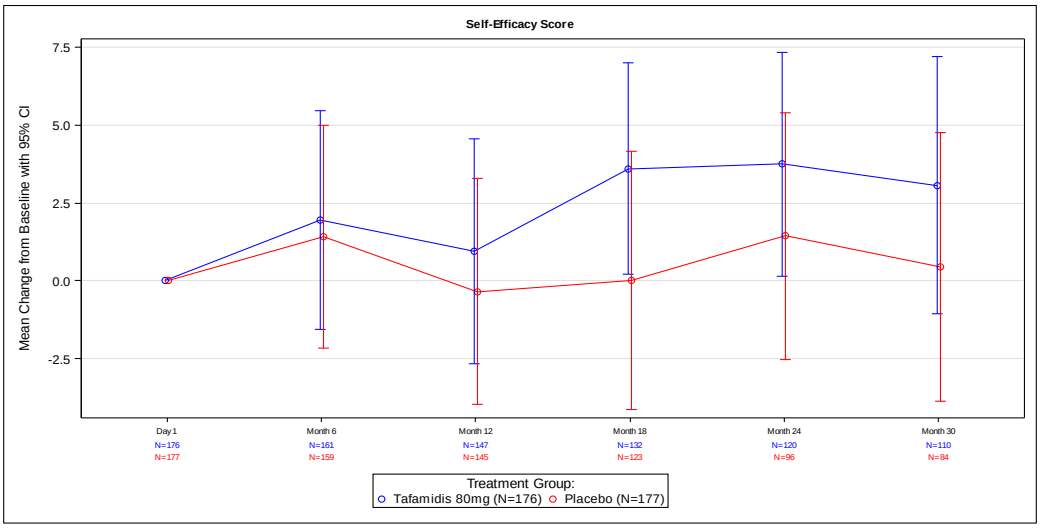


Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final

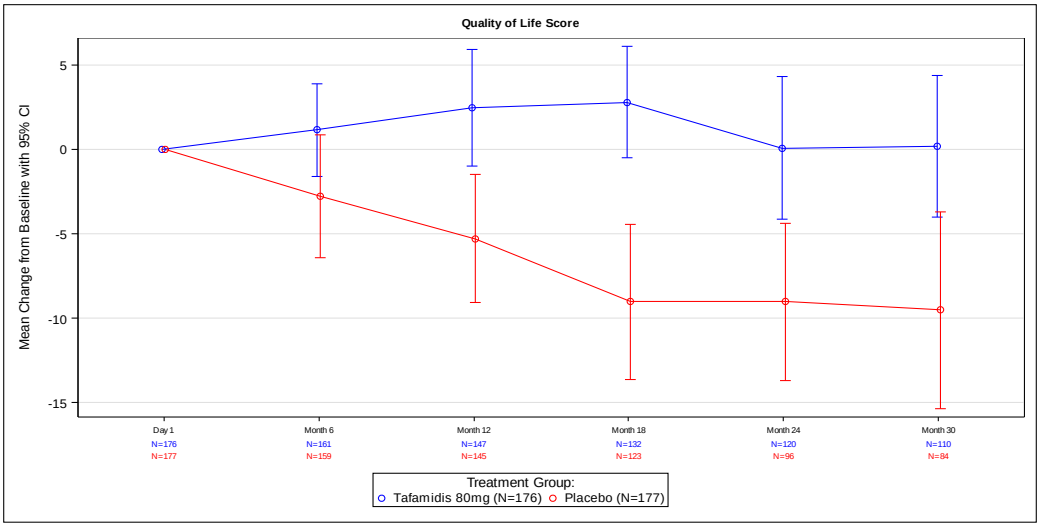
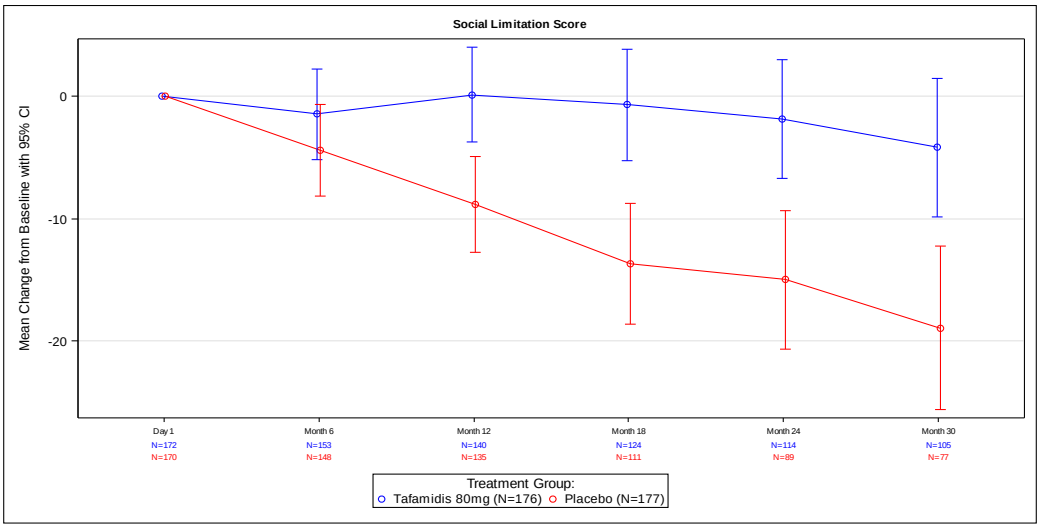


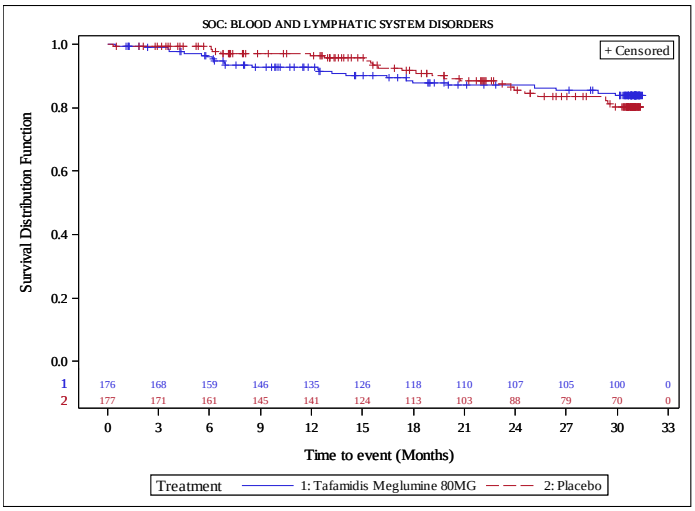

Table 14.P2.3.2.10
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Graphical Summary of Change from Baseline - KCCQ
Intent-to-Treat Population

Version: Final



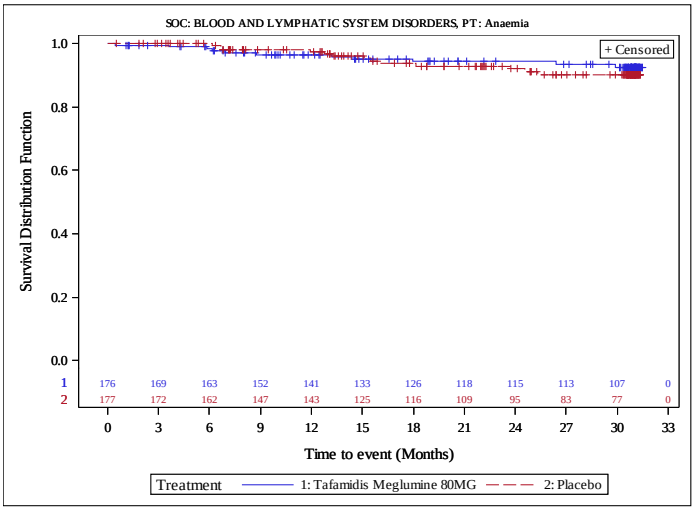
## Anhang 4-G4: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC und PT

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



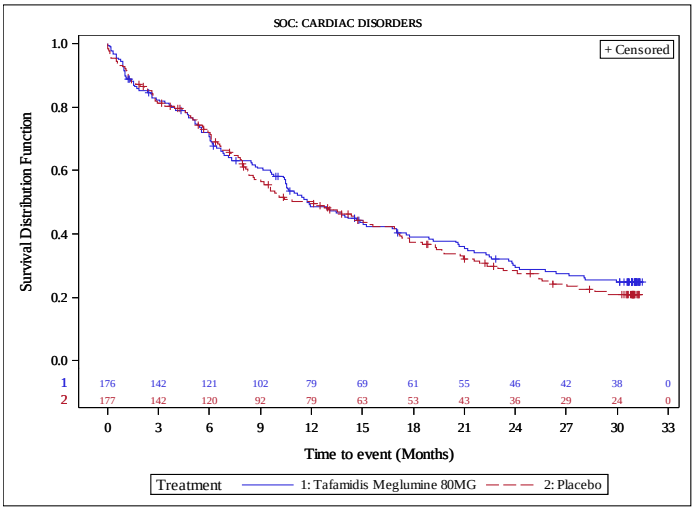

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



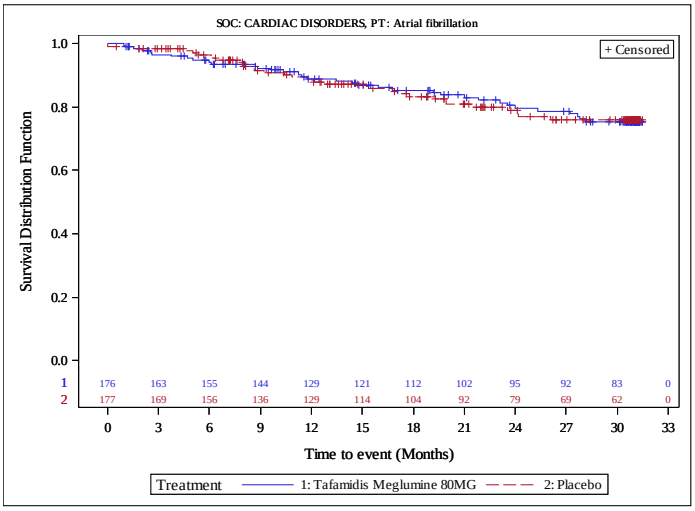

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

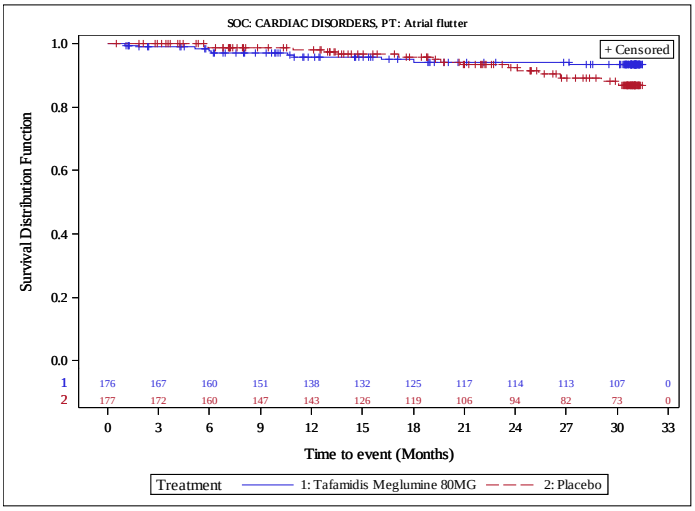
Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

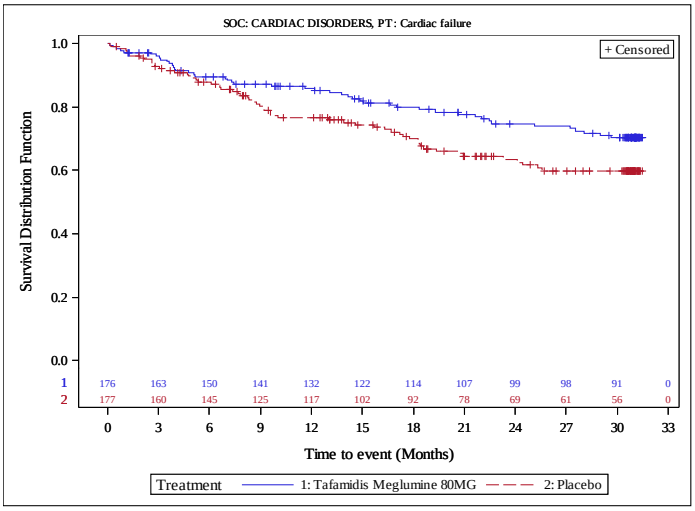



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

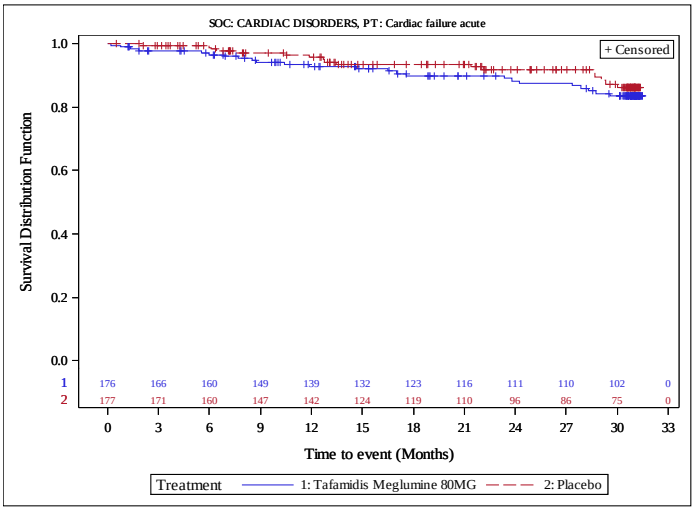



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

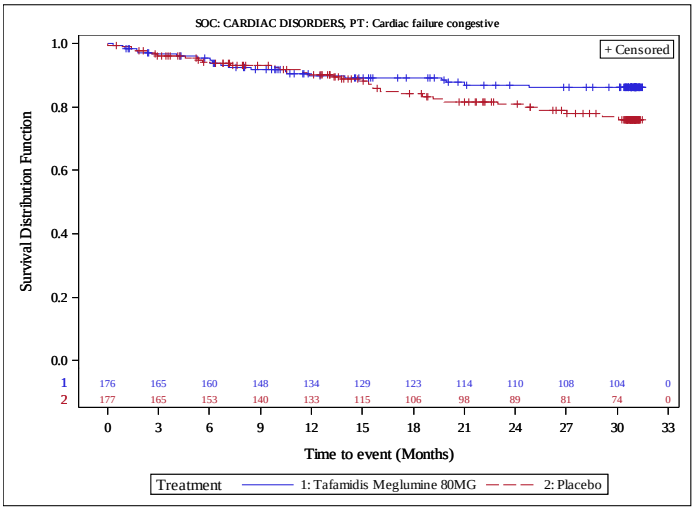



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

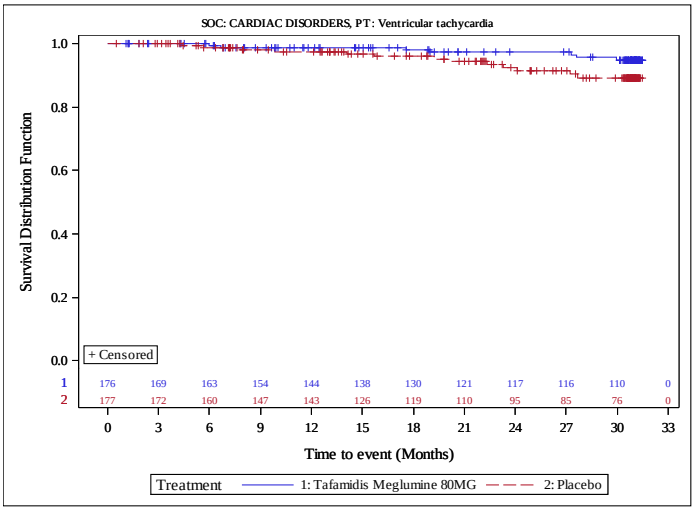



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

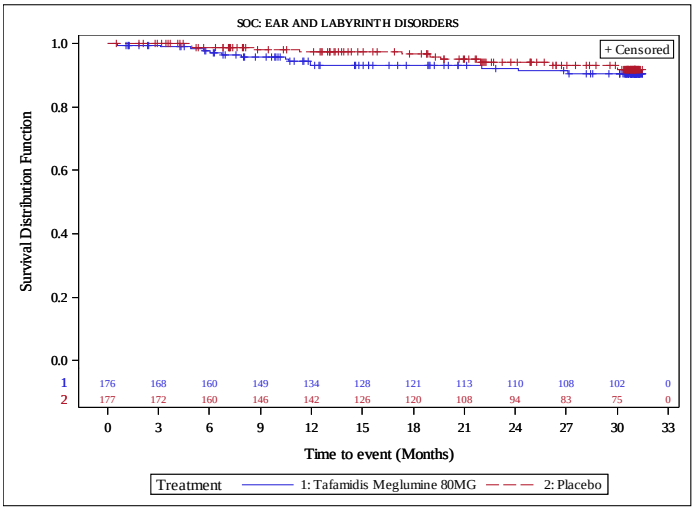



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

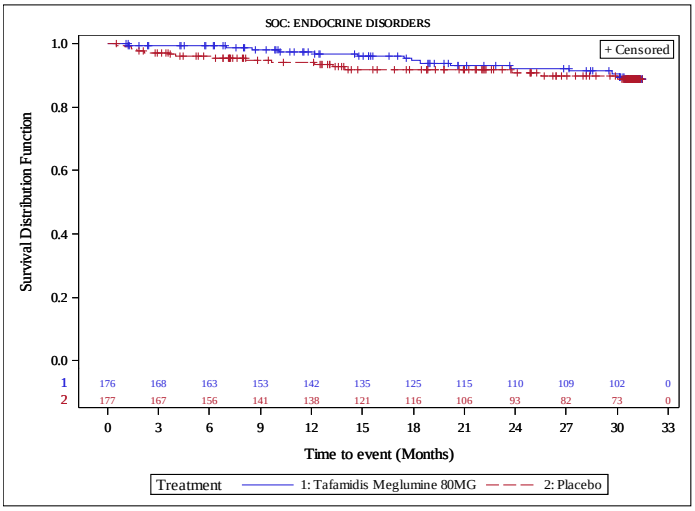



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

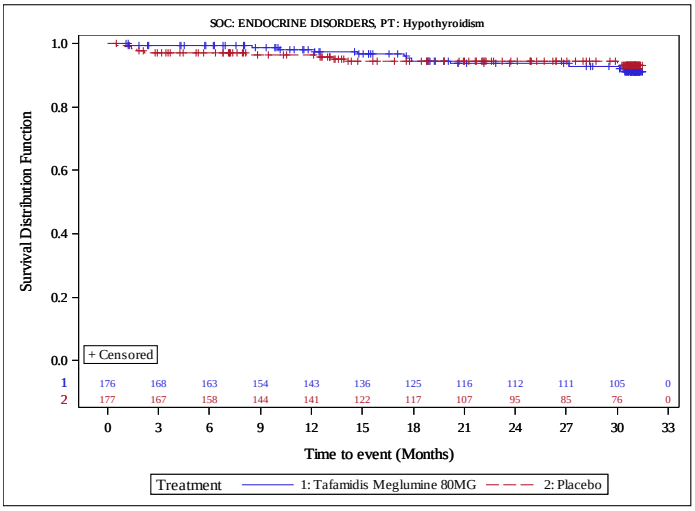



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

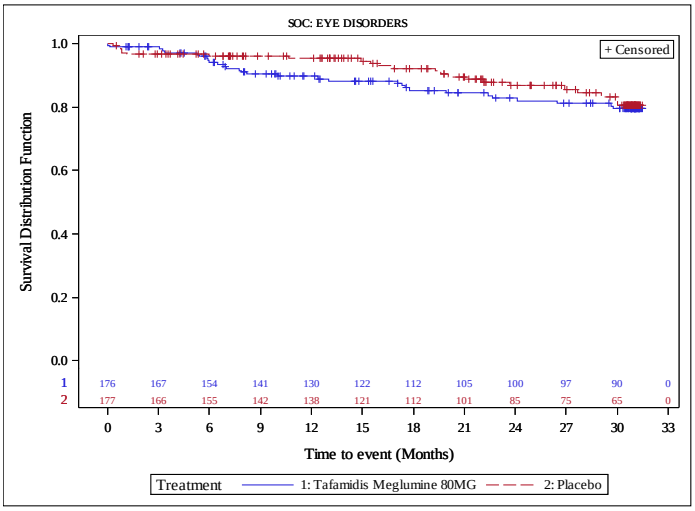



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

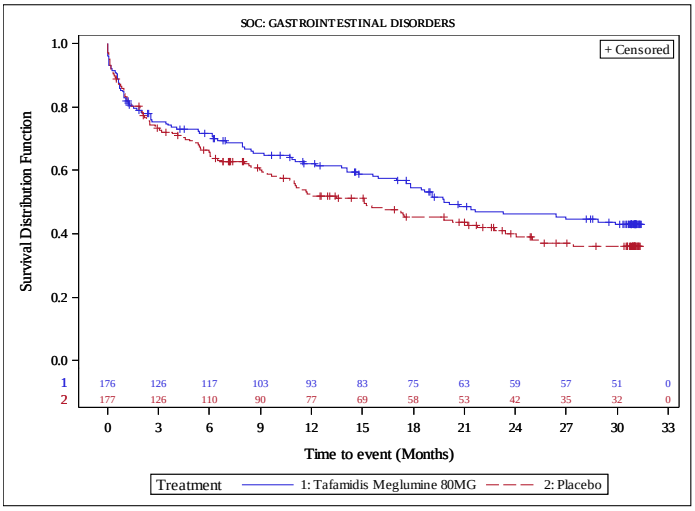



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

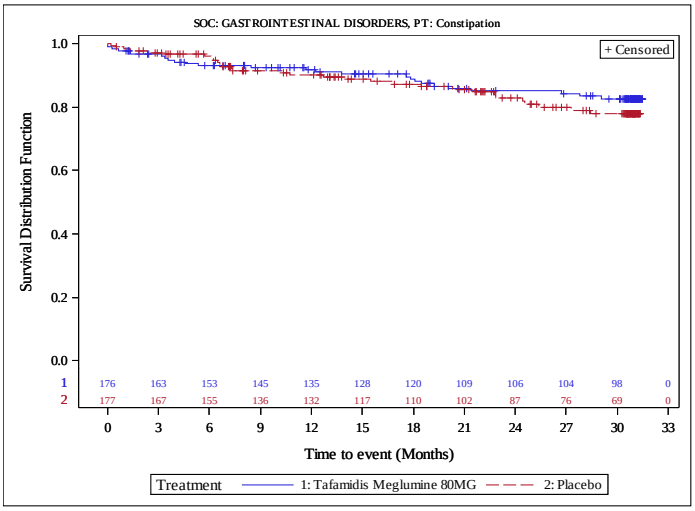



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

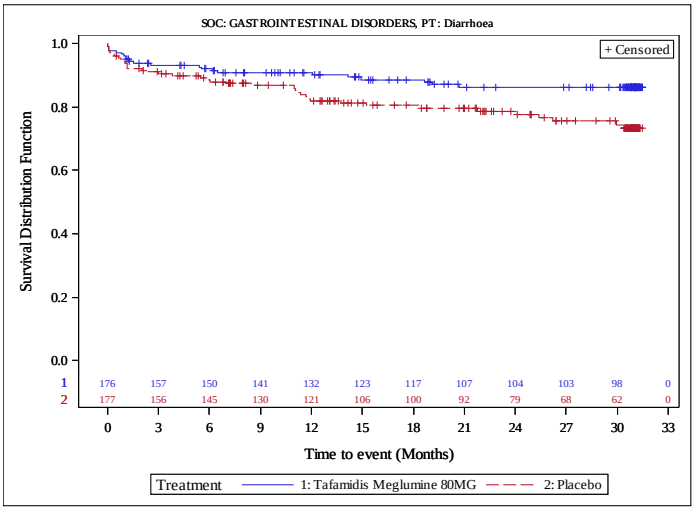



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

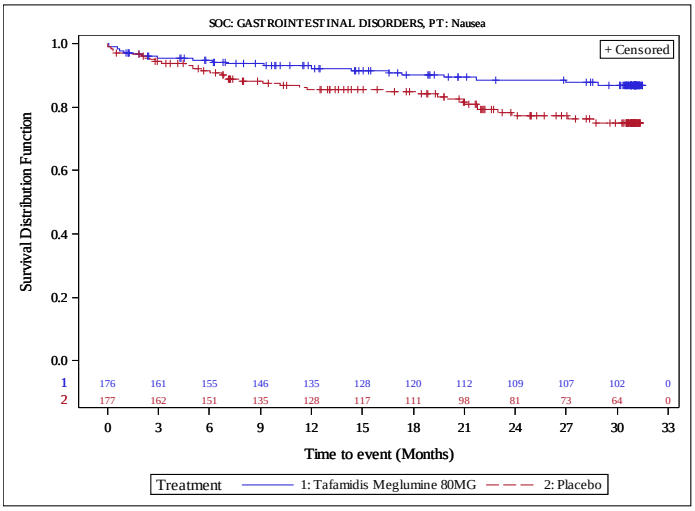



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

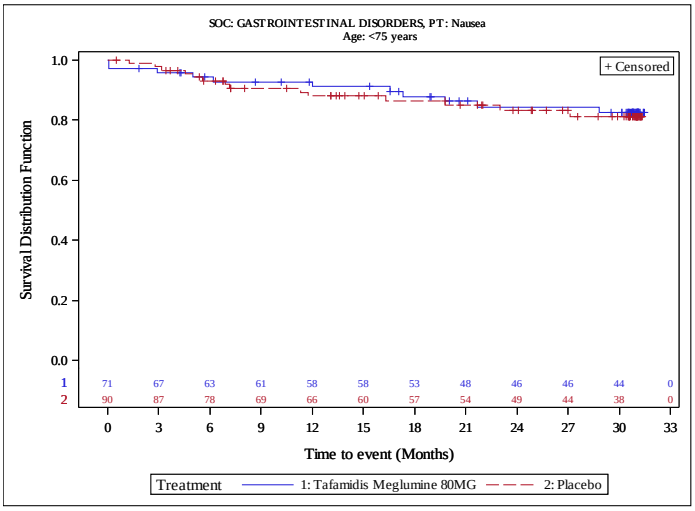



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

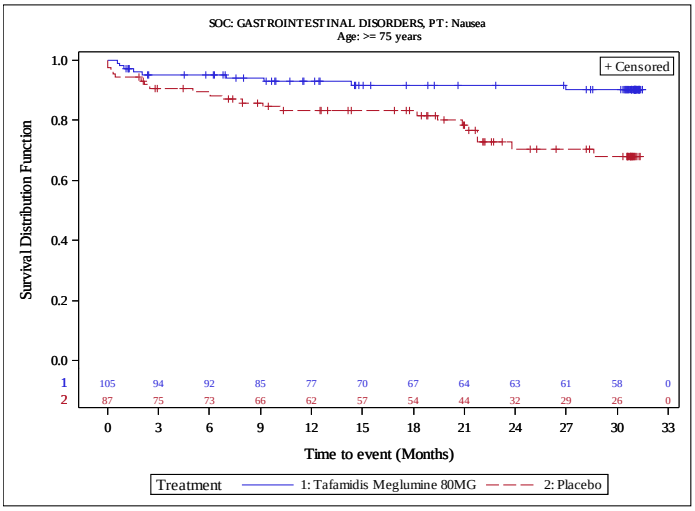



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

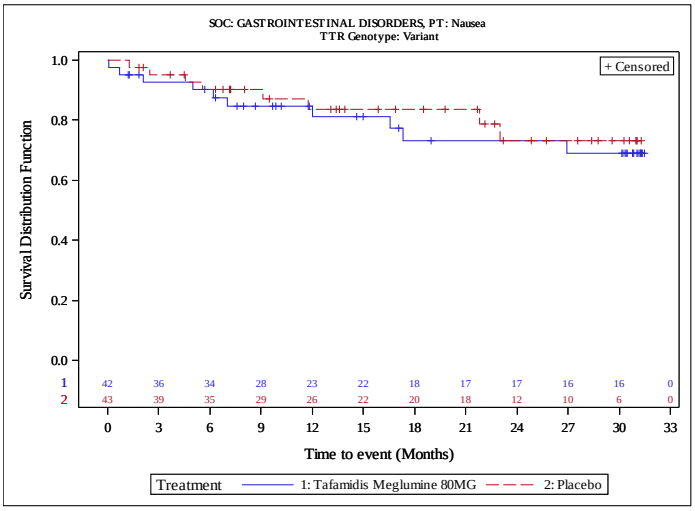



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

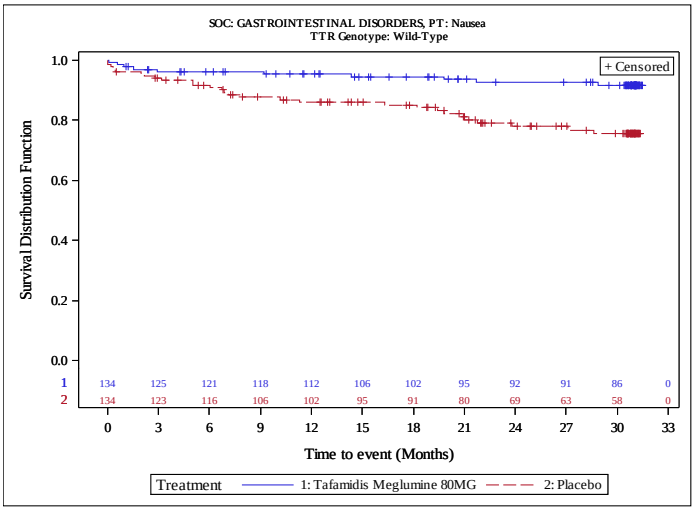



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

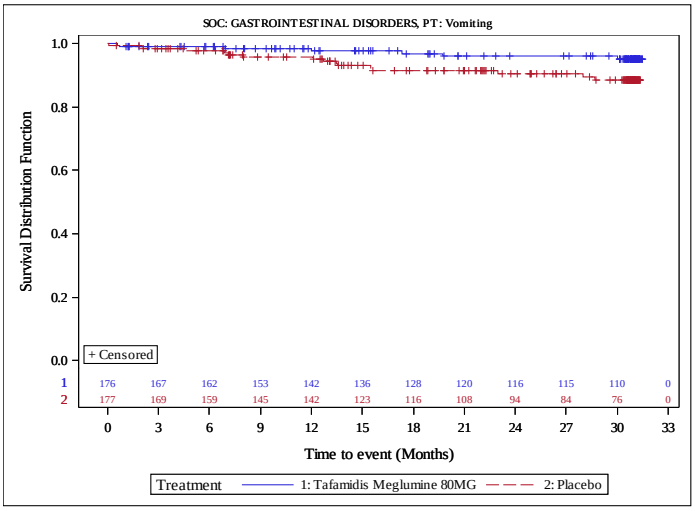



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

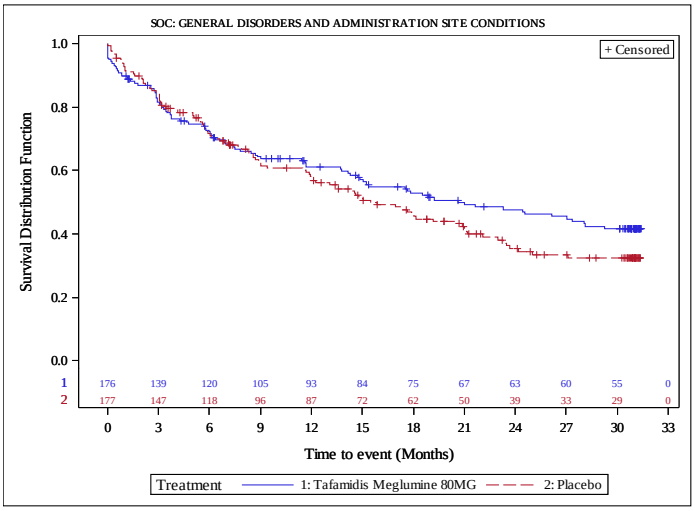



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

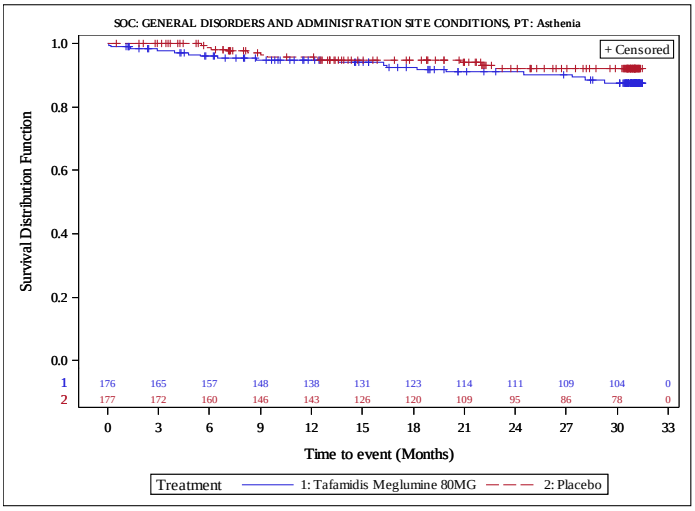



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

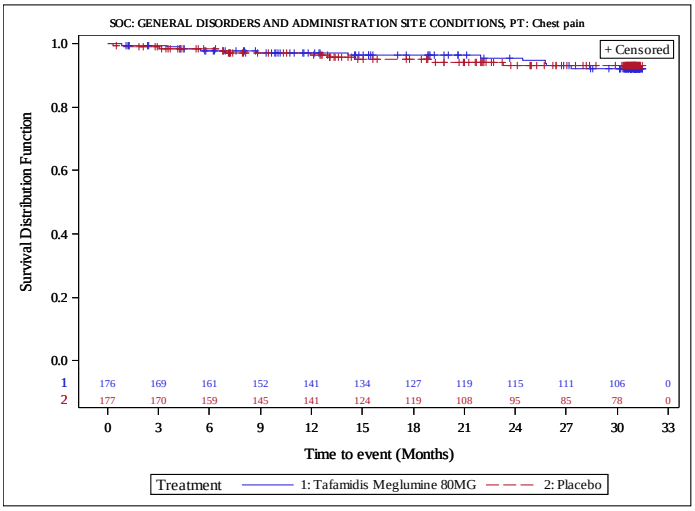



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

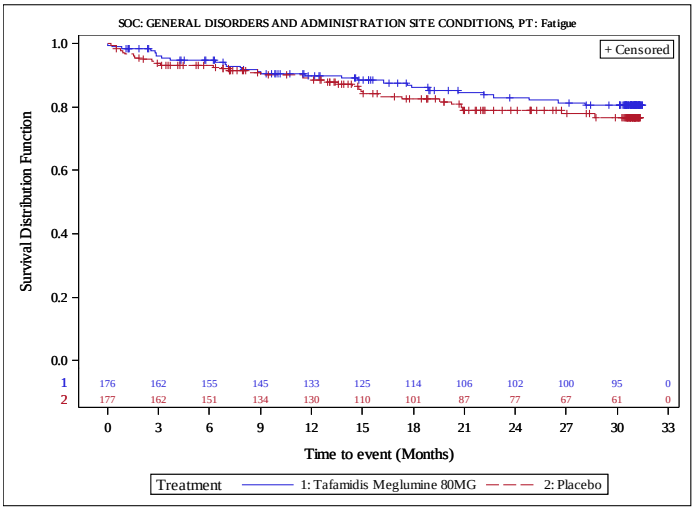



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

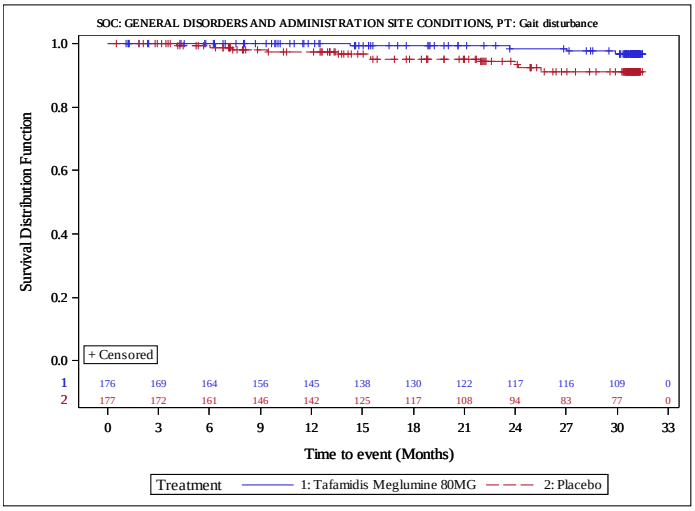



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

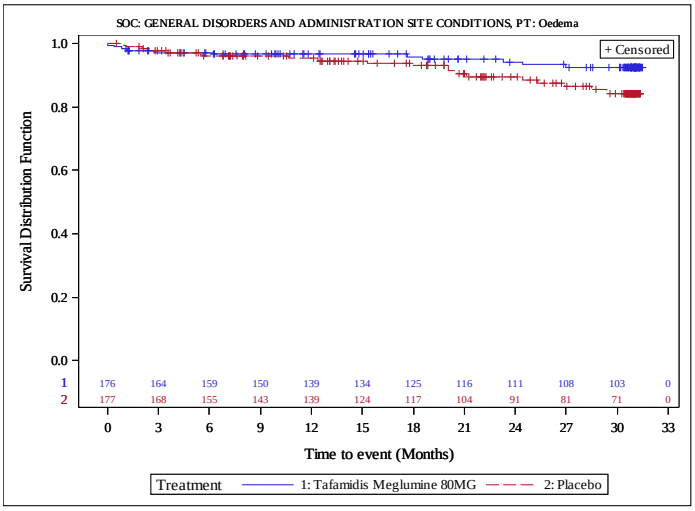



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

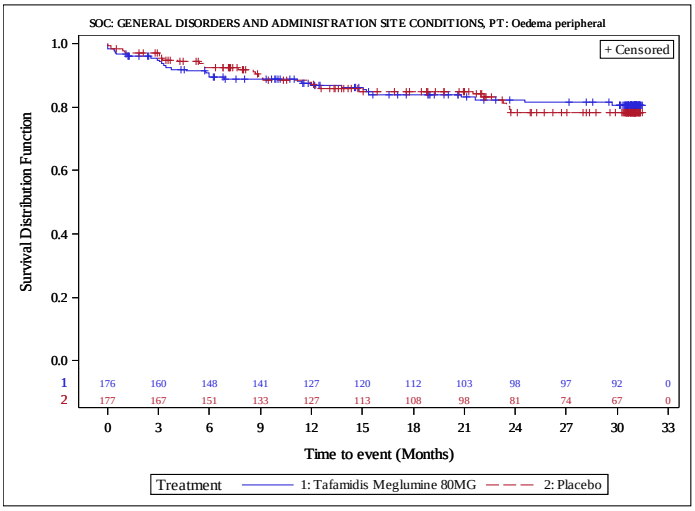



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

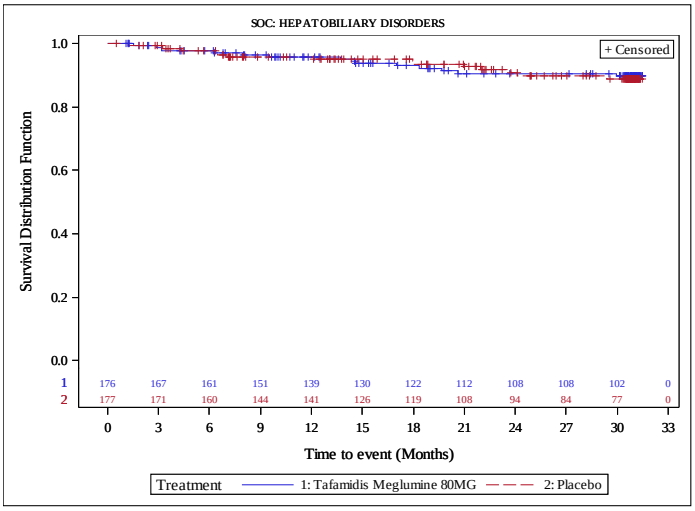



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

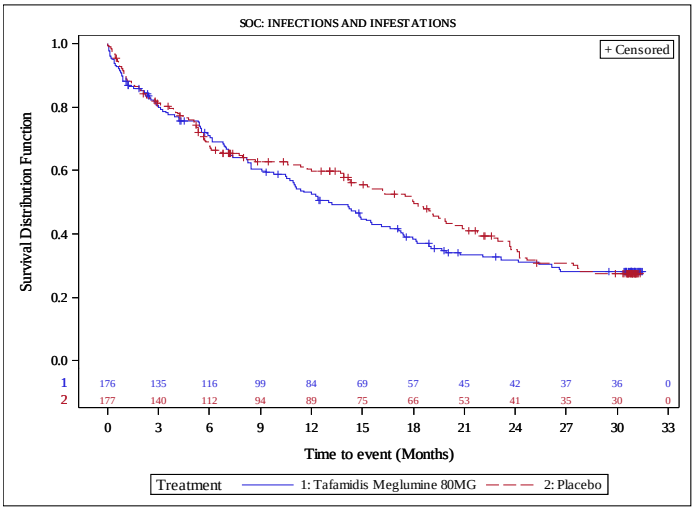
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

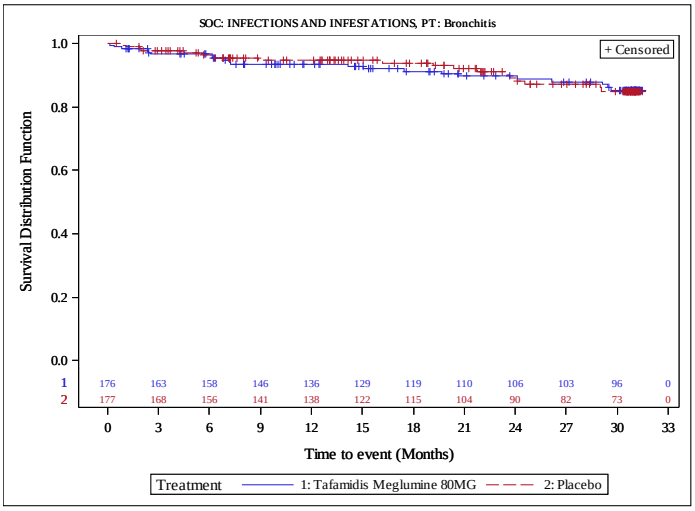
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

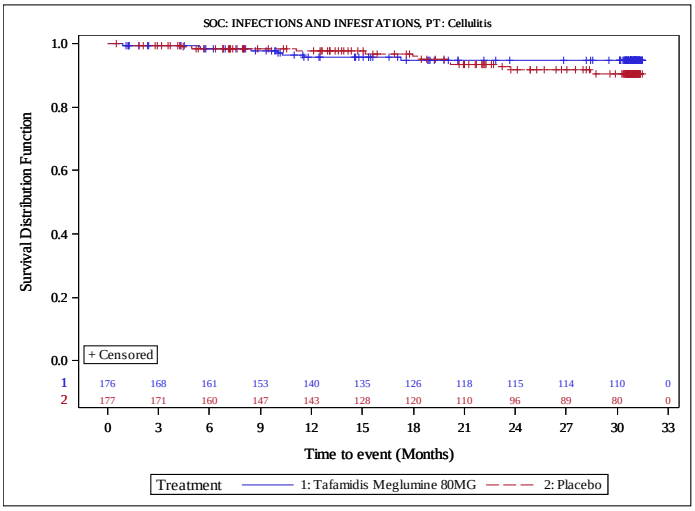
Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

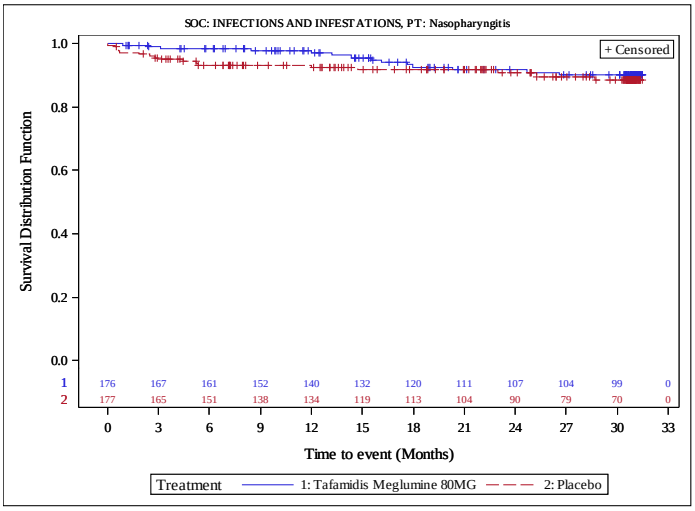



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

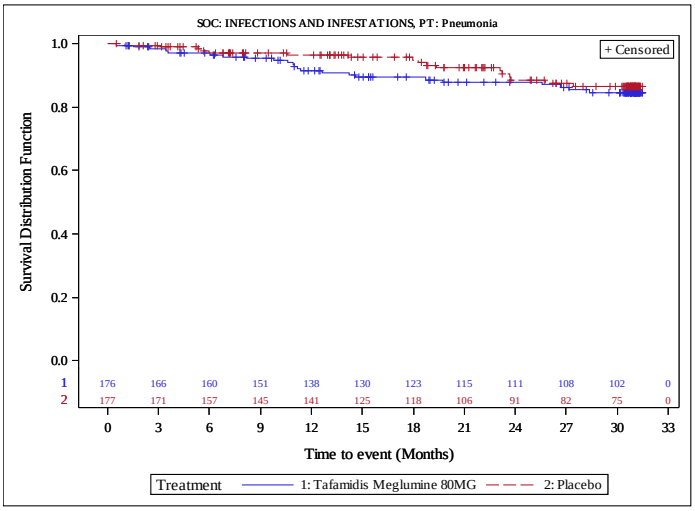



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

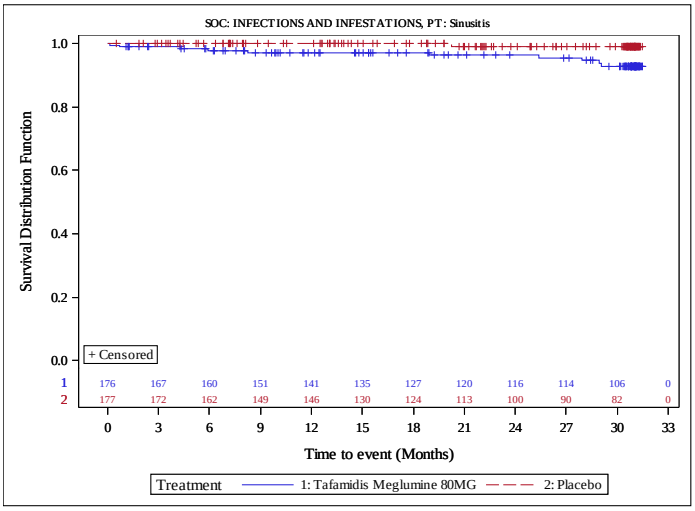



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

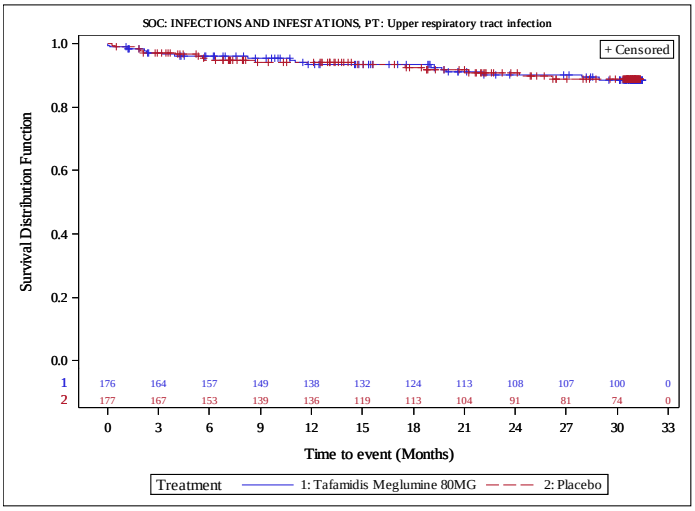



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

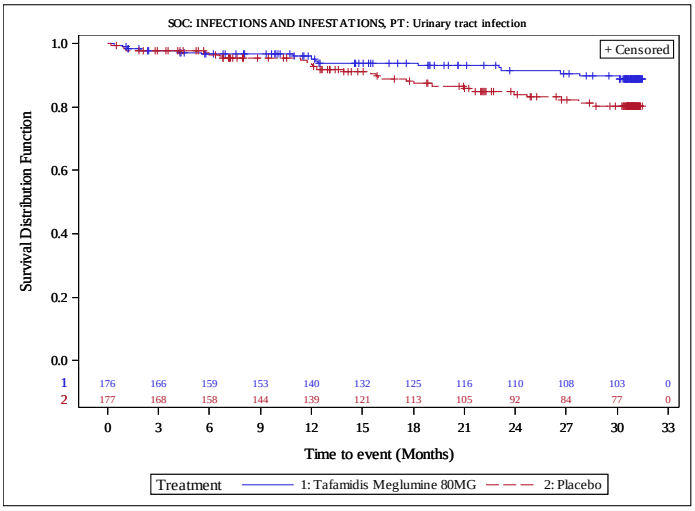



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

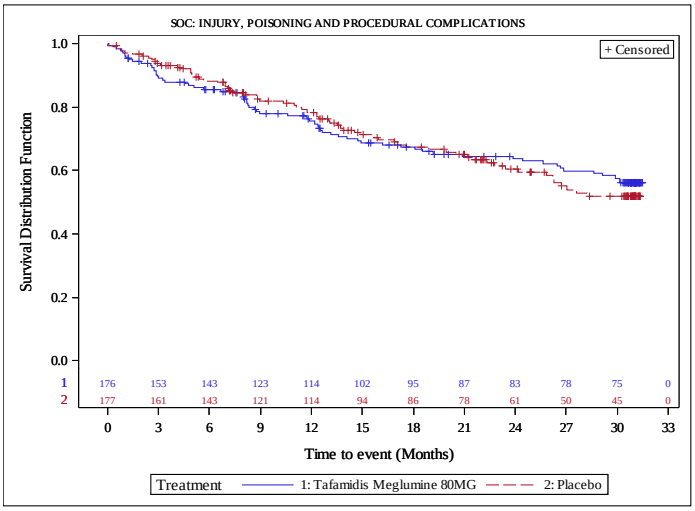



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

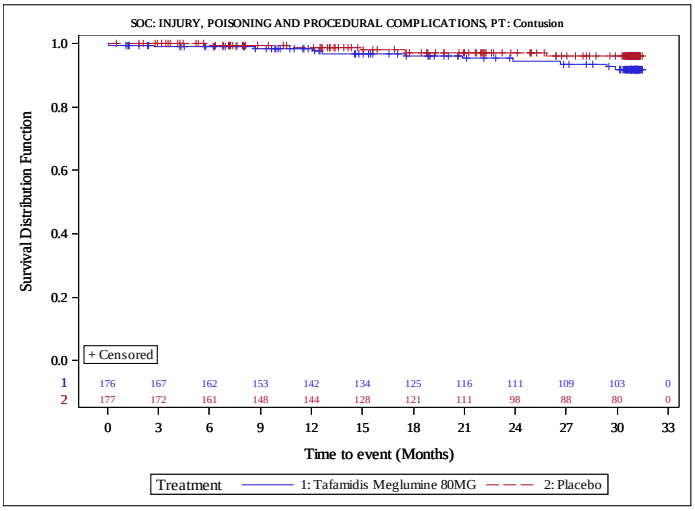



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

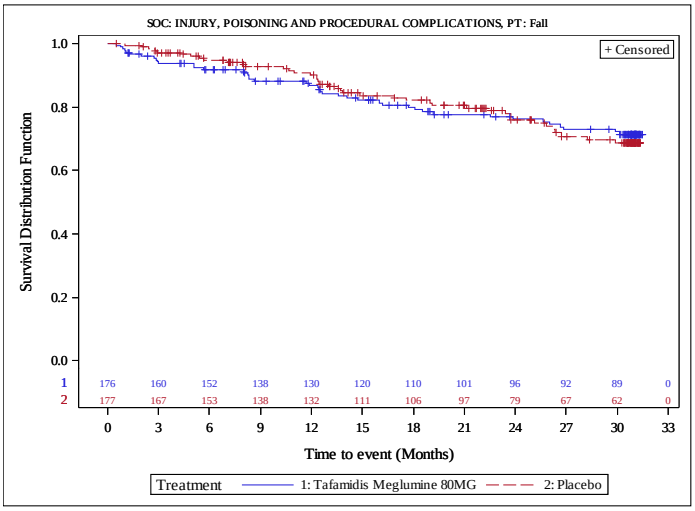
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

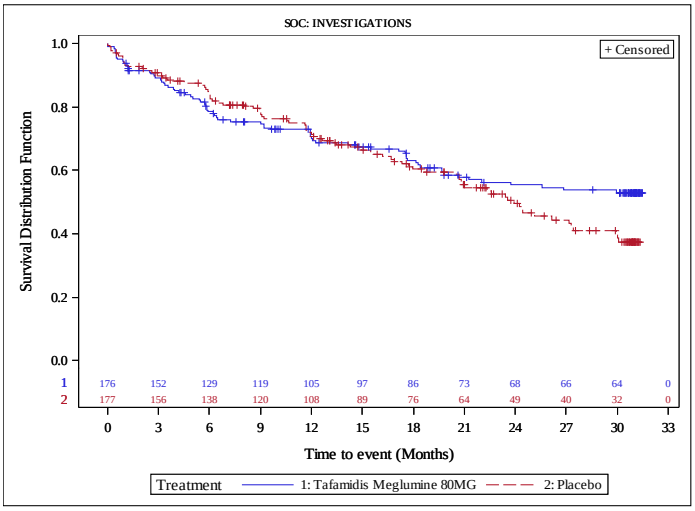
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final



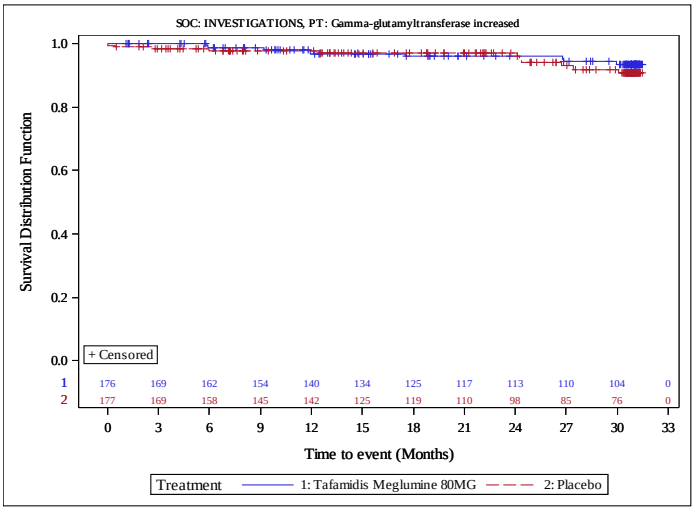

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final



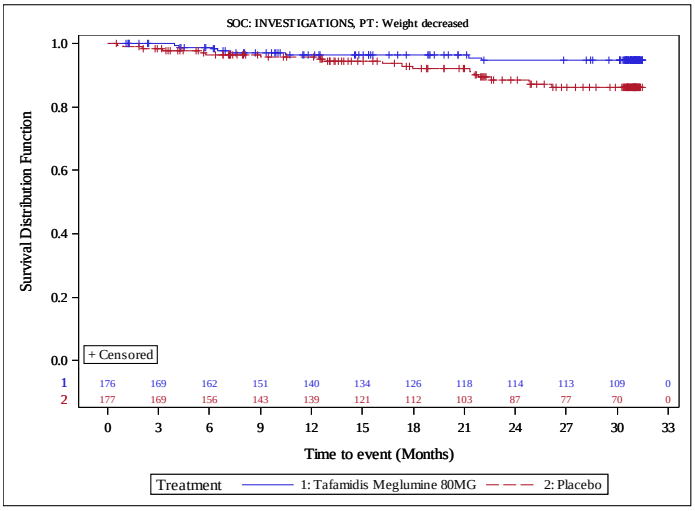

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

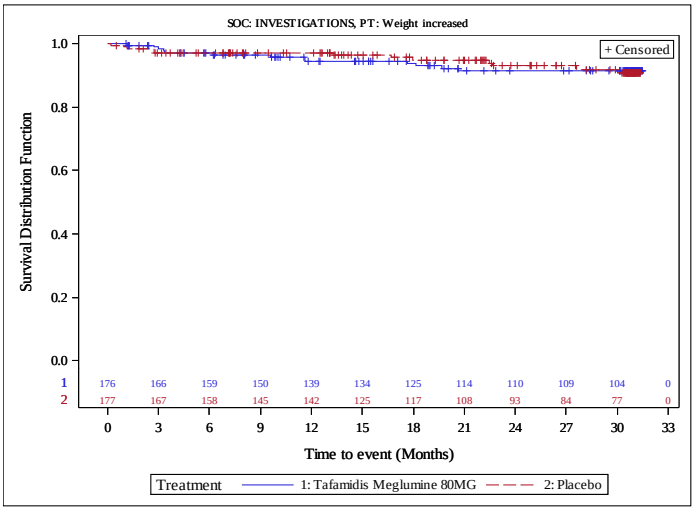
Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

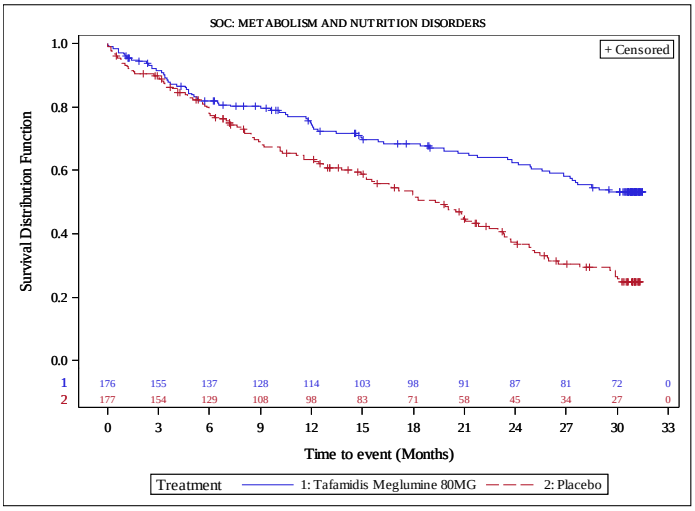



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

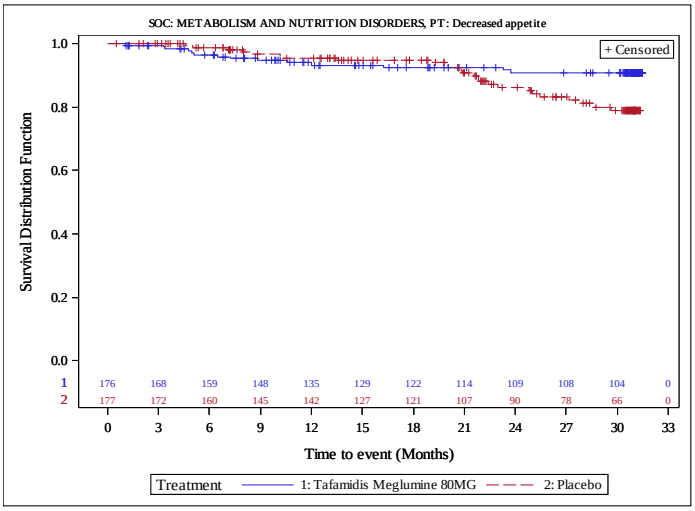



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

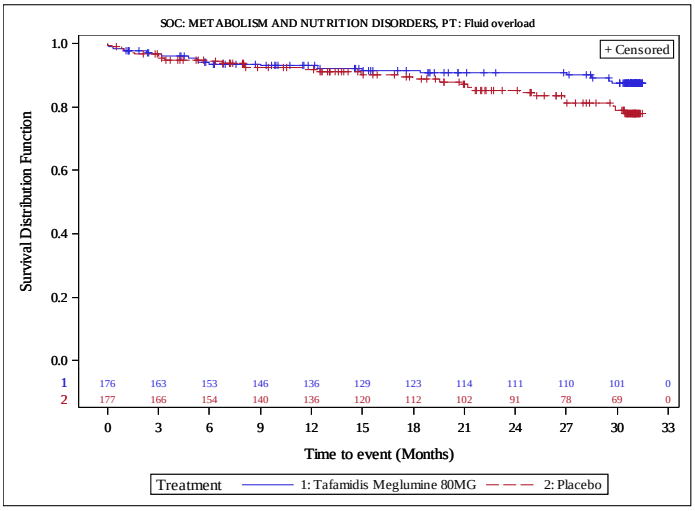



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

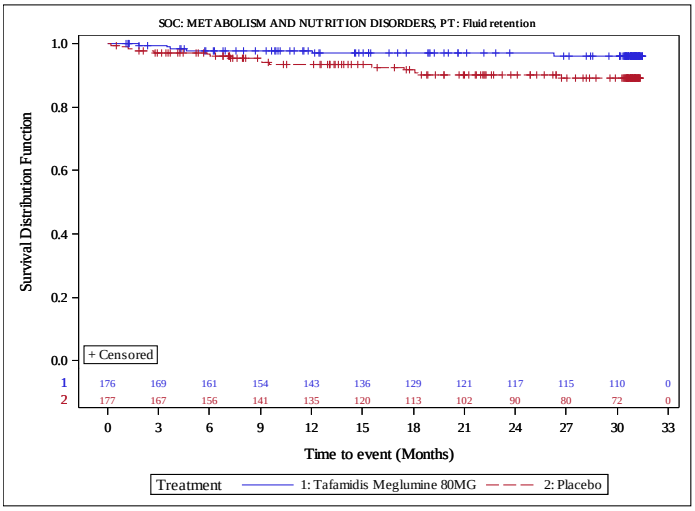



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

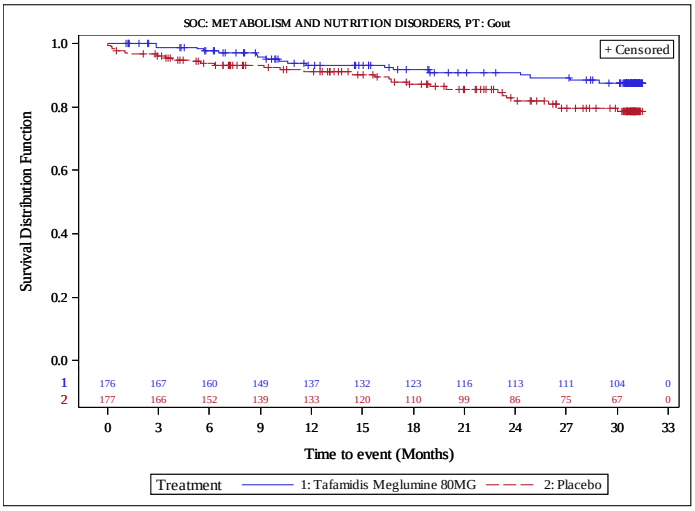



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

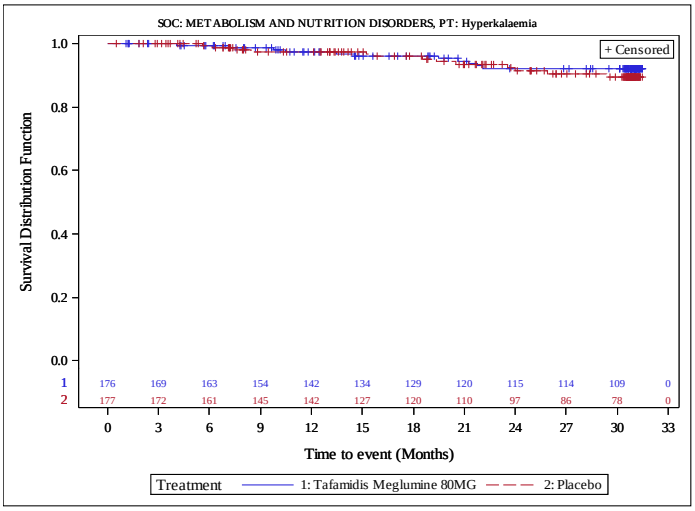



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

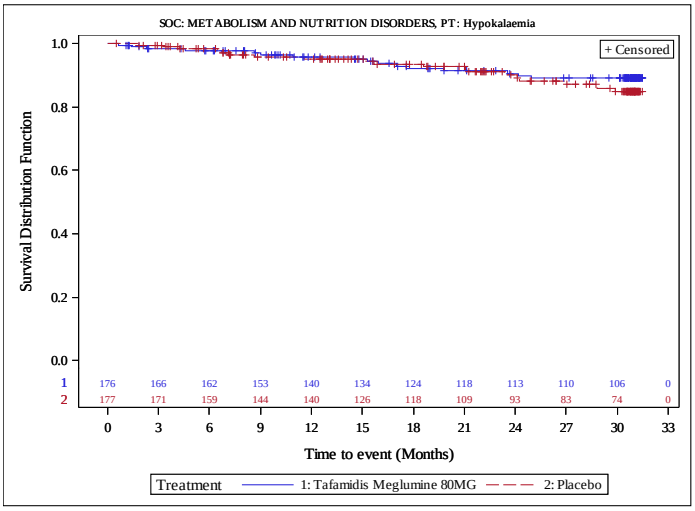



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

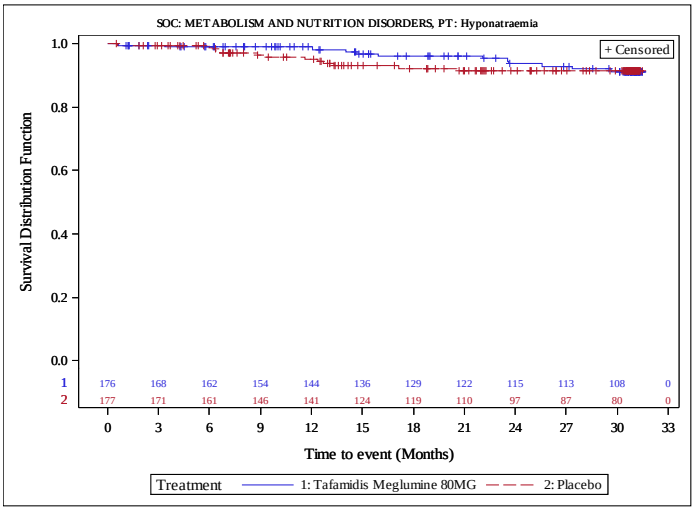



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

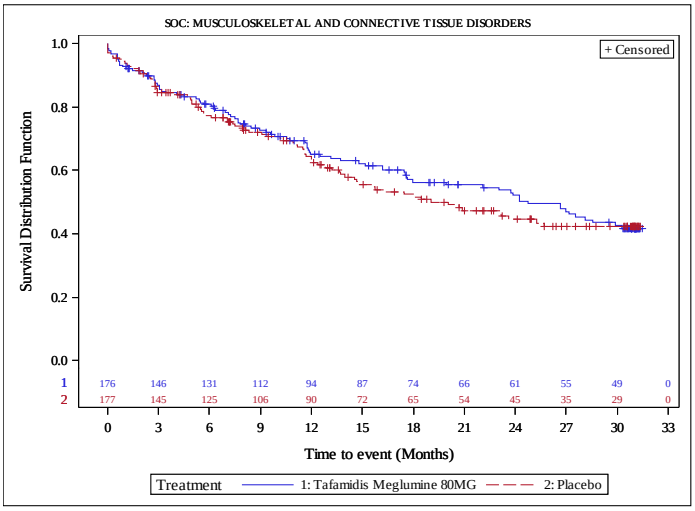



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

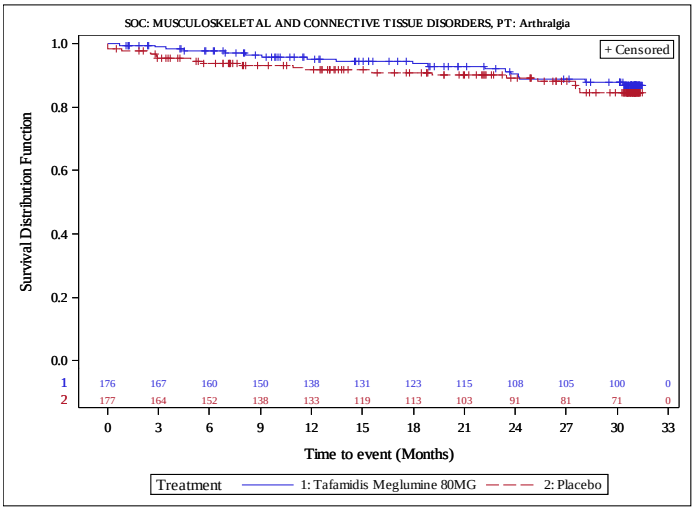



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

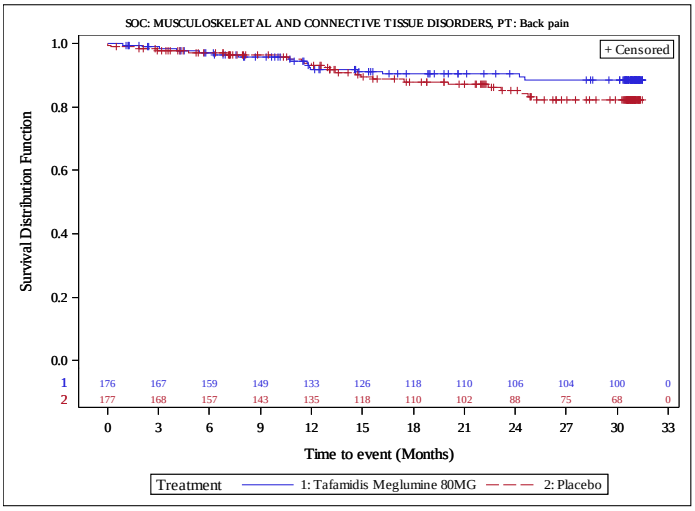



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

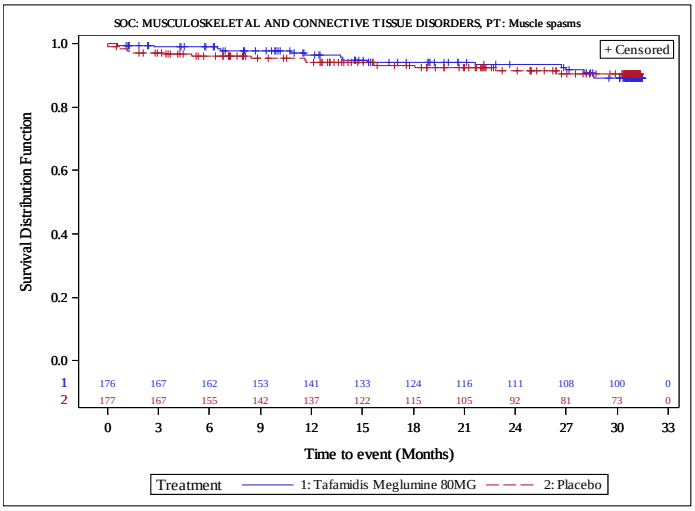



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

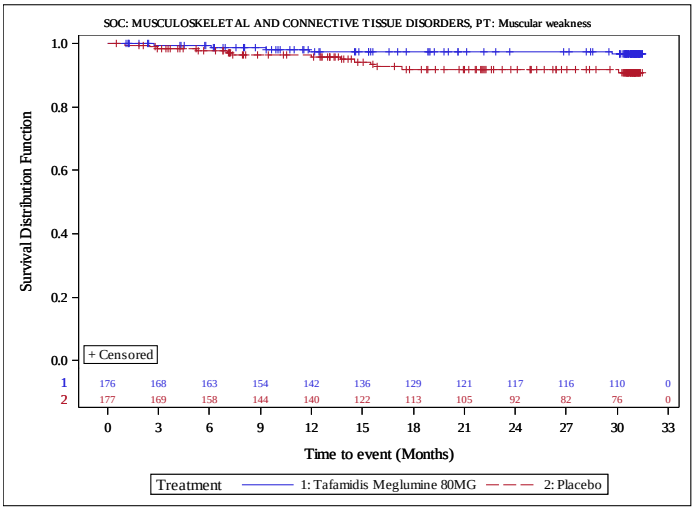



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

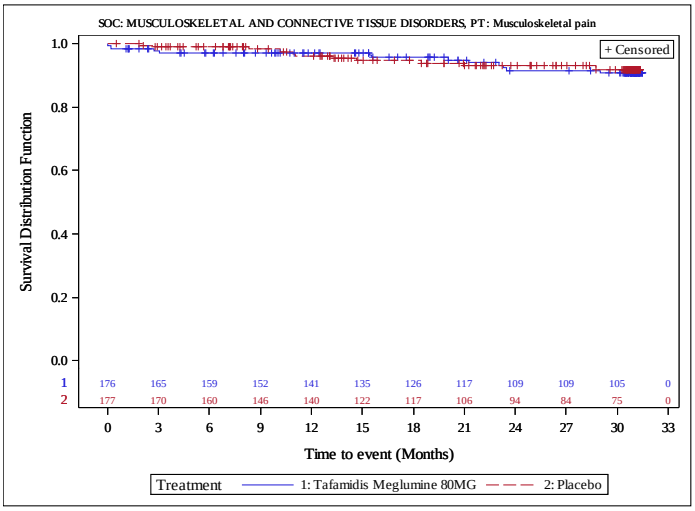



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

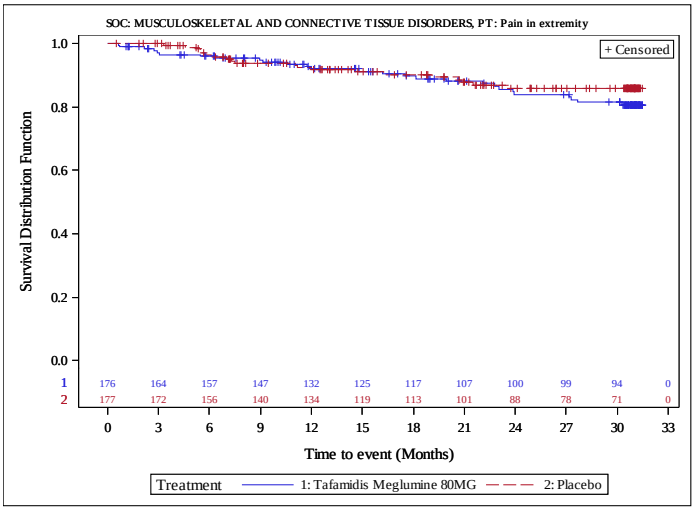



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

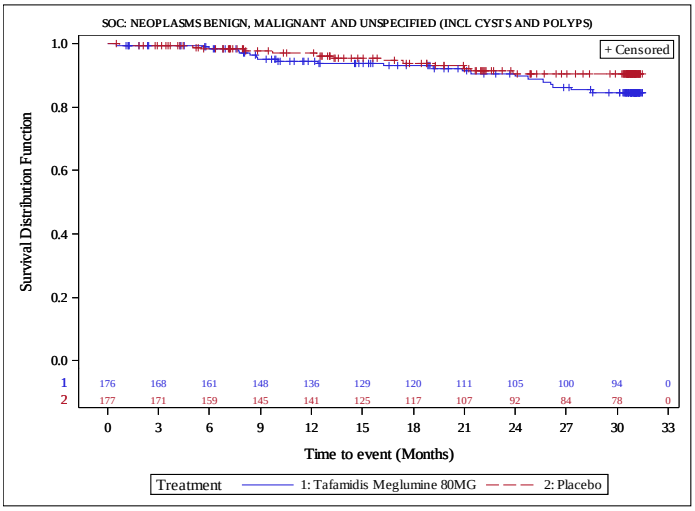



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

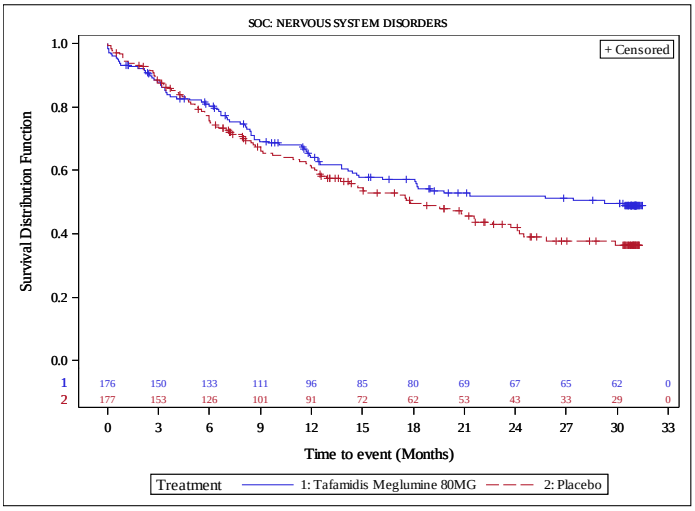



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

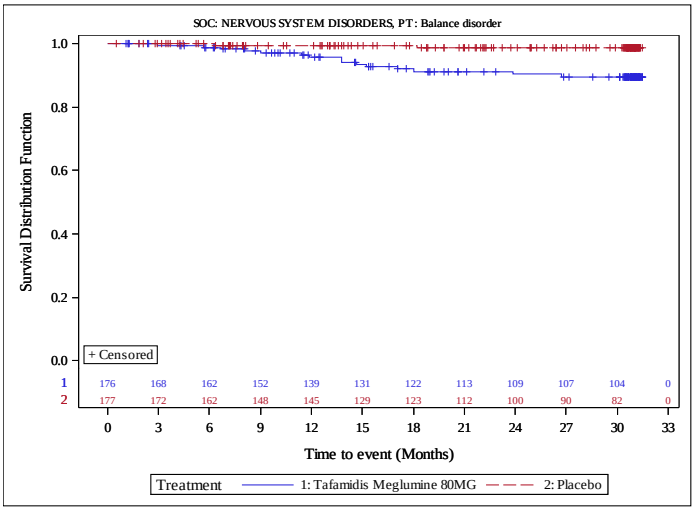
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

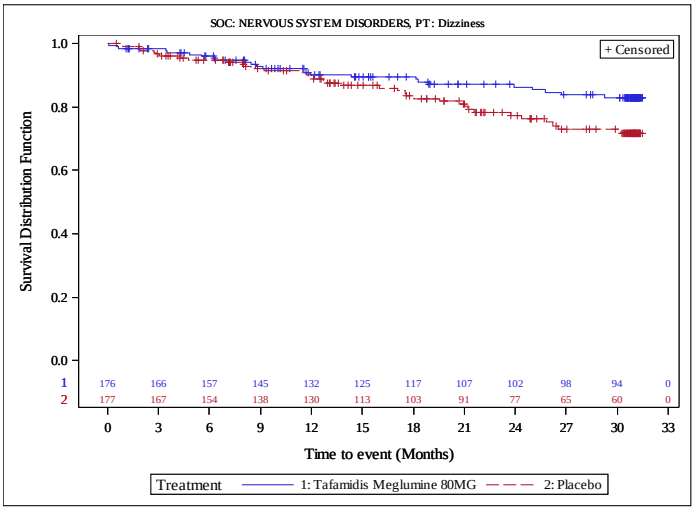
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

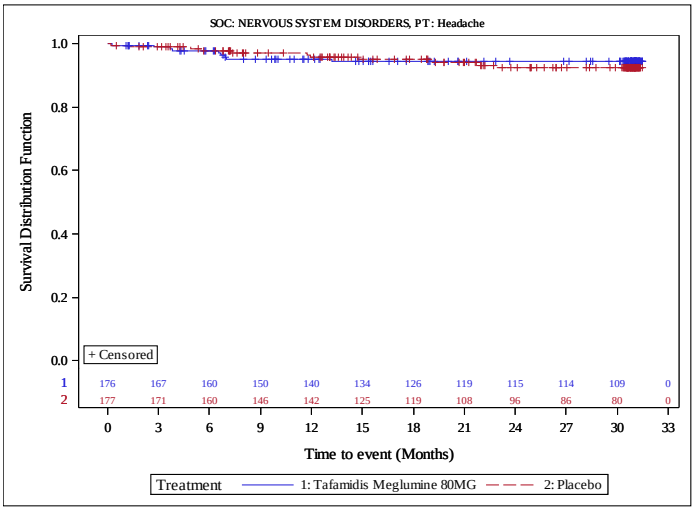
Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

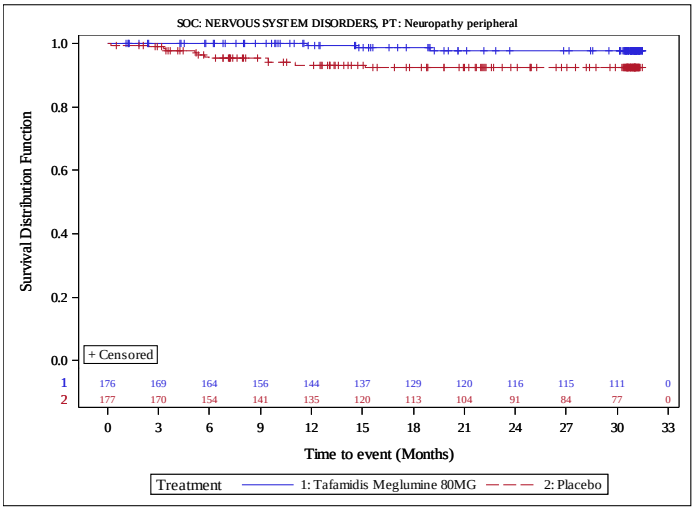



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

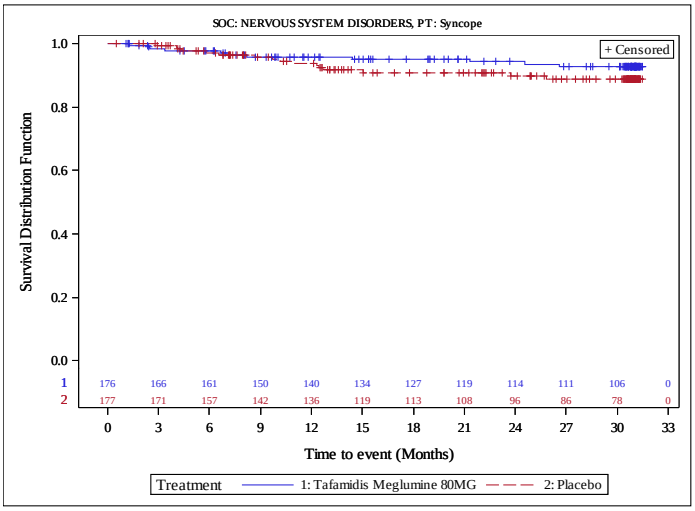



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

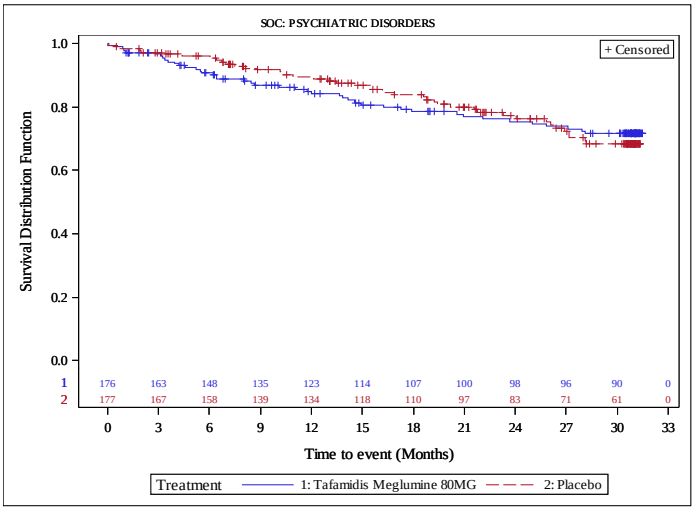



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

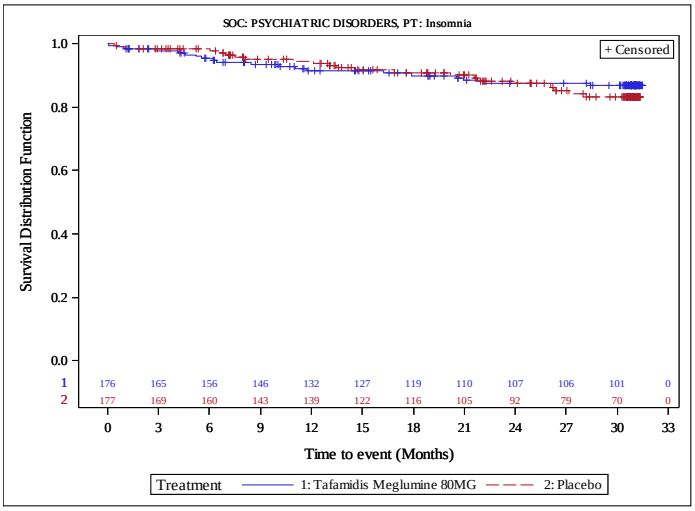



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

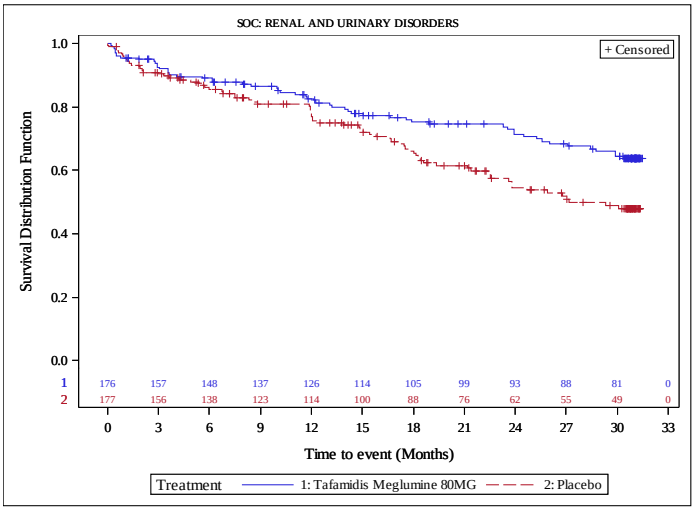



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

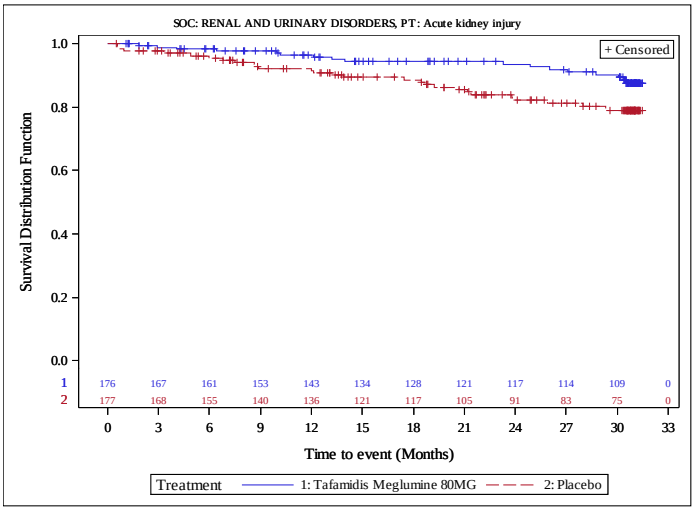



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

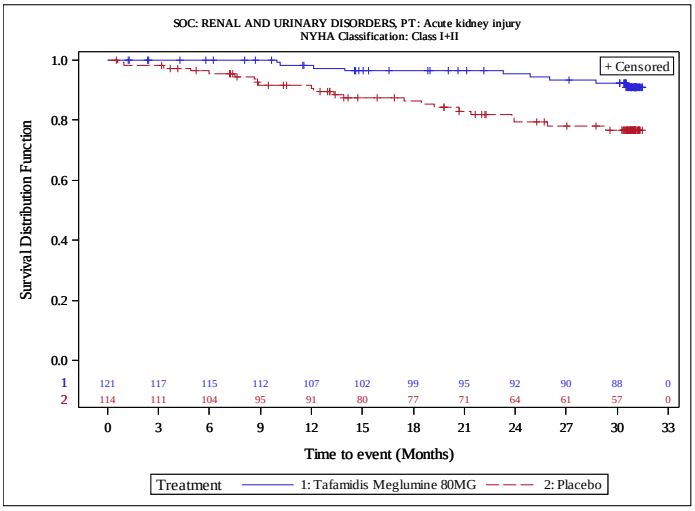



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

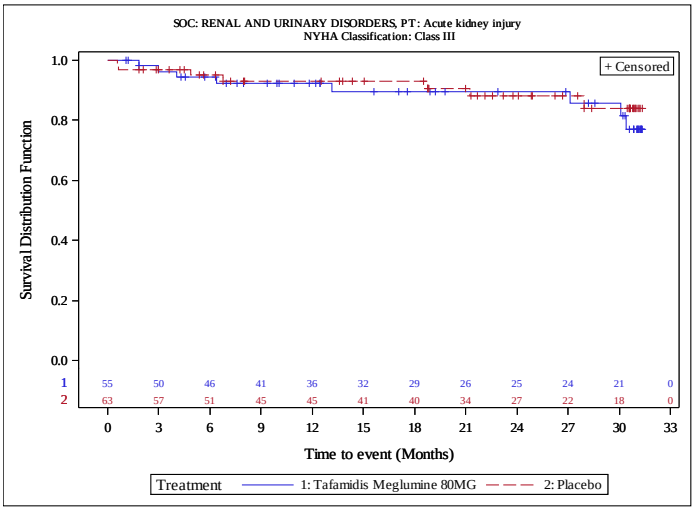



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

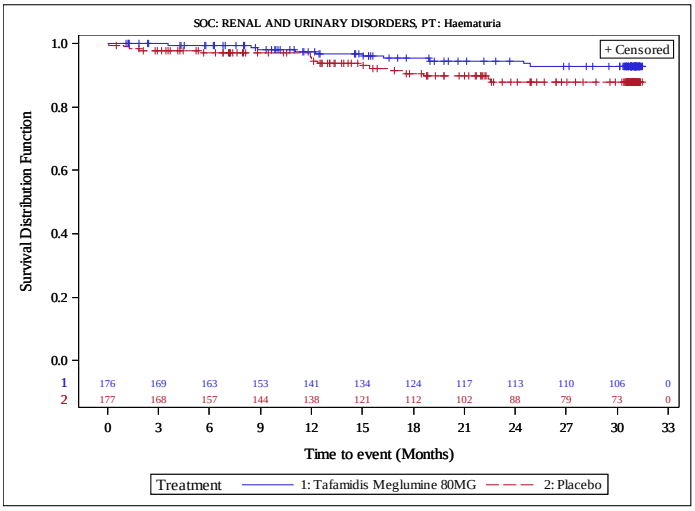



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

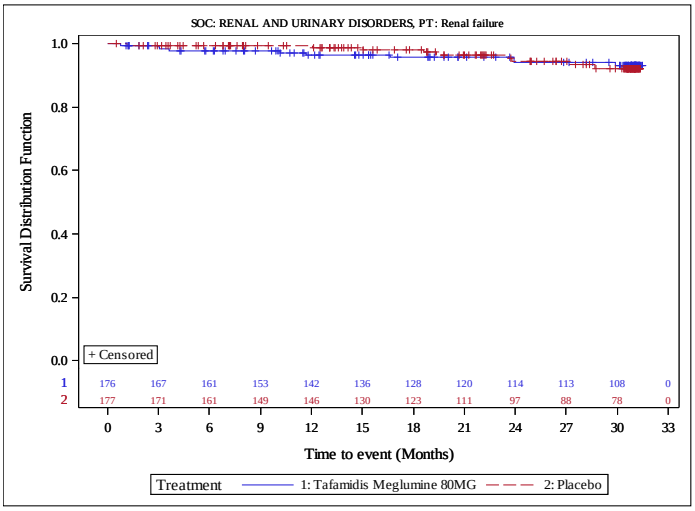



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

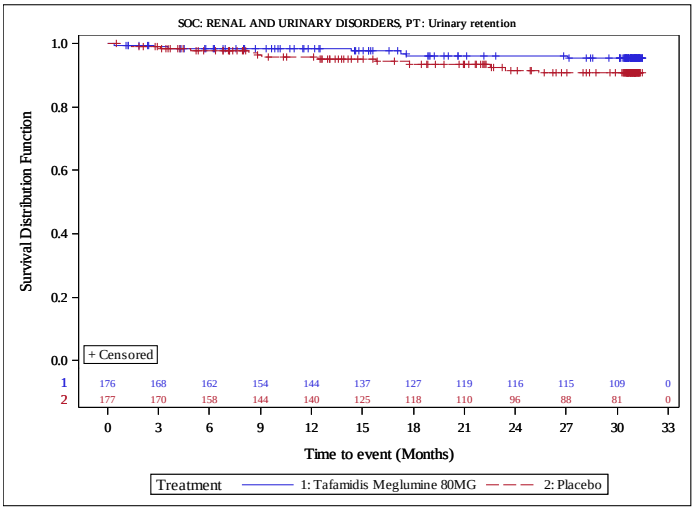



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

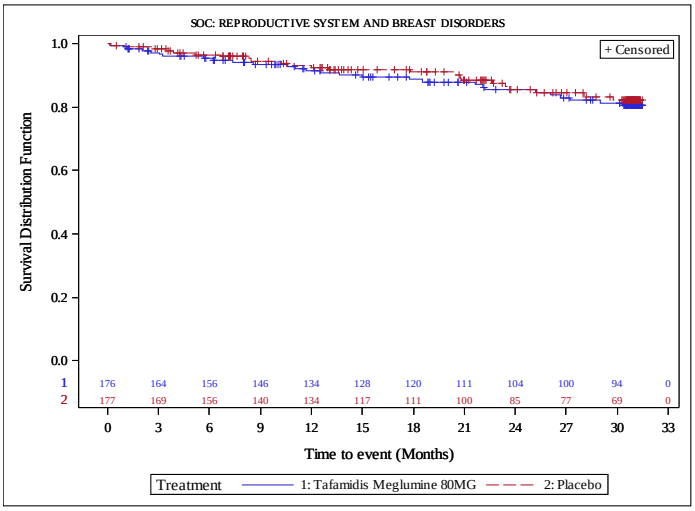



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

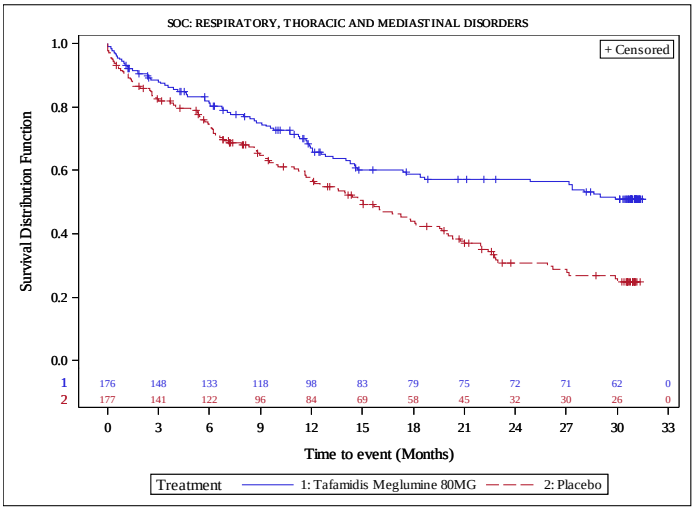



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

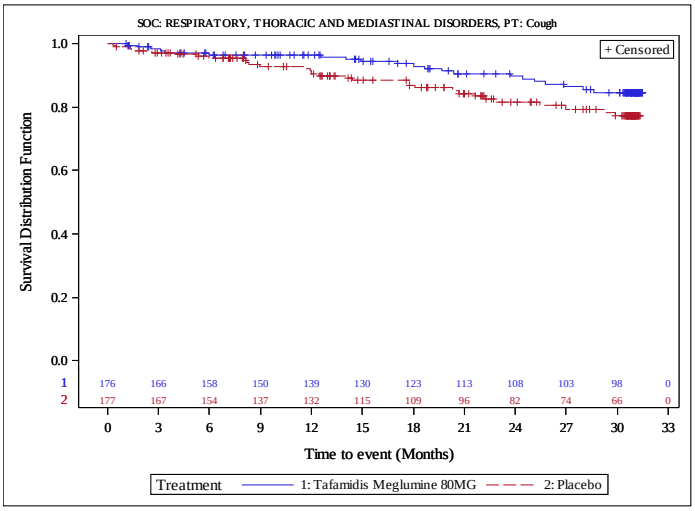



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

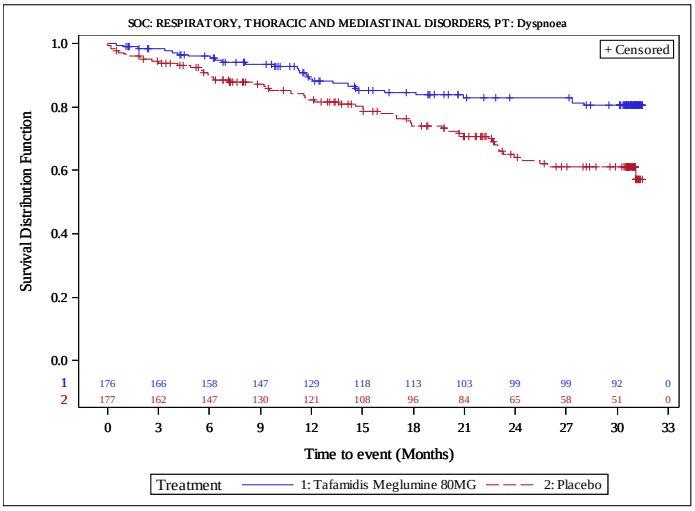



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

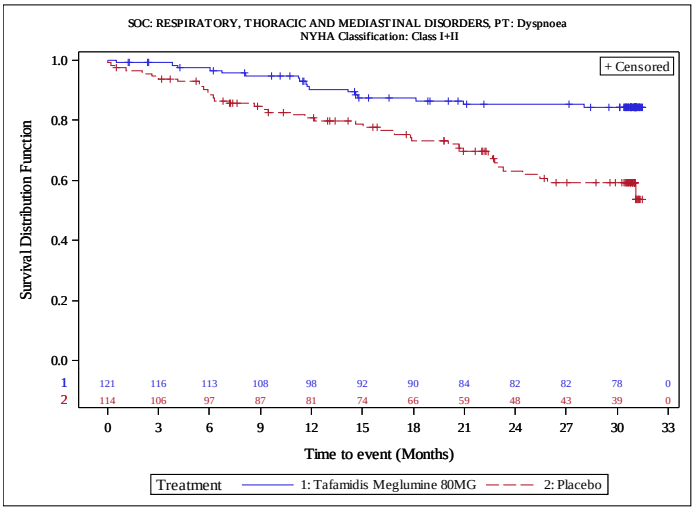



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

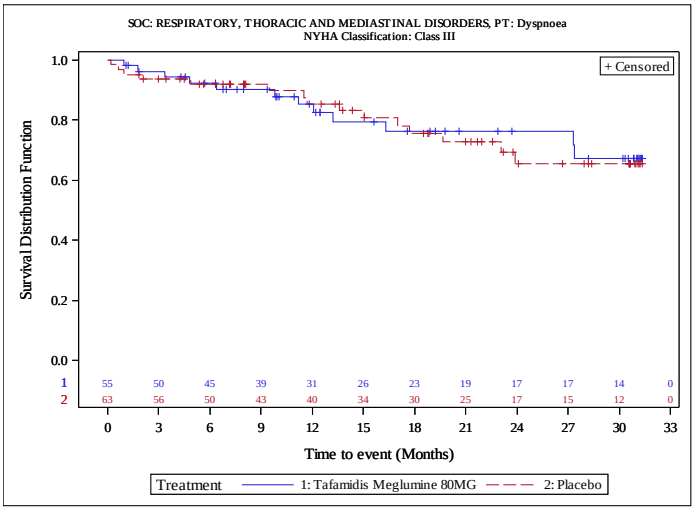



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

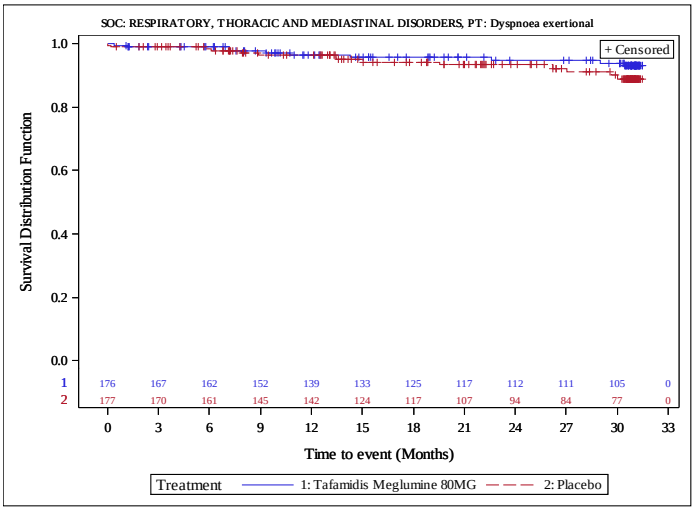



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

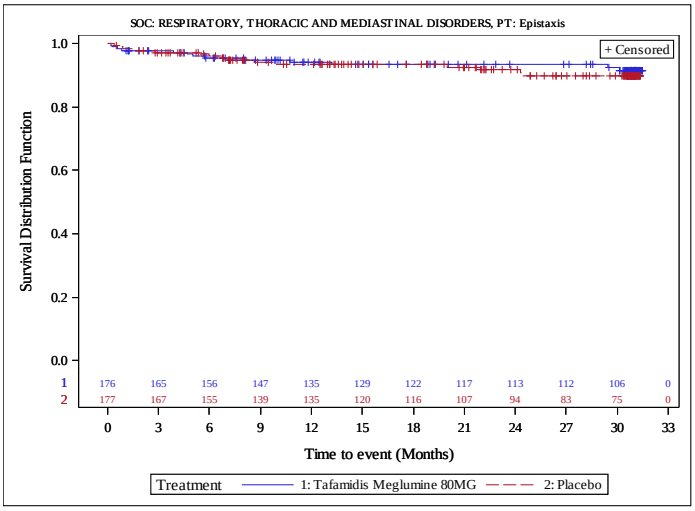



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

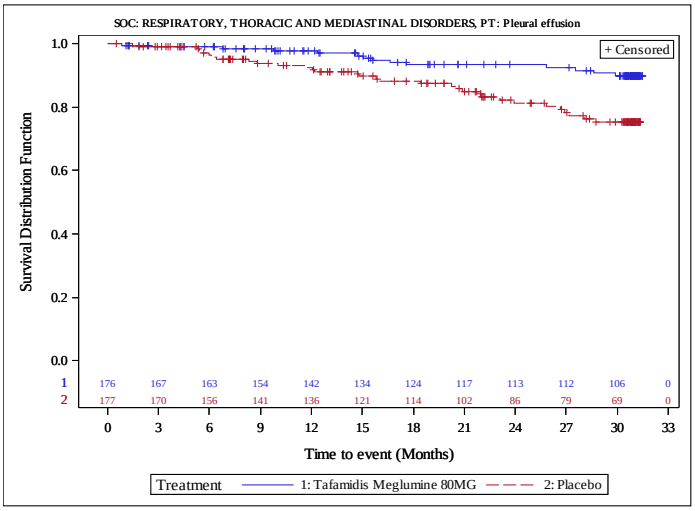



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

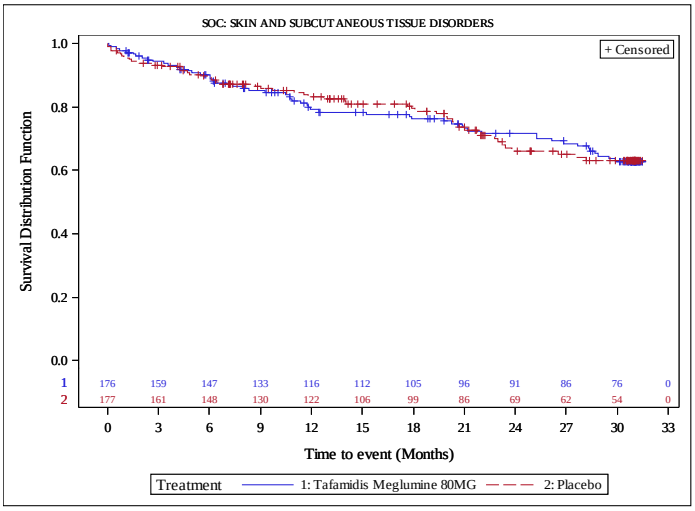



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

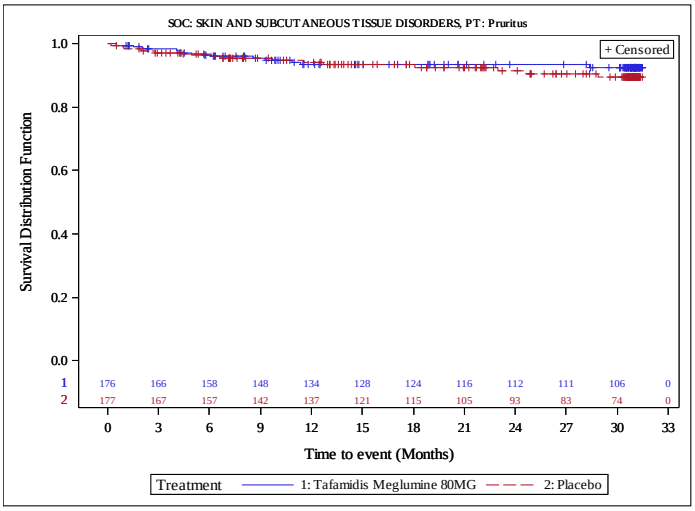



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

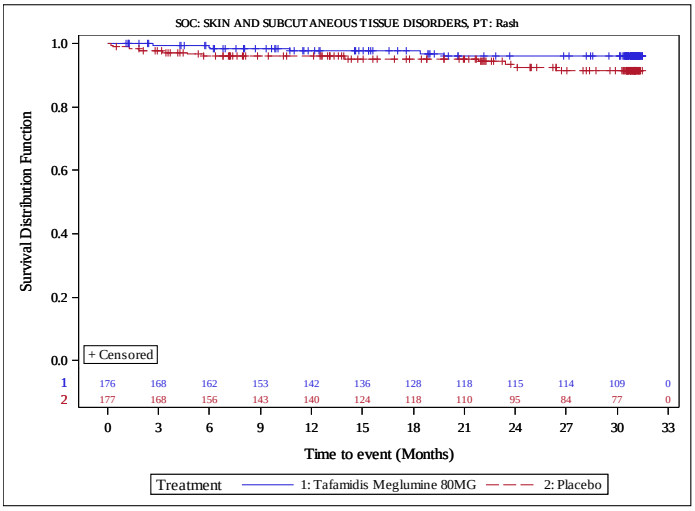



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

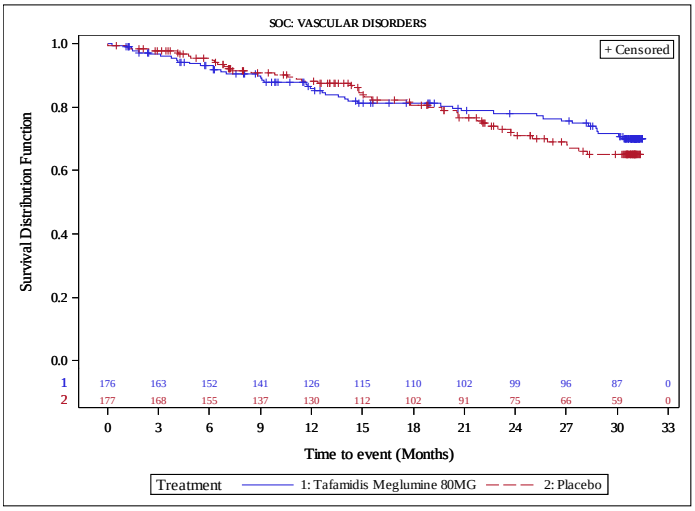



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

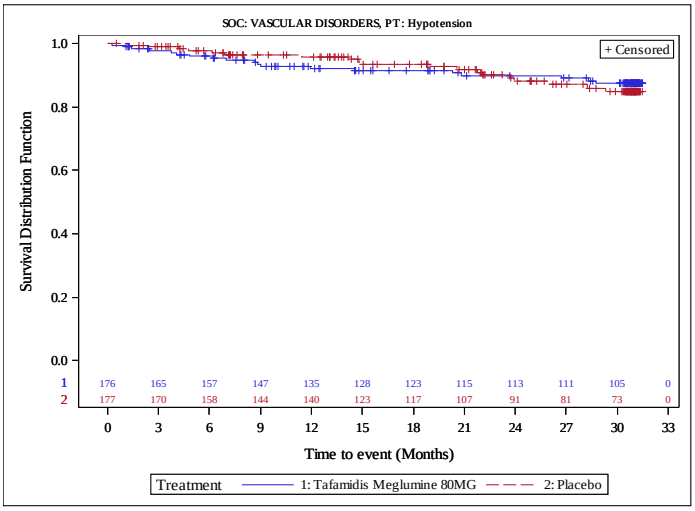



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

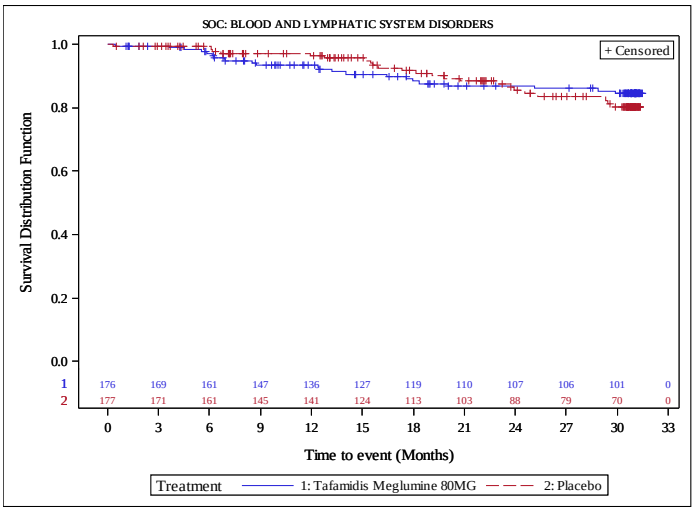



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

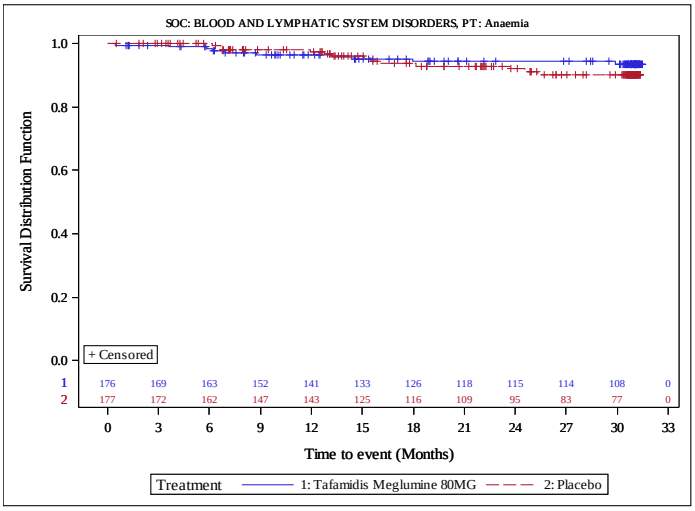
## Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere UE nach SOC und PT

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



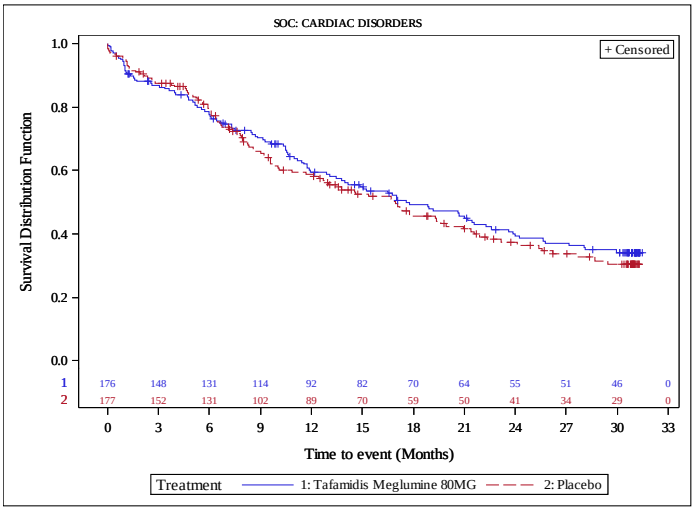

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



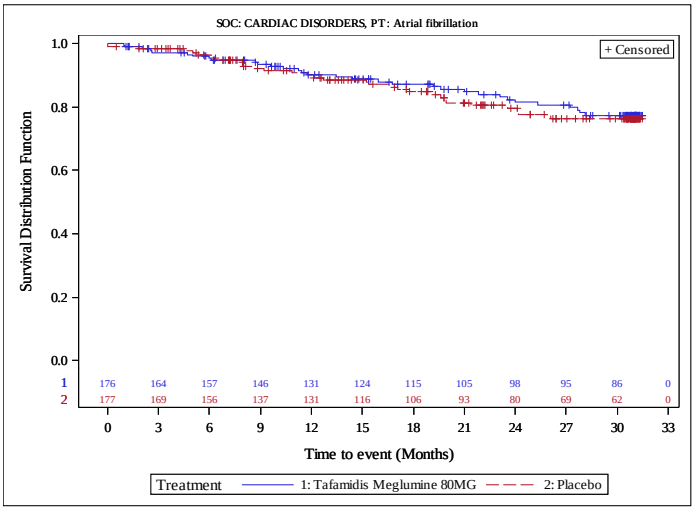

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



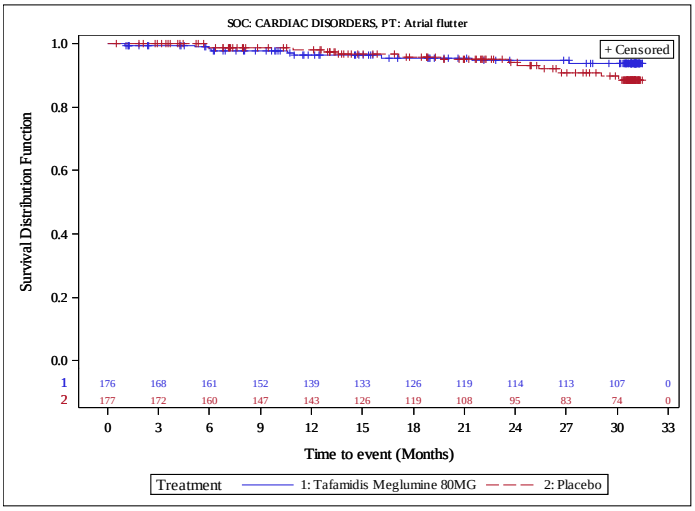

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



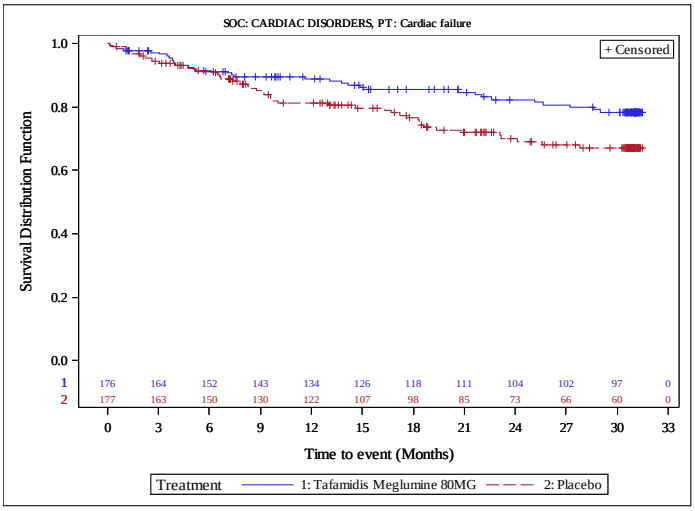

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



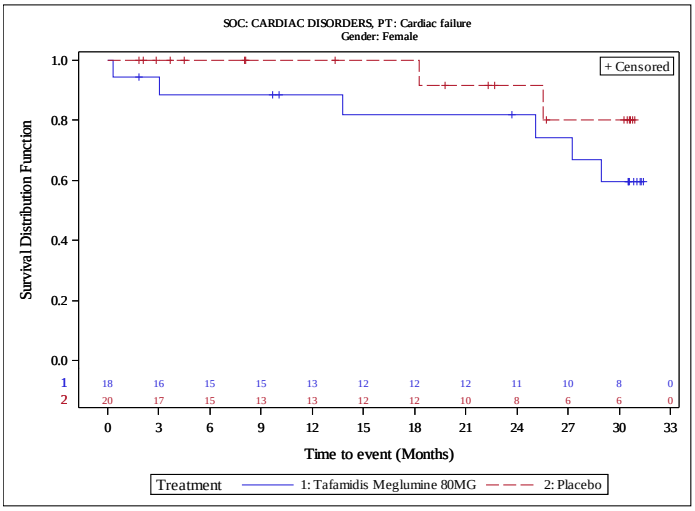

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



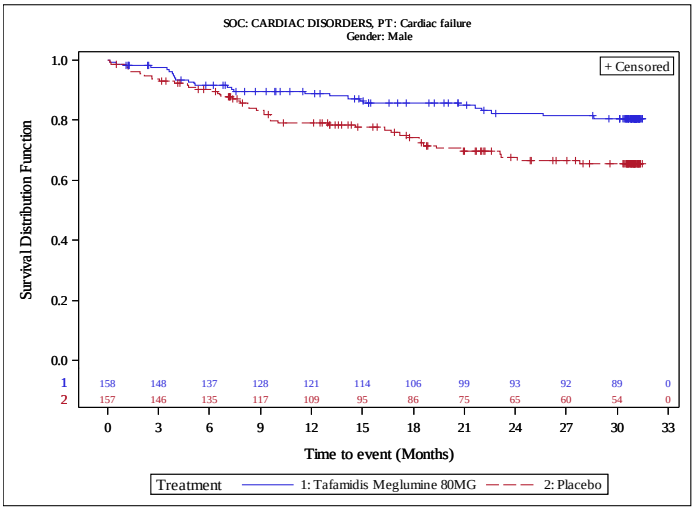

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



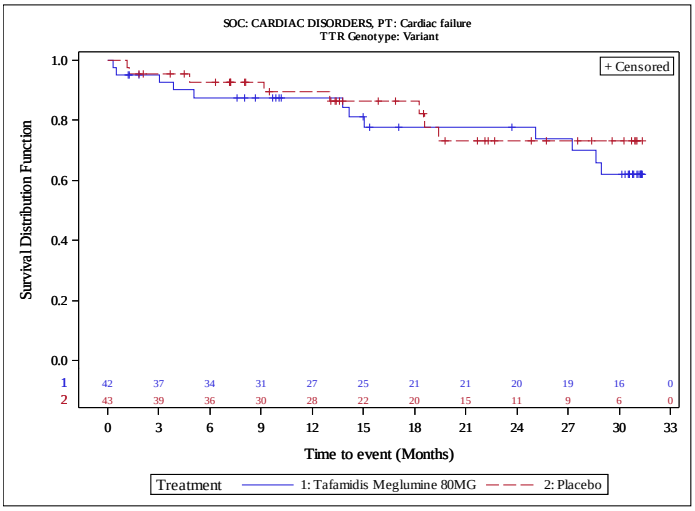

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



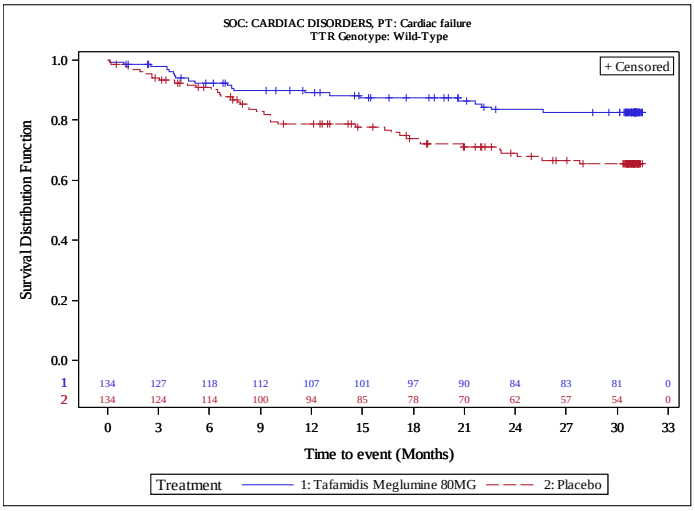

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



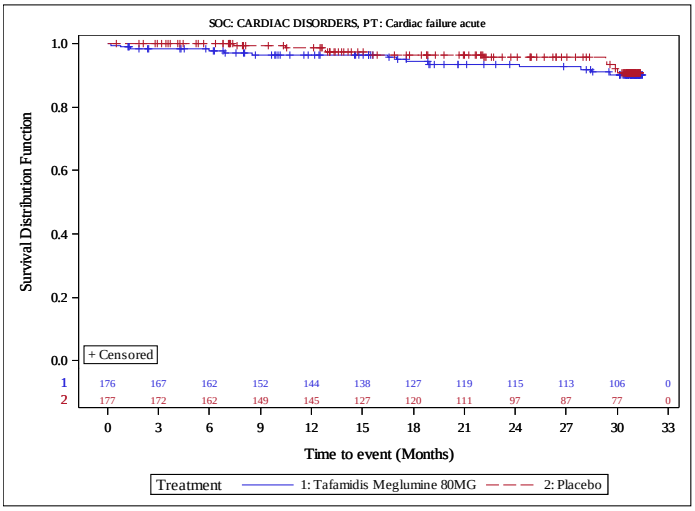

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



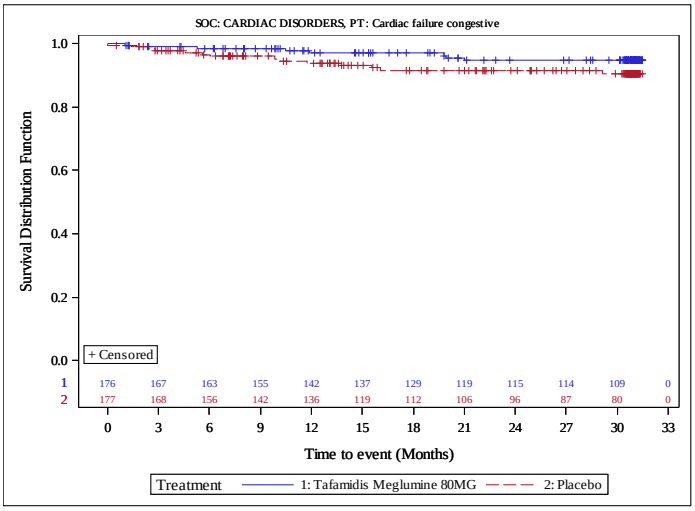

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



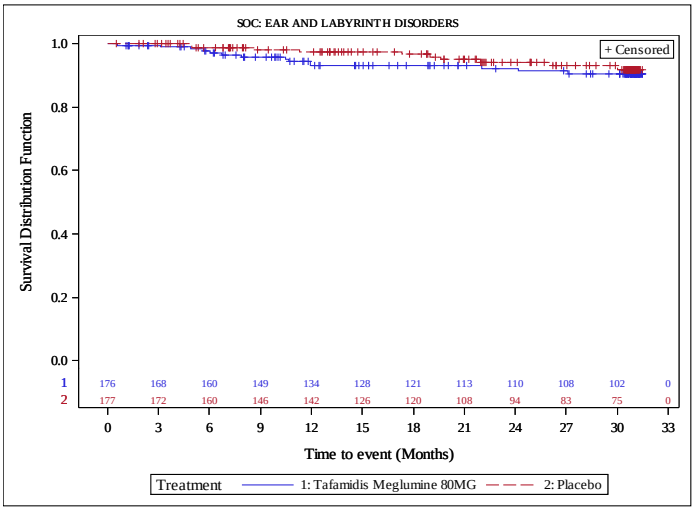

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



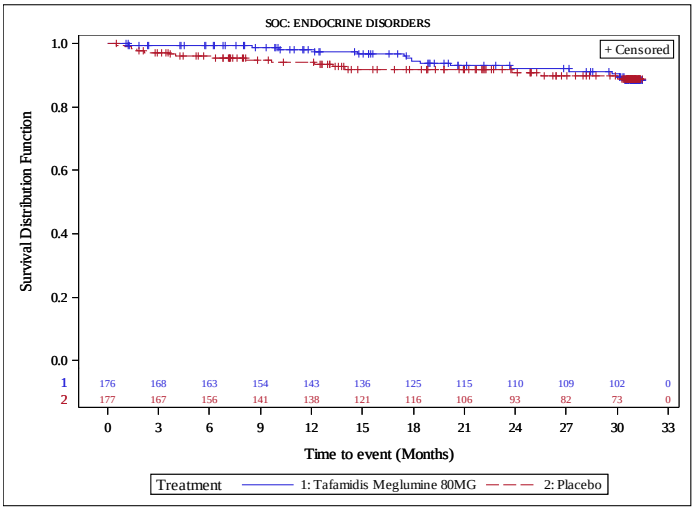

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



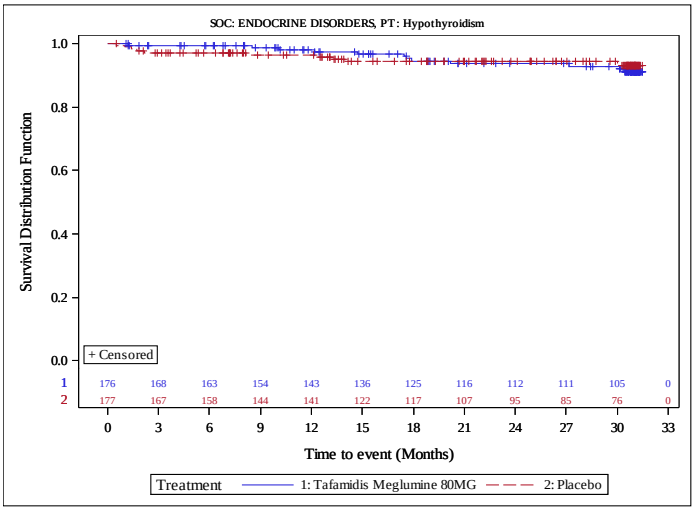

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



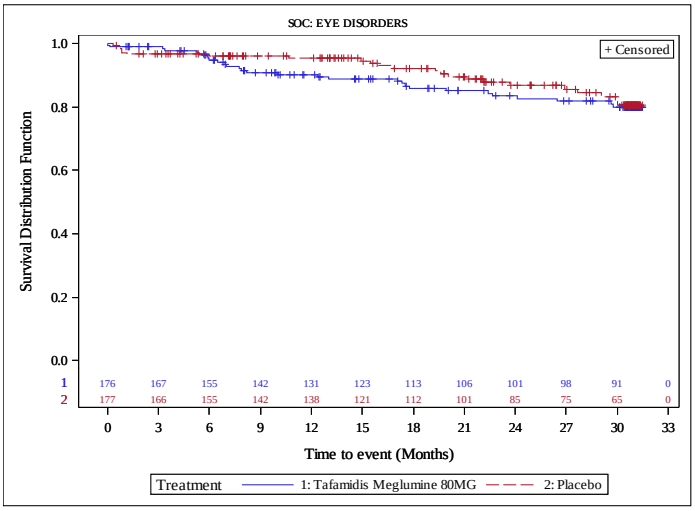

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

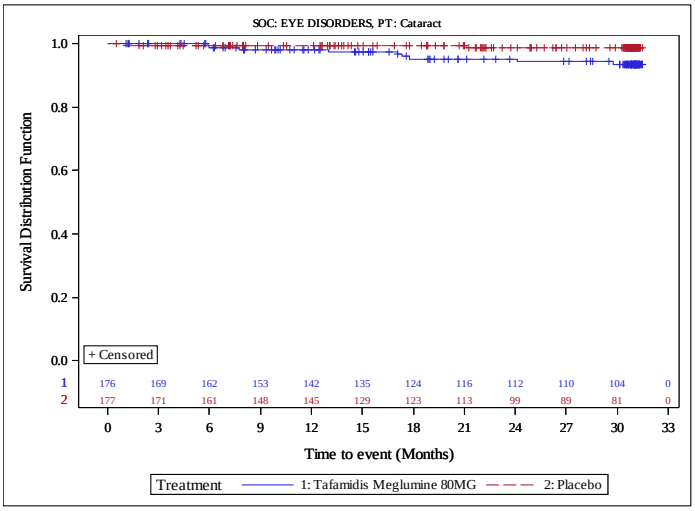
Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

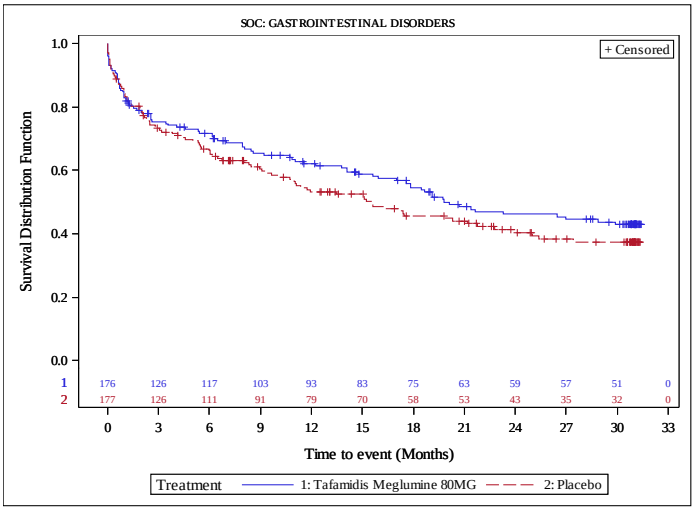



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

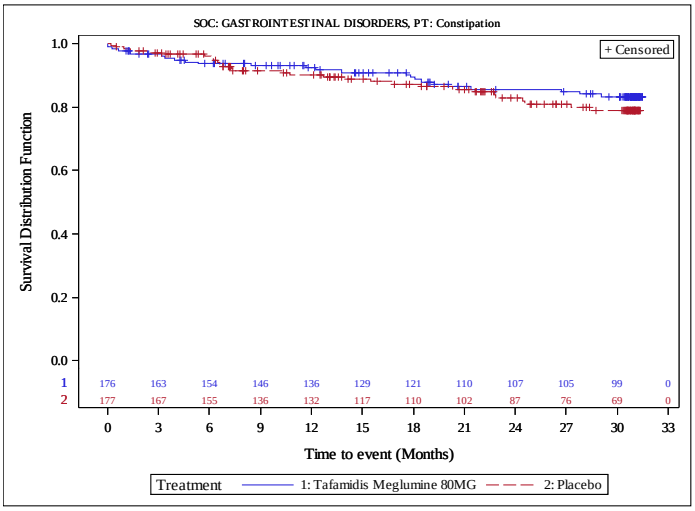
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

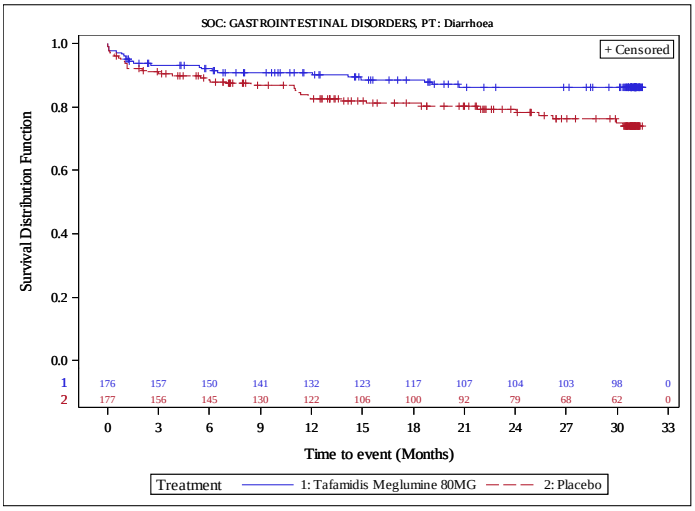
Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

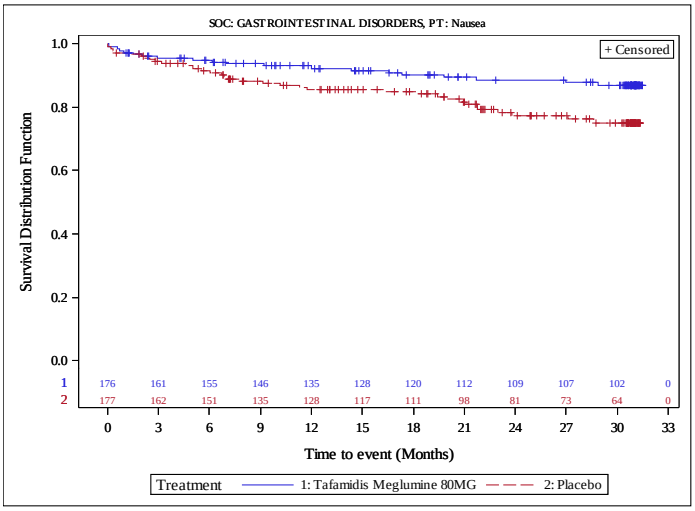
Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

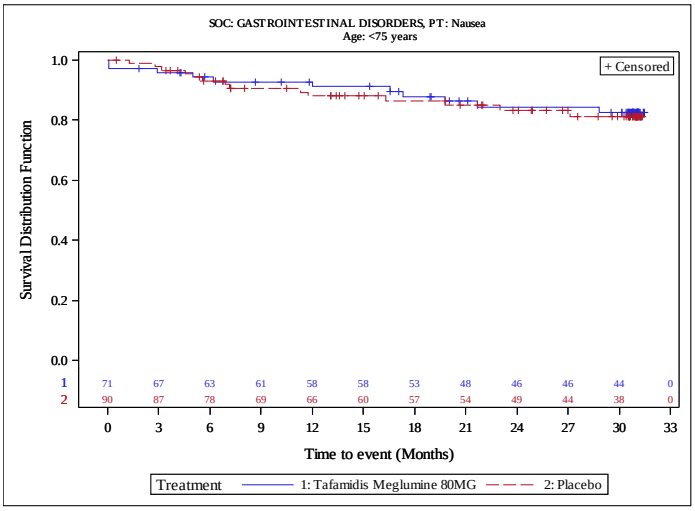



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

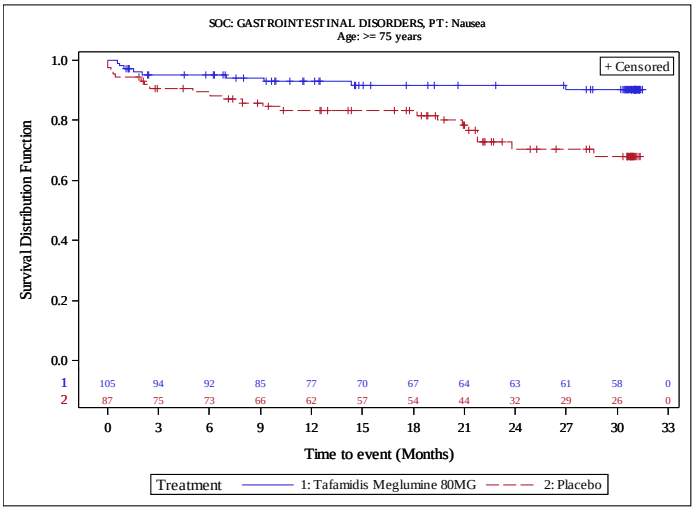



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

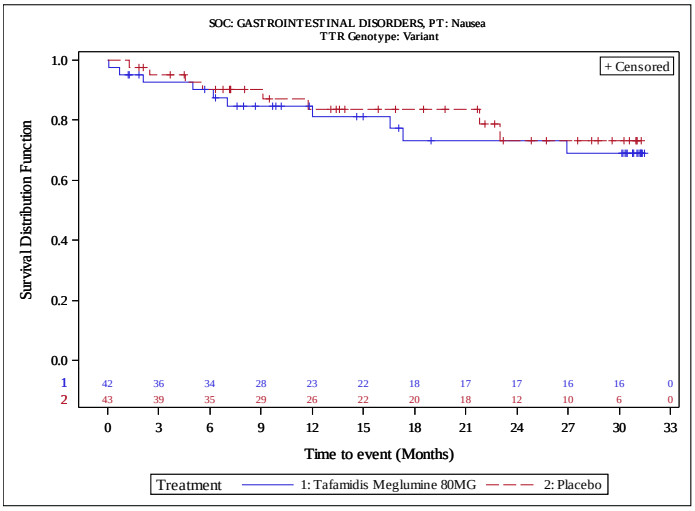



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

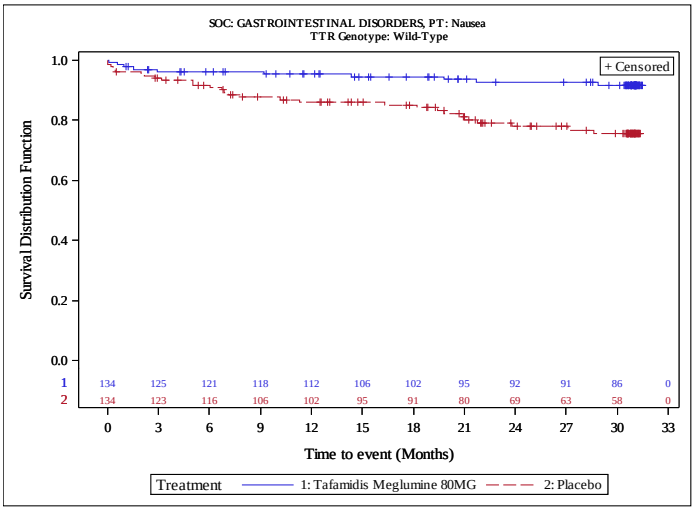



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

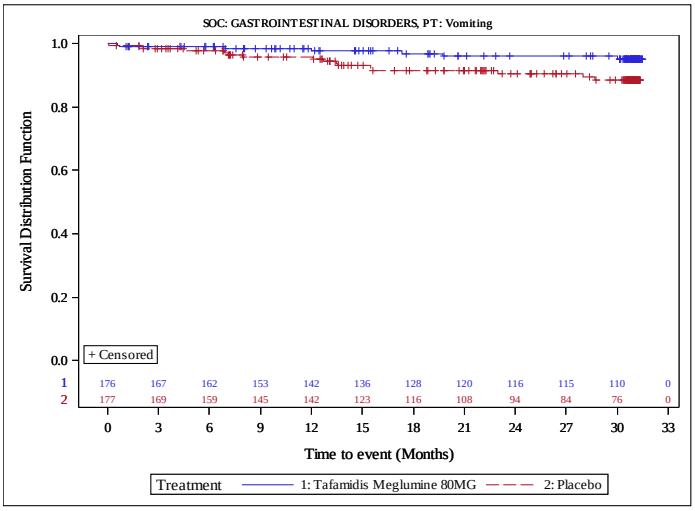



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

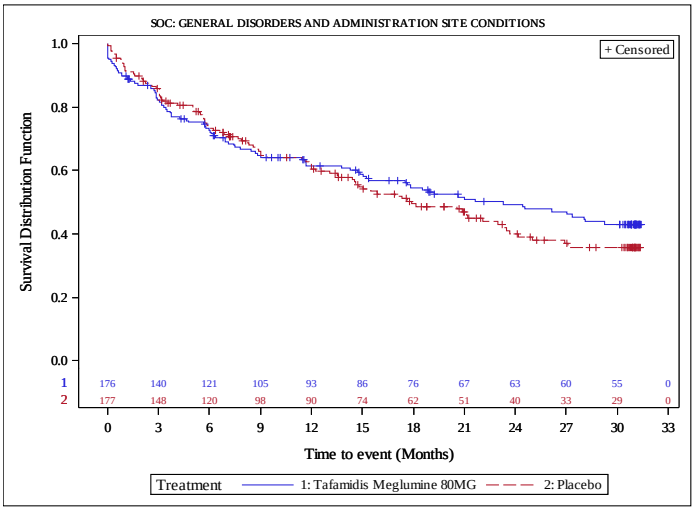
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

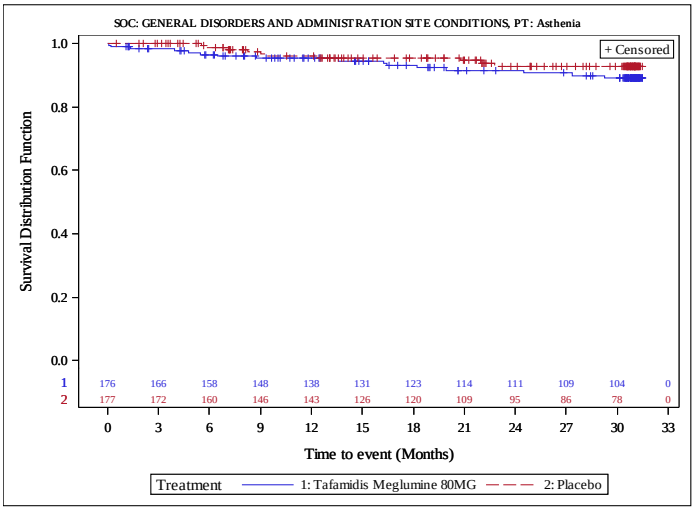
Run Date: 21JAN2020

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



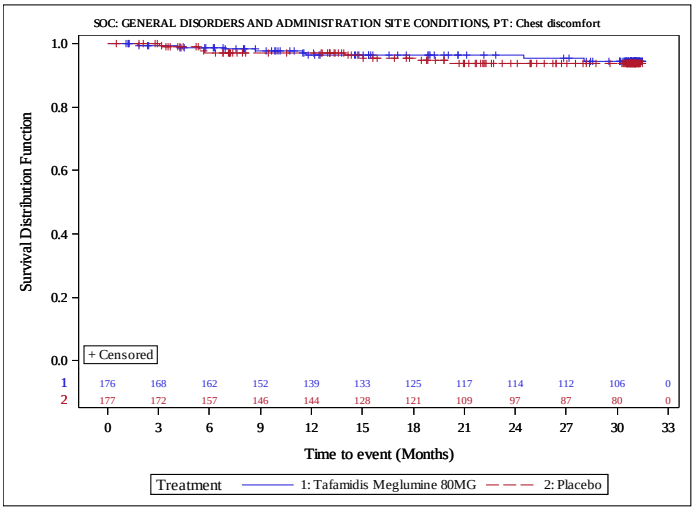

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



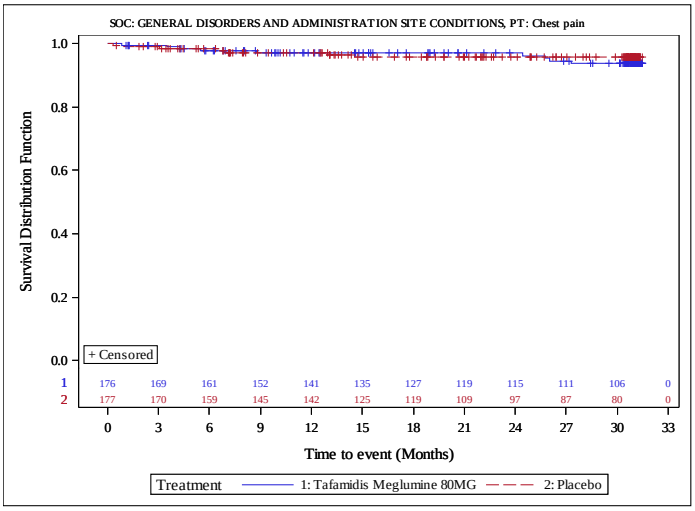

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



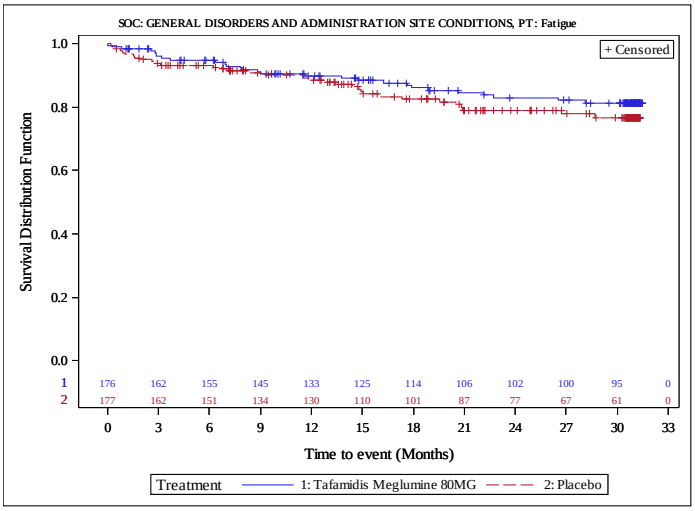

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



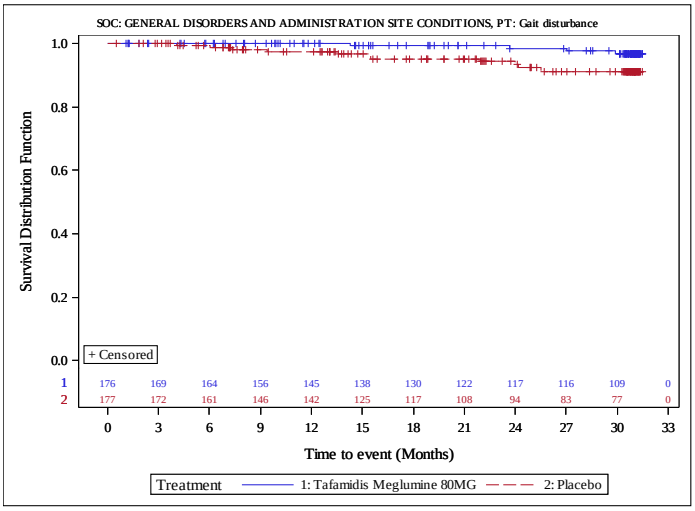

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



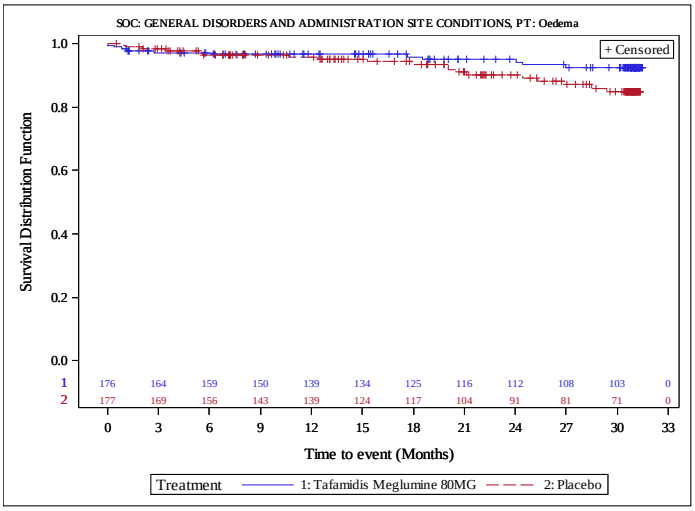

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



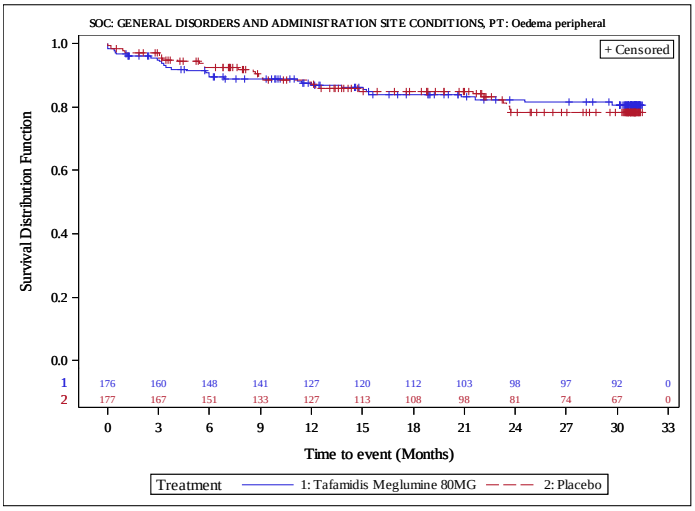

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



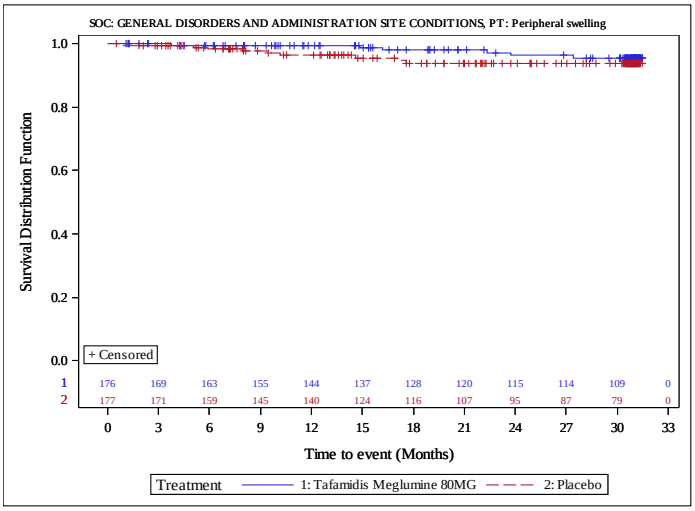

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



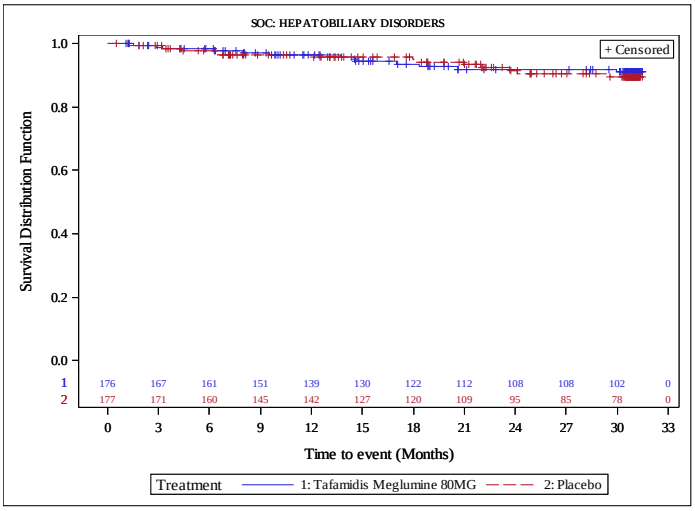

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

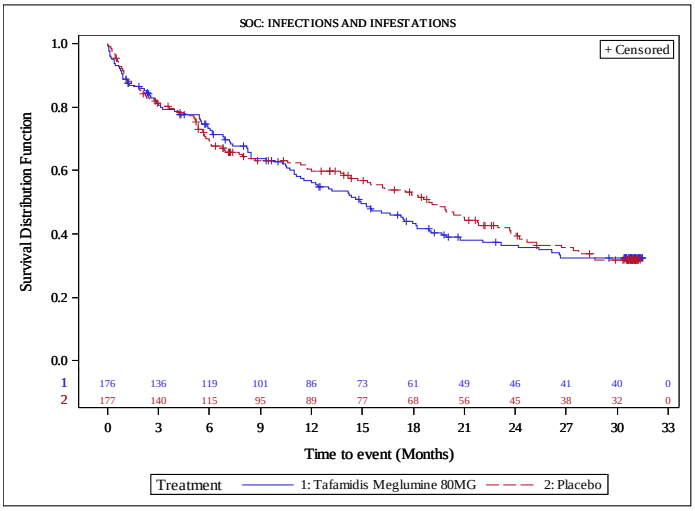
Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

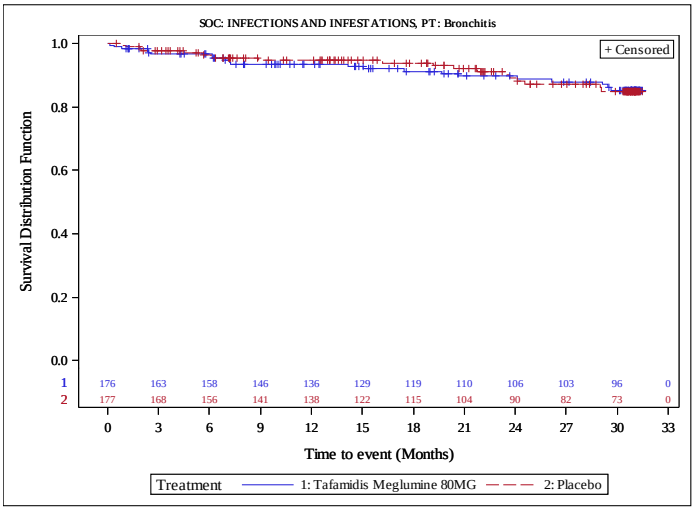



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

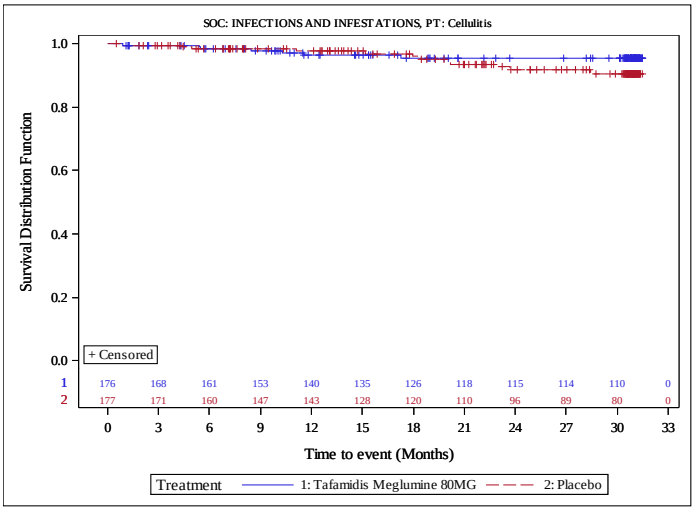
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

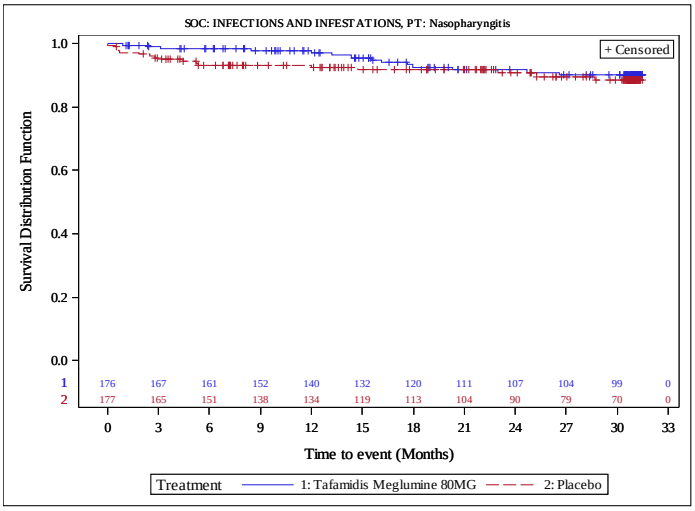
Run Date: 21JAN2020

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



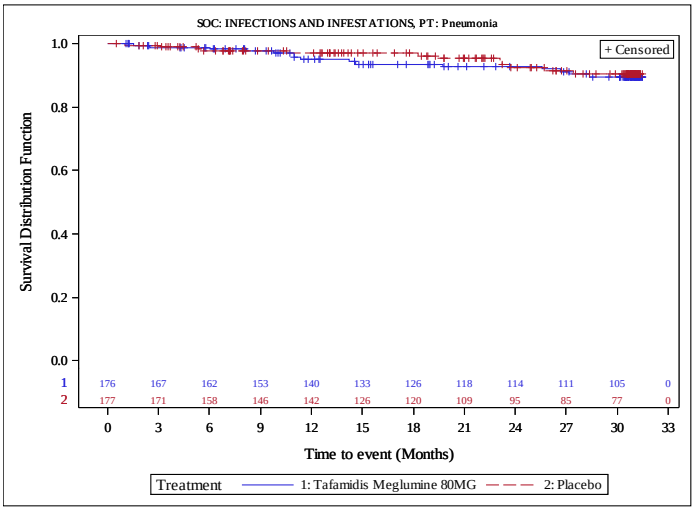

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



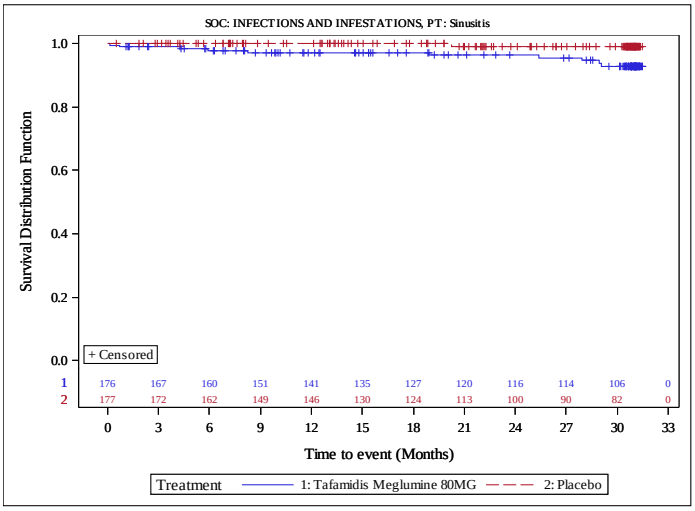

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



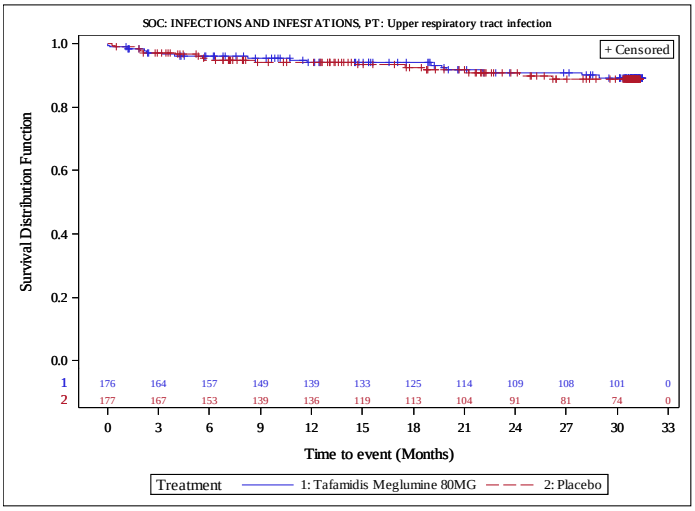

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



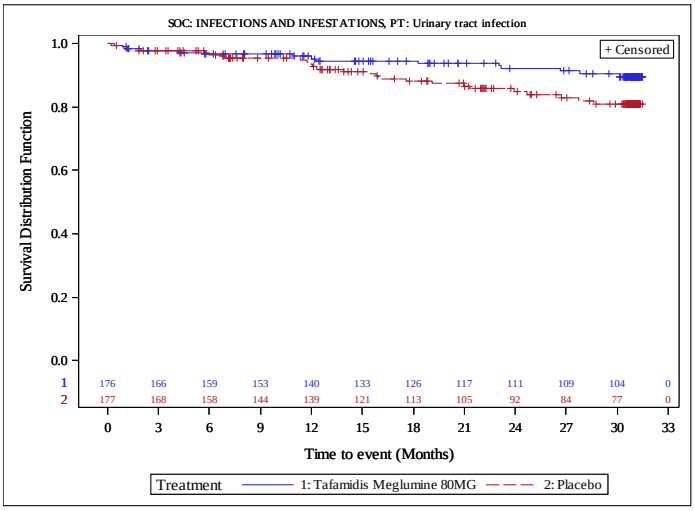

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



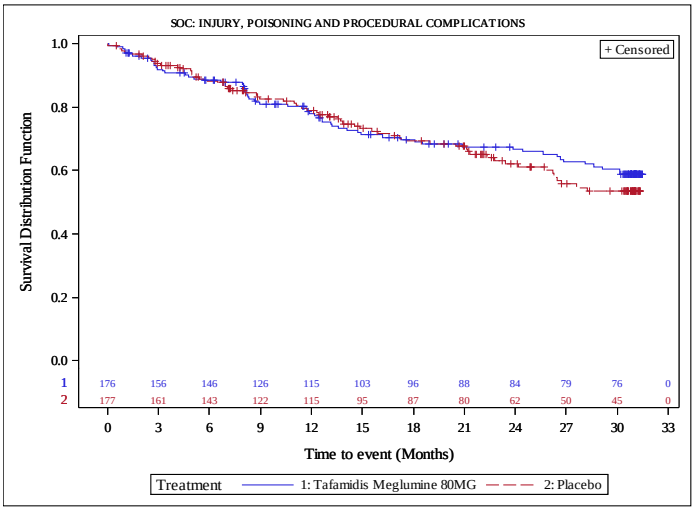

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



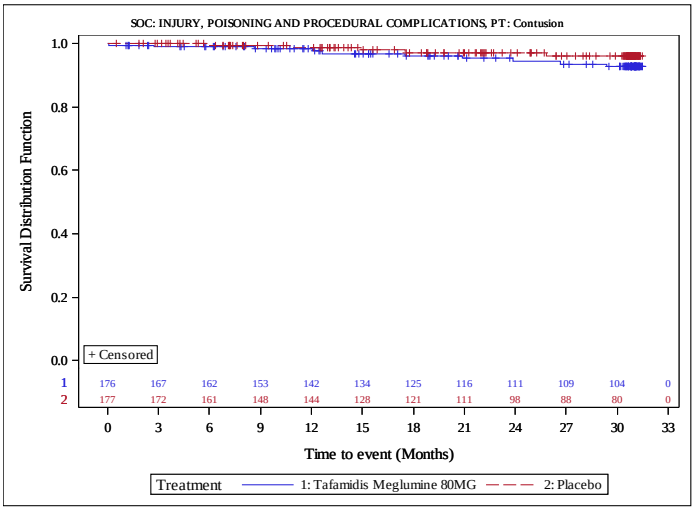

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



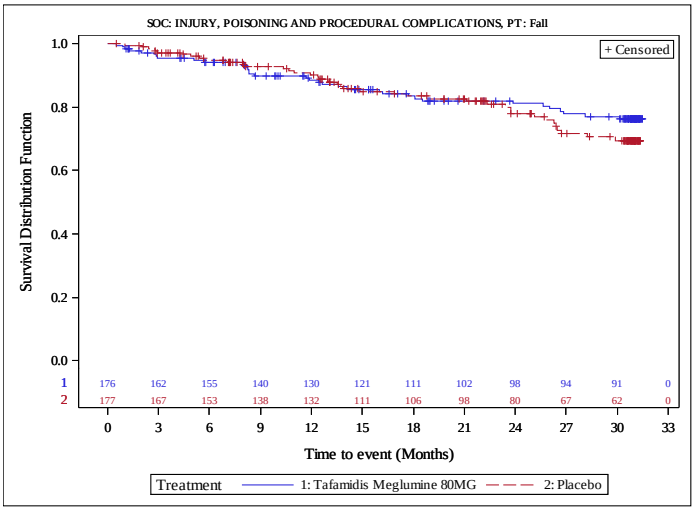

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



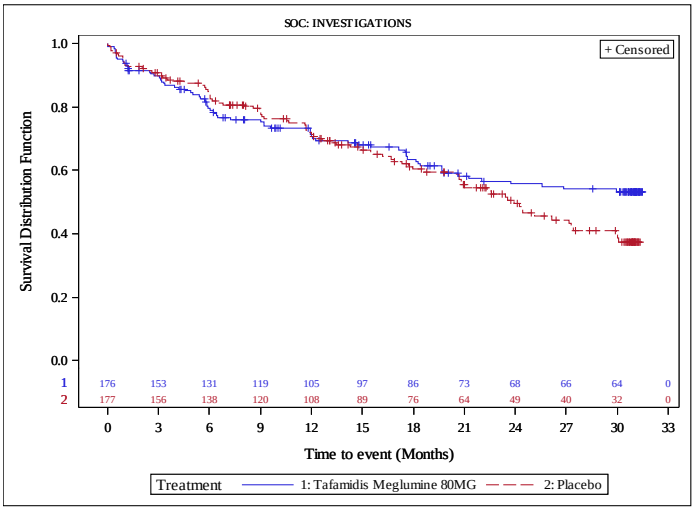

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



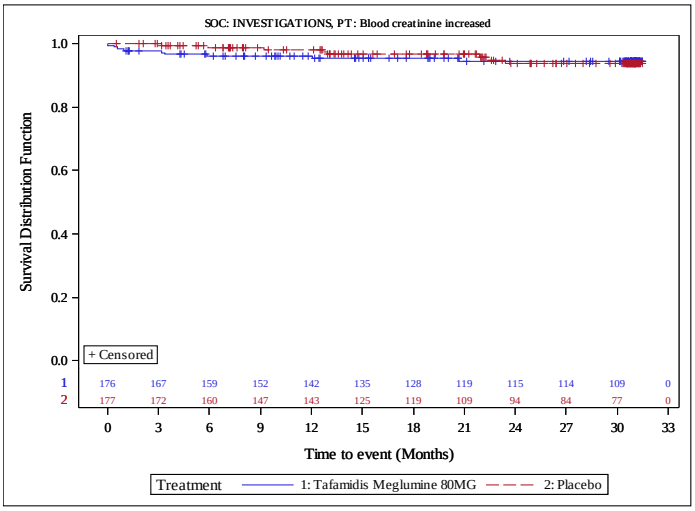

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



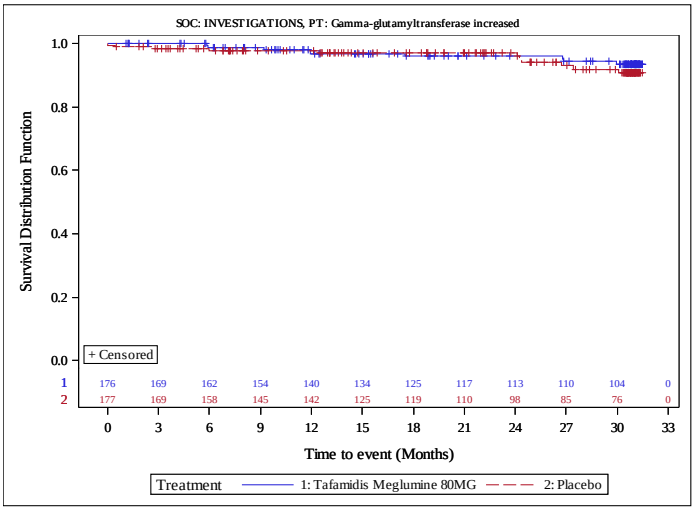

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



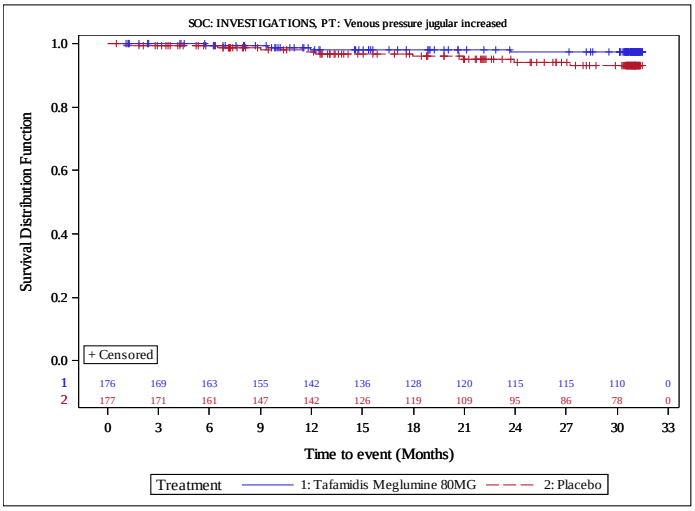

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



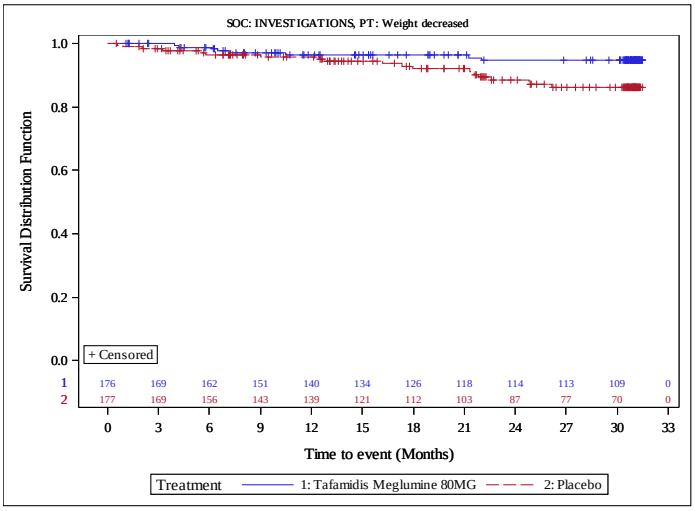

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



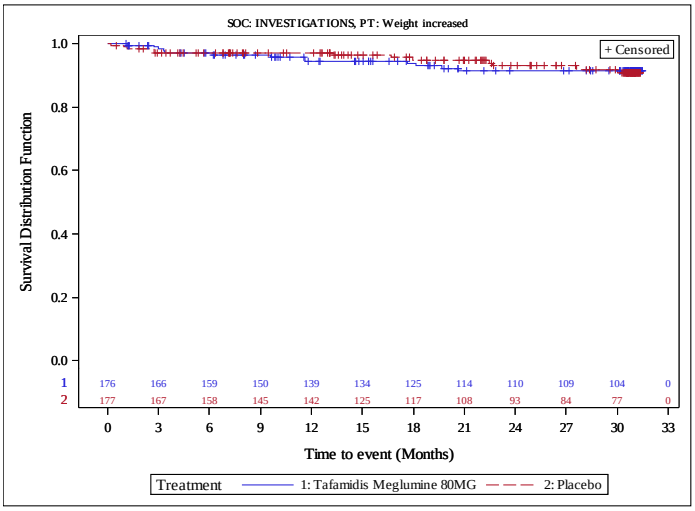

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



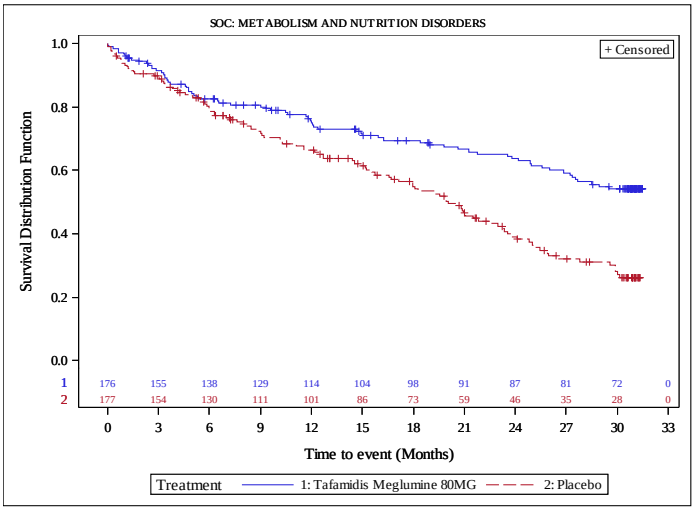

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



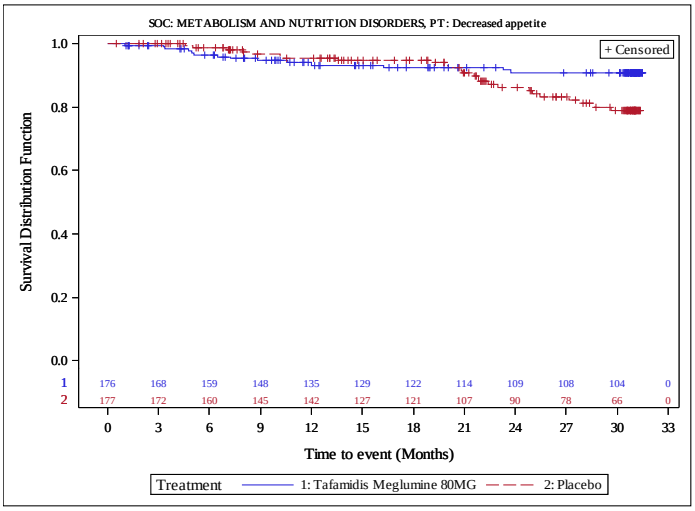

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



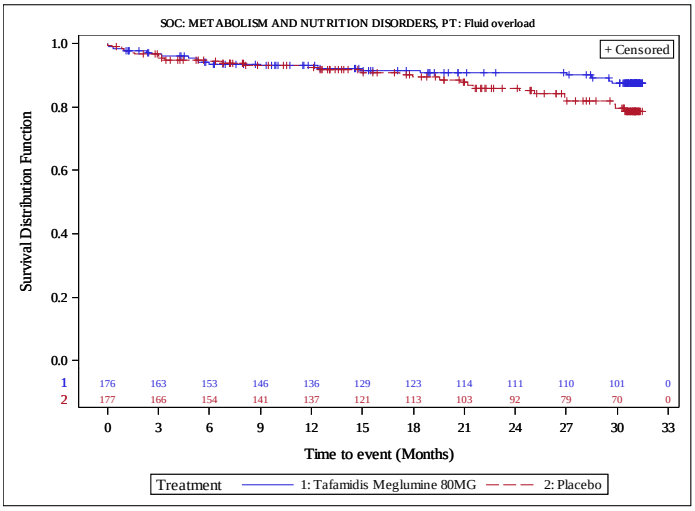

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



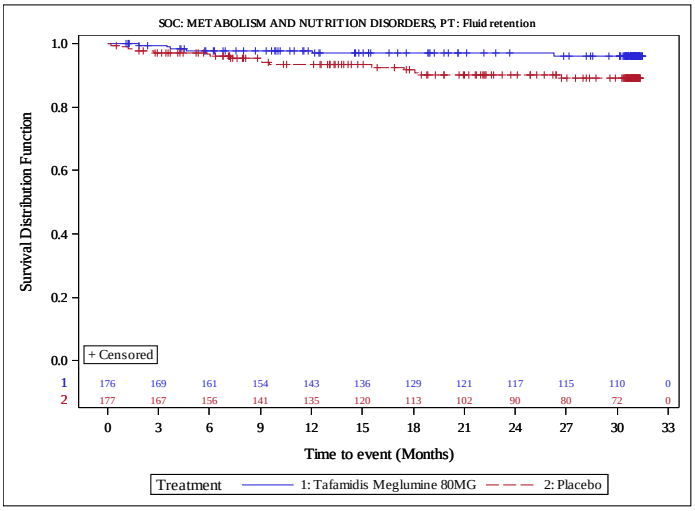

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



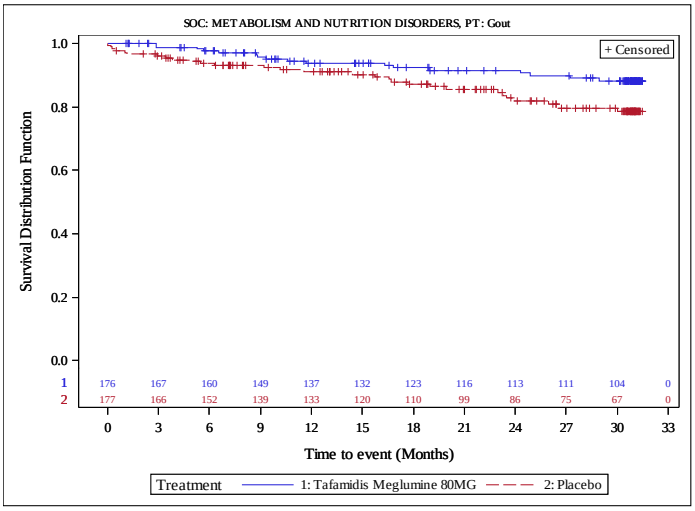

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



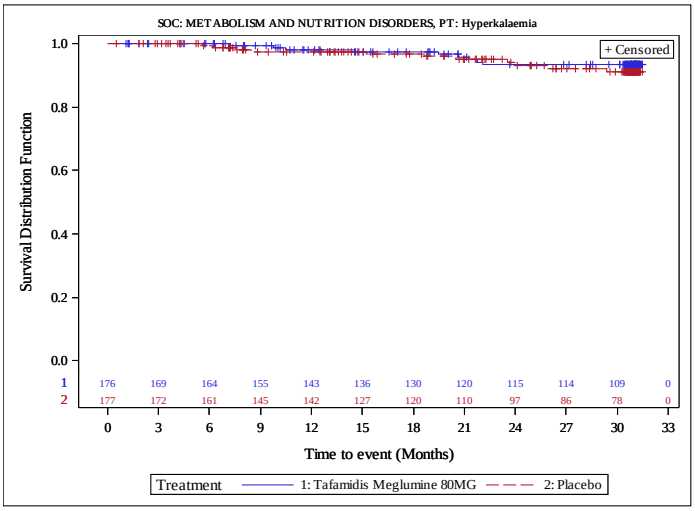

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



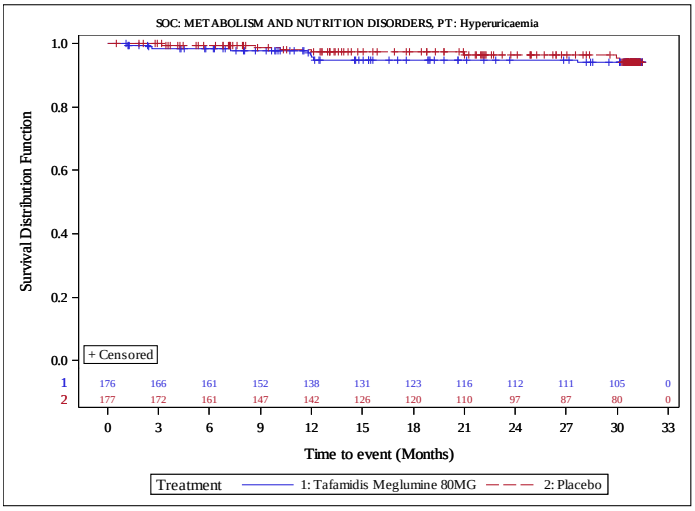

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



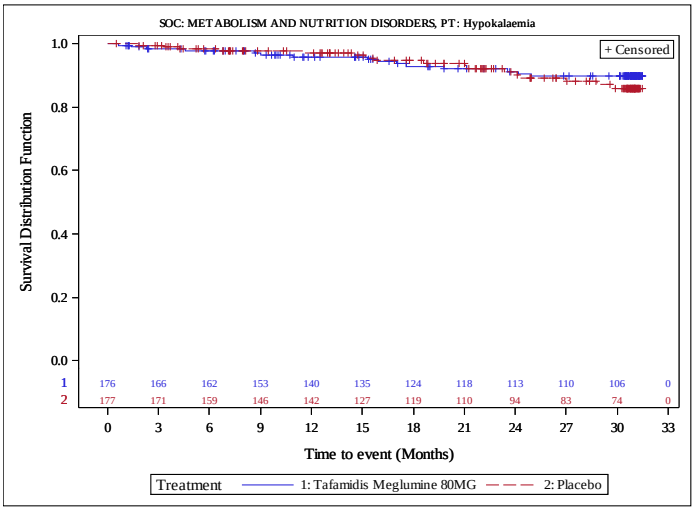

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



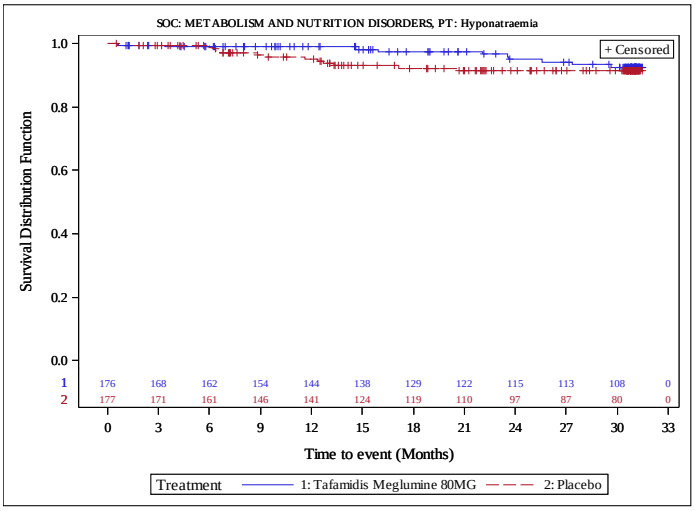

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

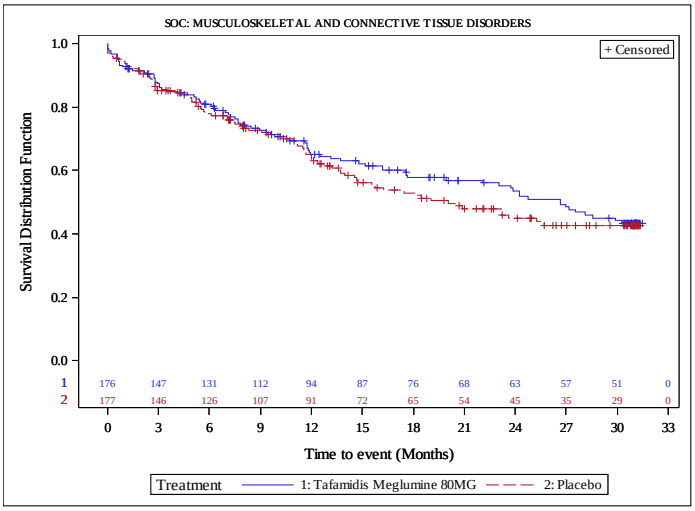
Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

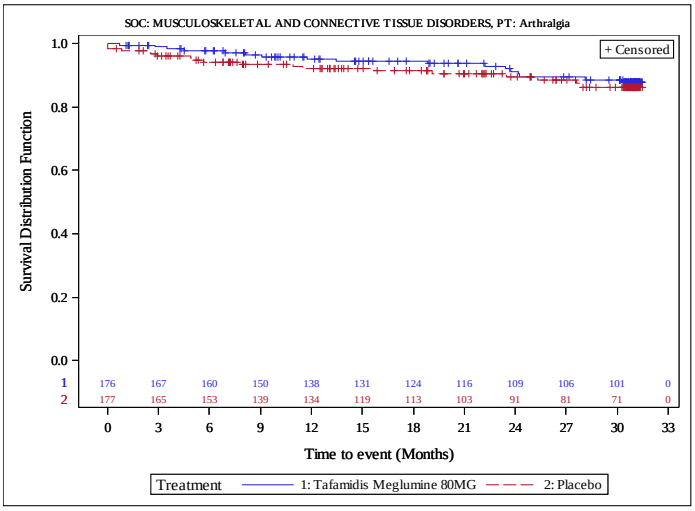



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

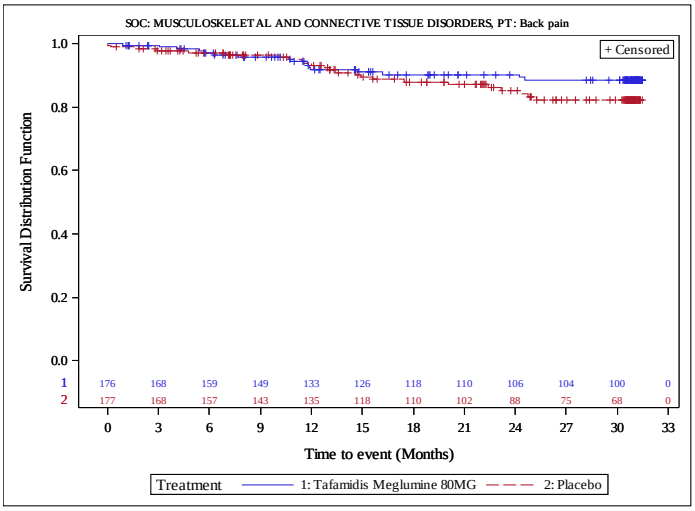
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

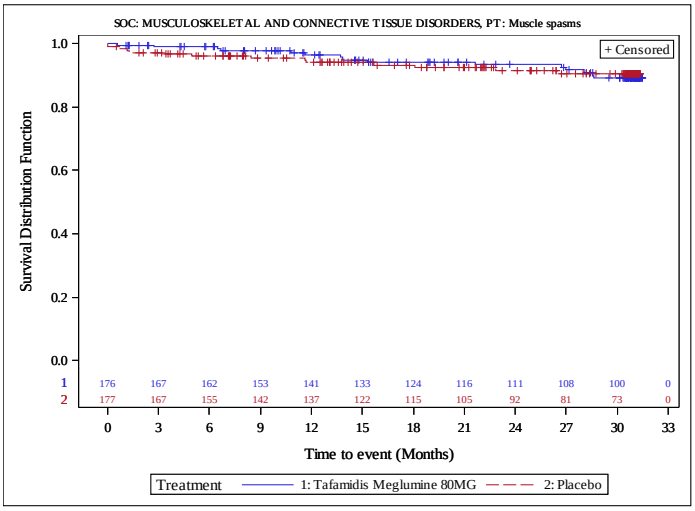
Run Date: 21JAN2020

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



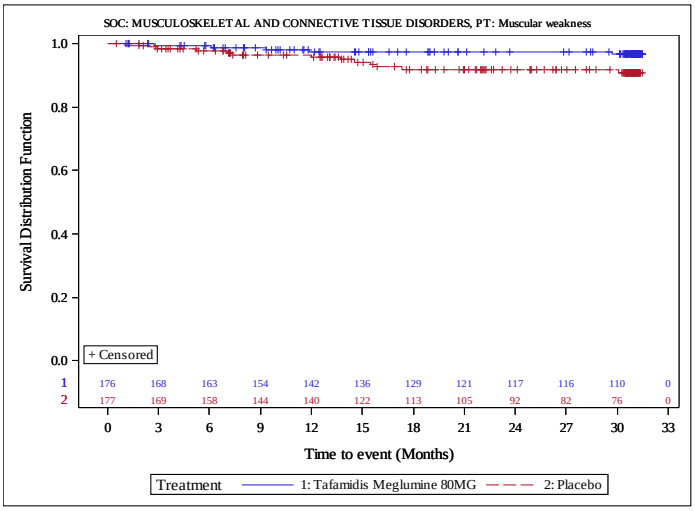

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



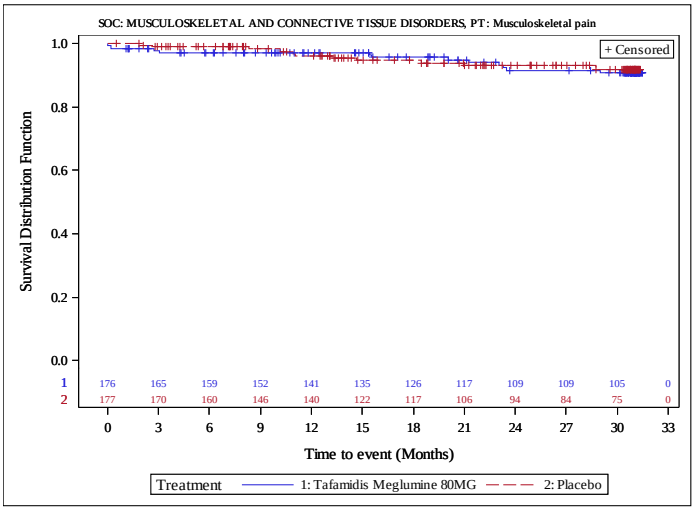

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



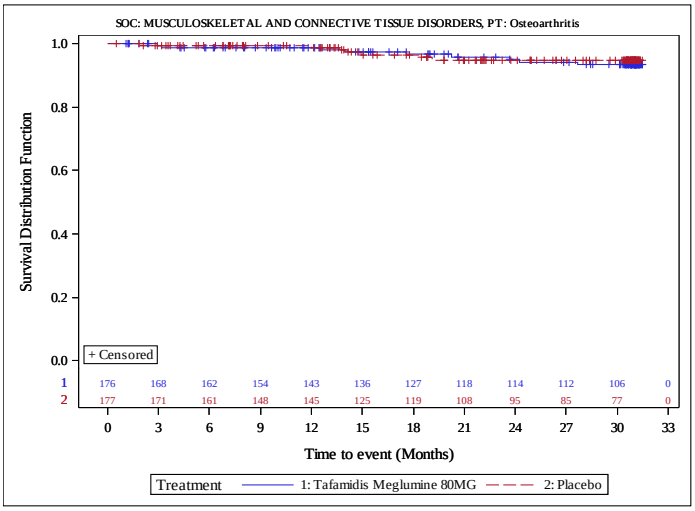

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



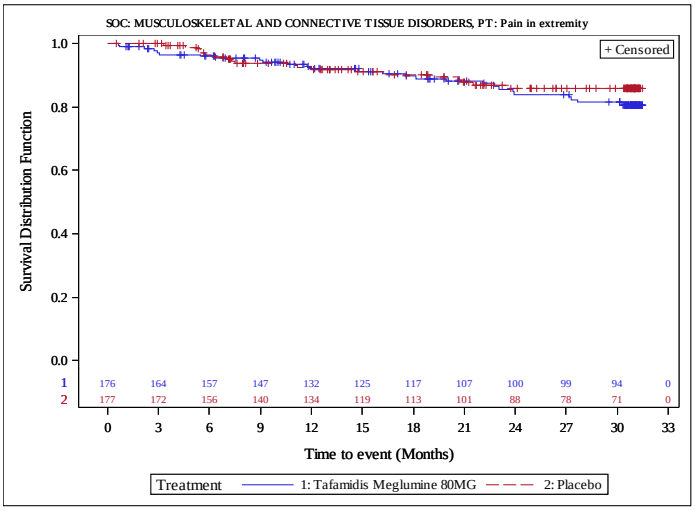

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



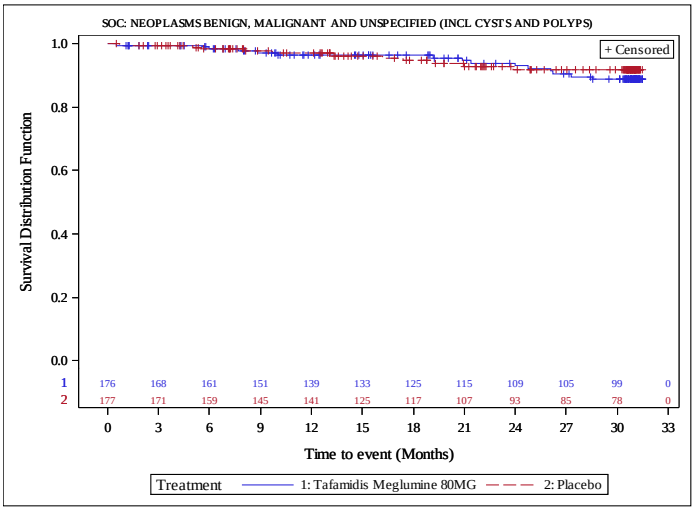

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



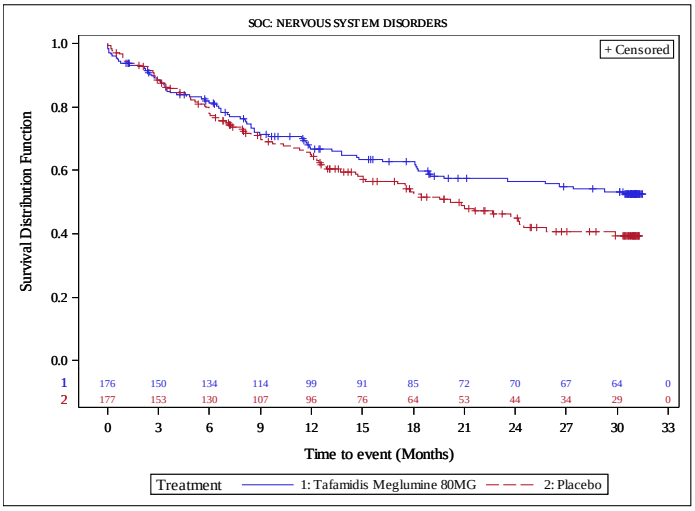

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



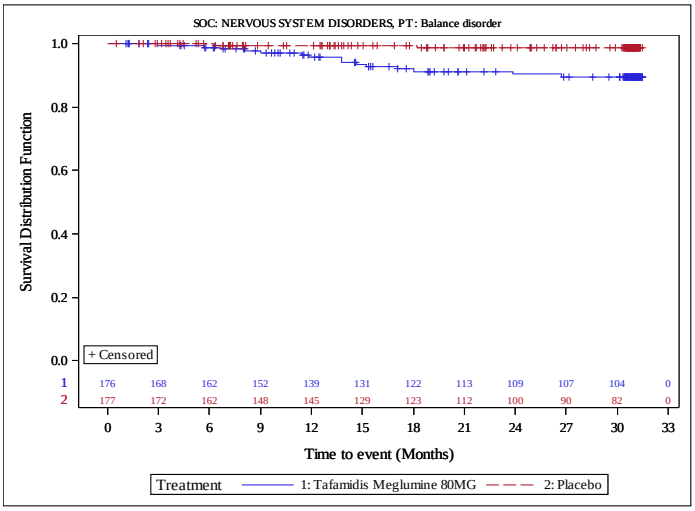

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



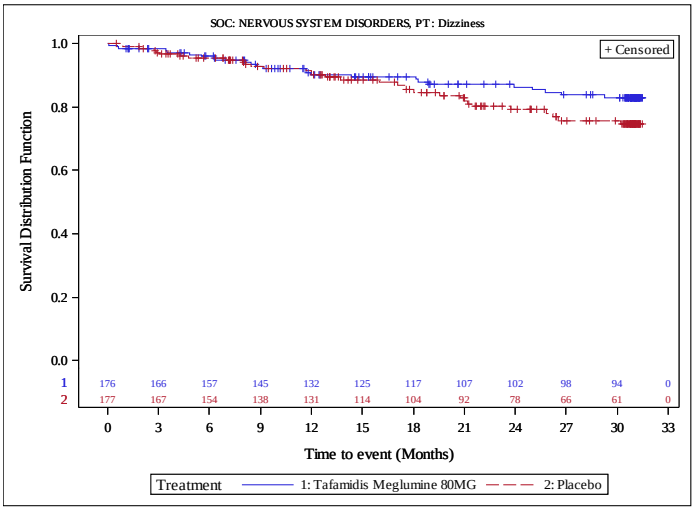

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



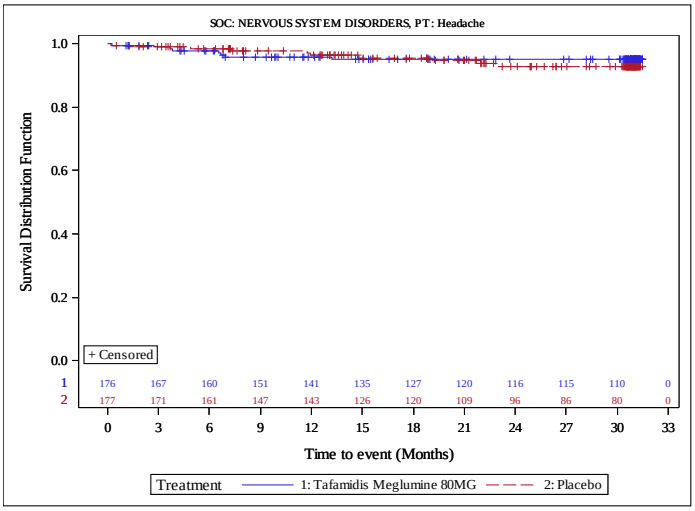

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



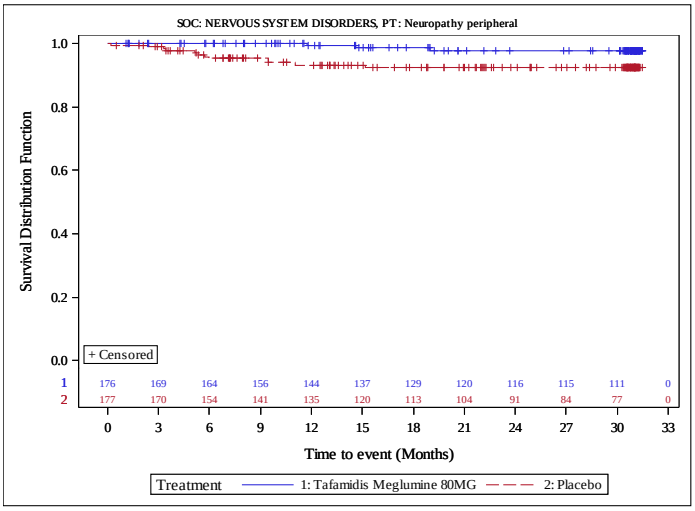

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



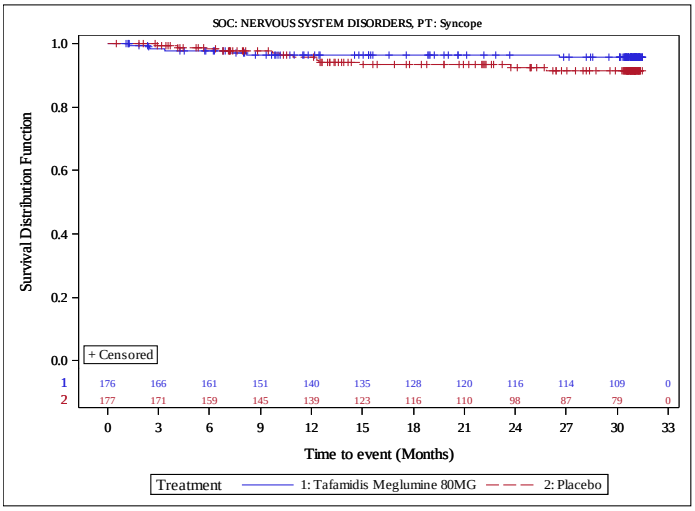

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



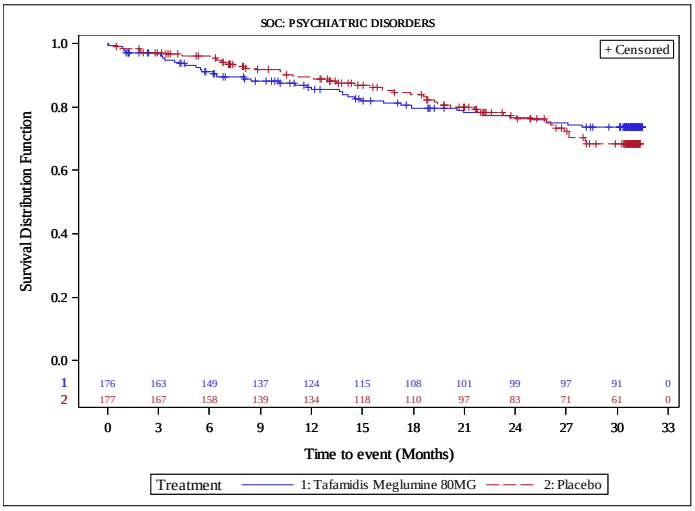

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



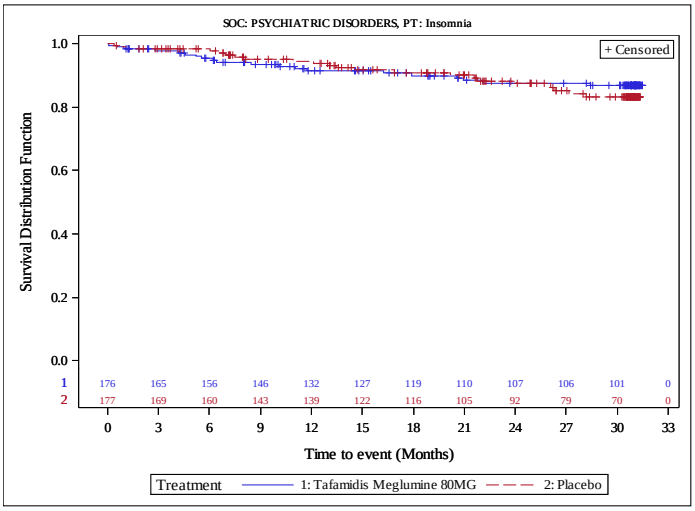

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



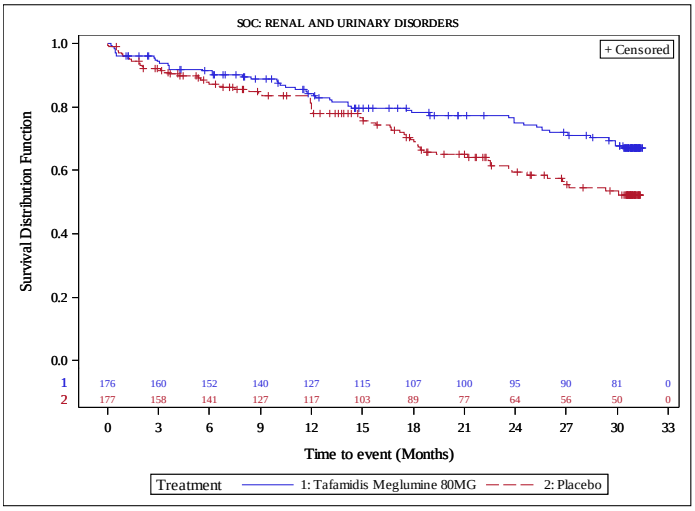

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



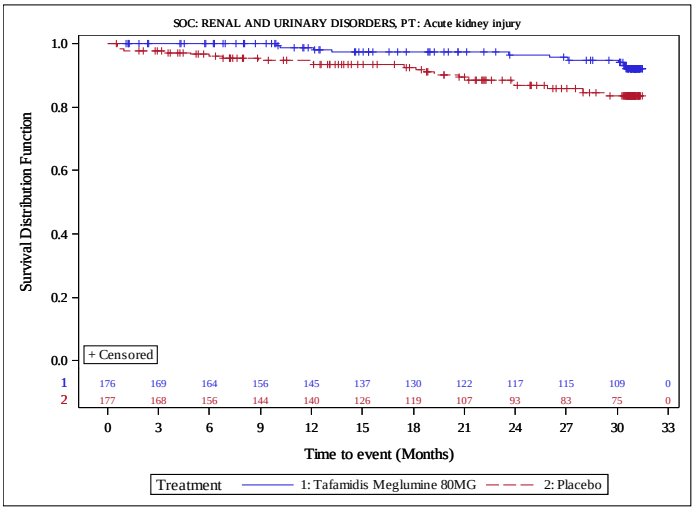

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



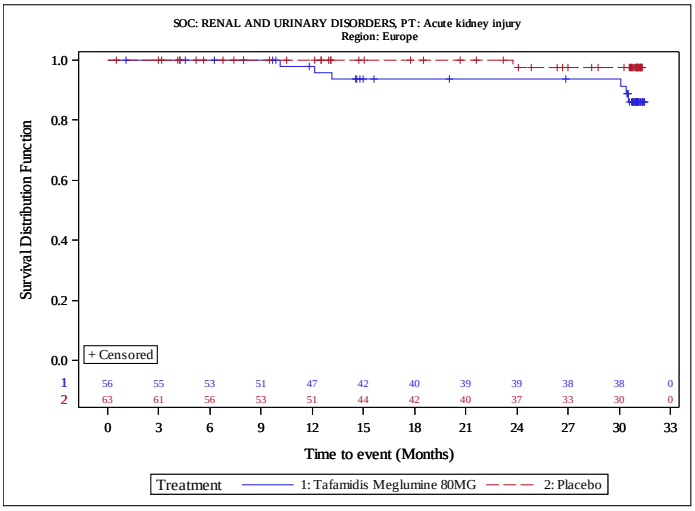

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



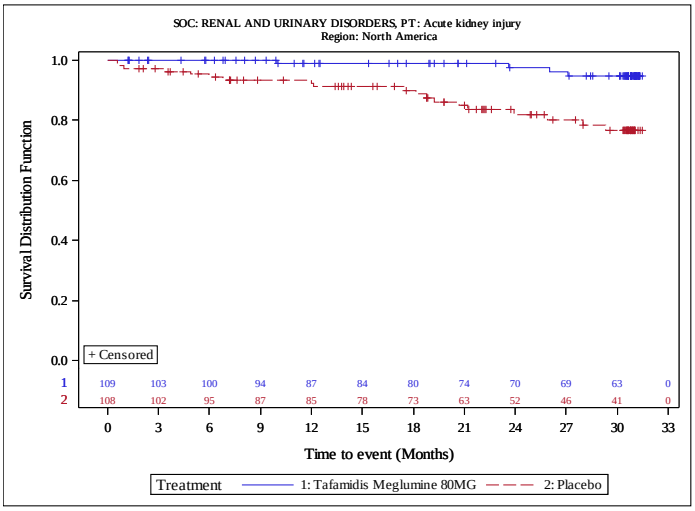

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



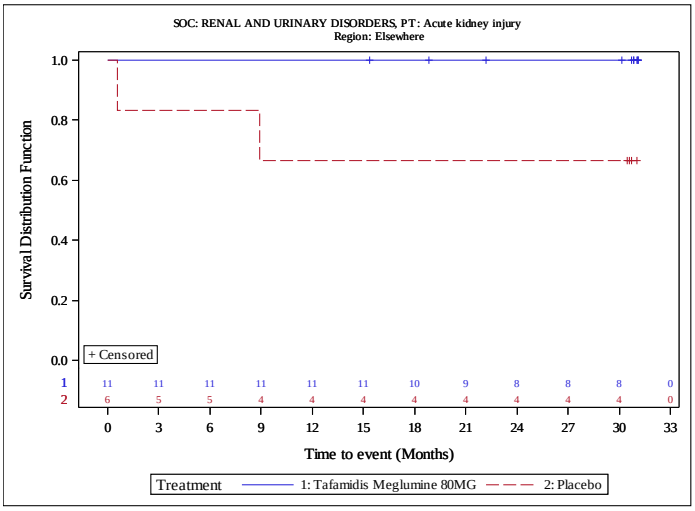

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



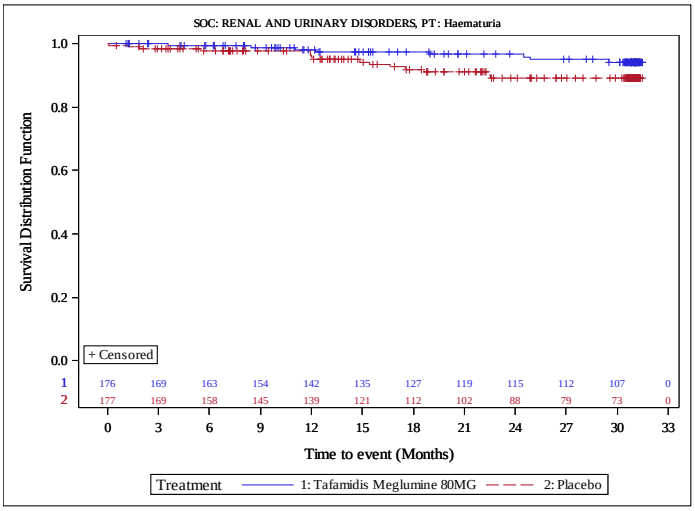

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



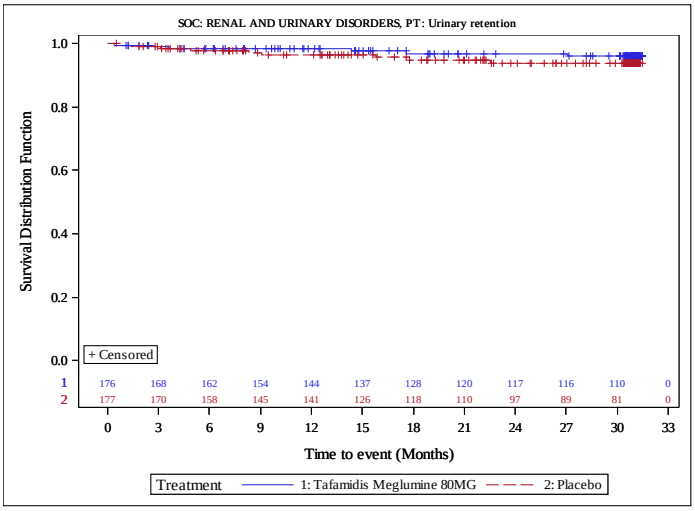

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

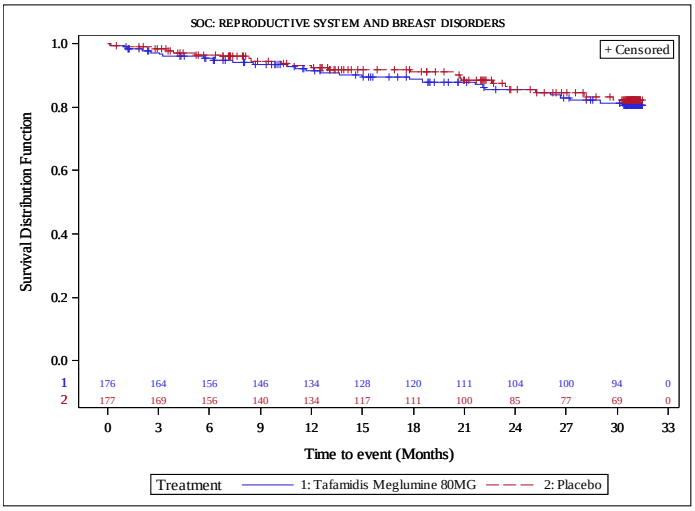
Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

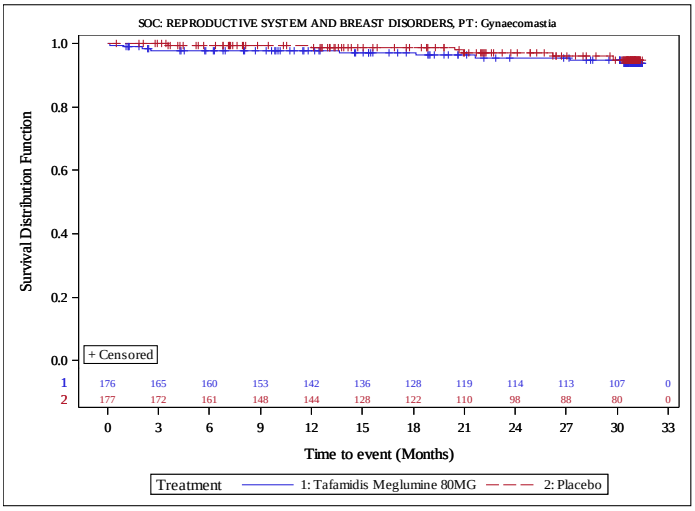



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

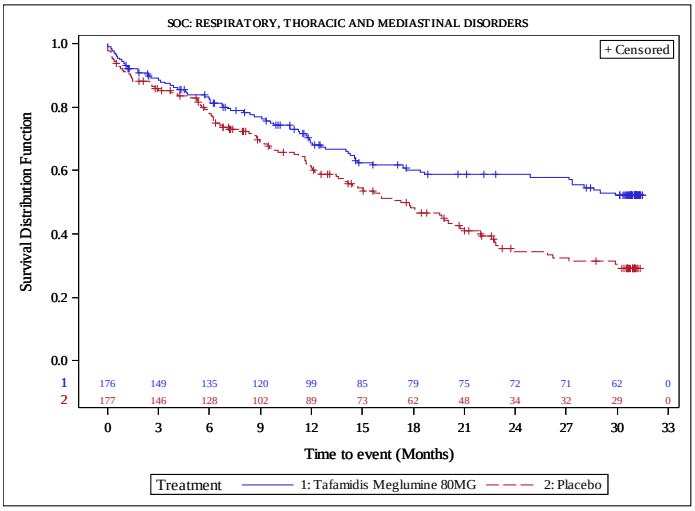
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

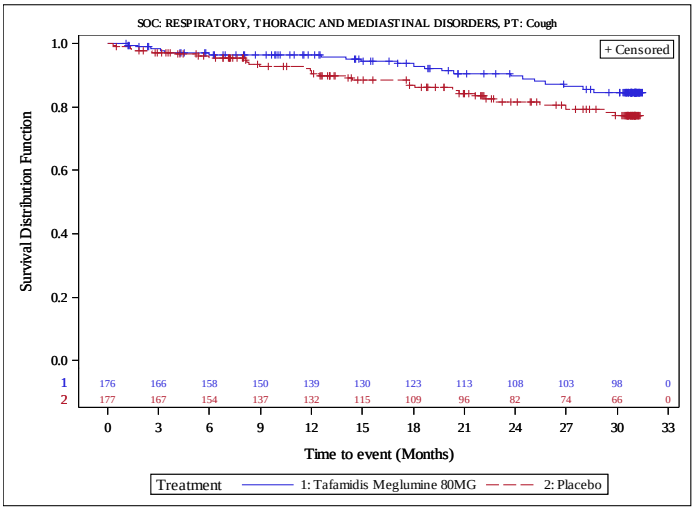
Run Date: 21JAN2020

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



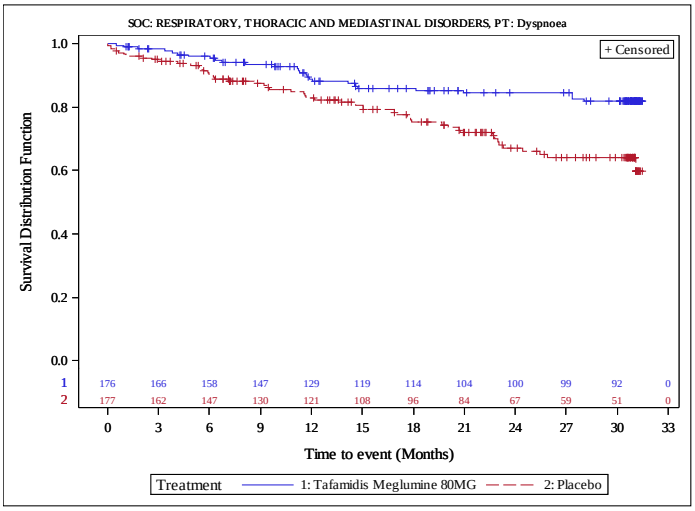

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



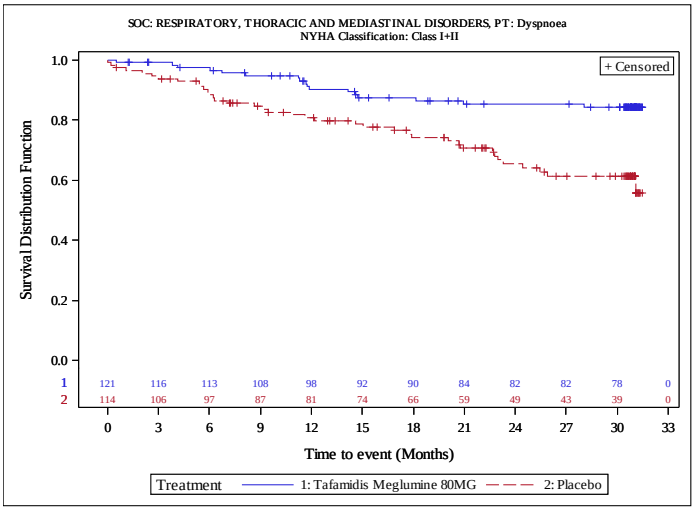

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



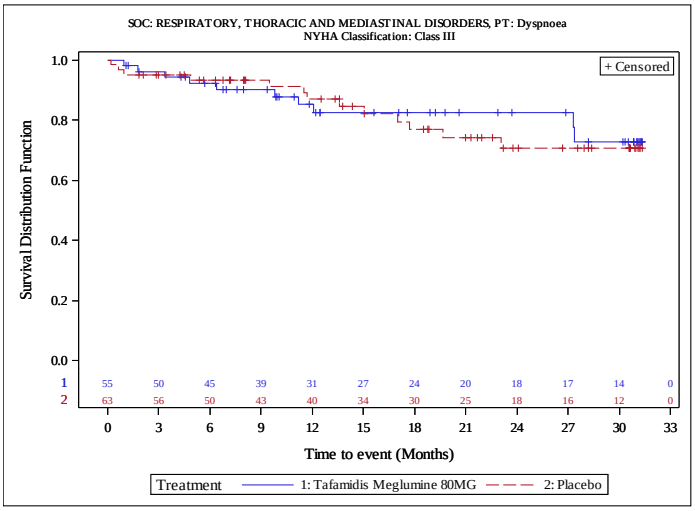

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



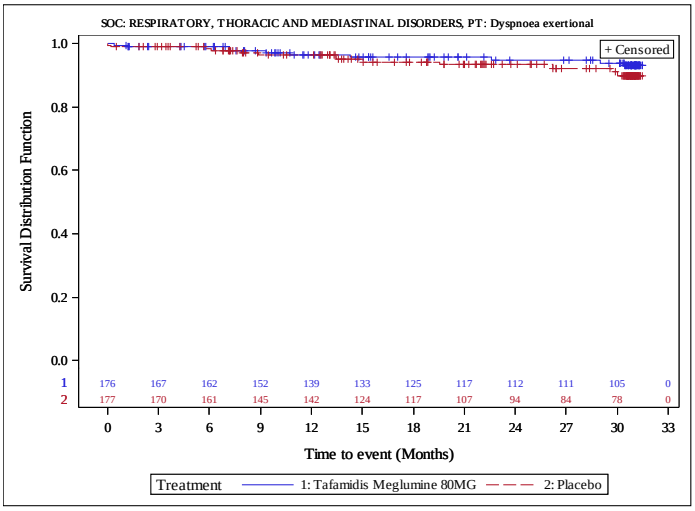

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



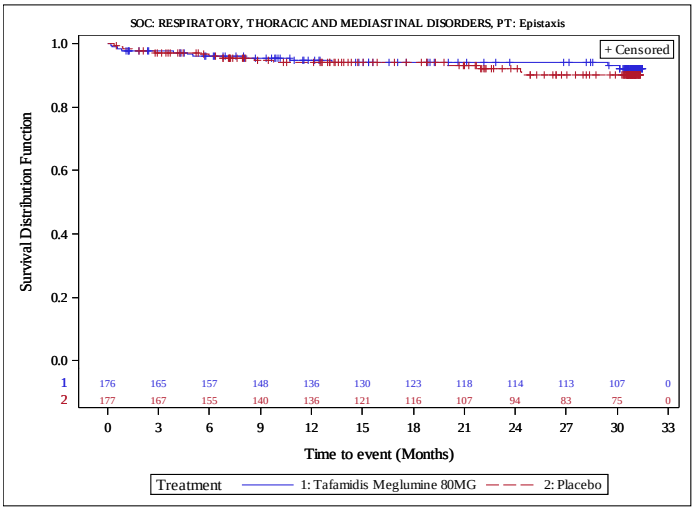

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



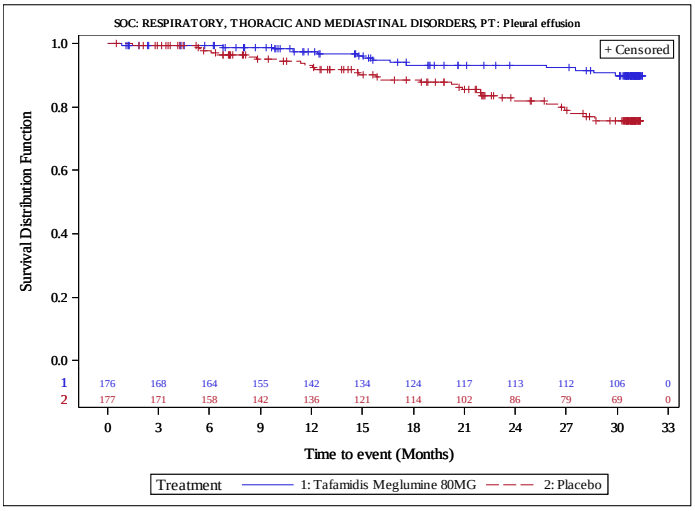

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



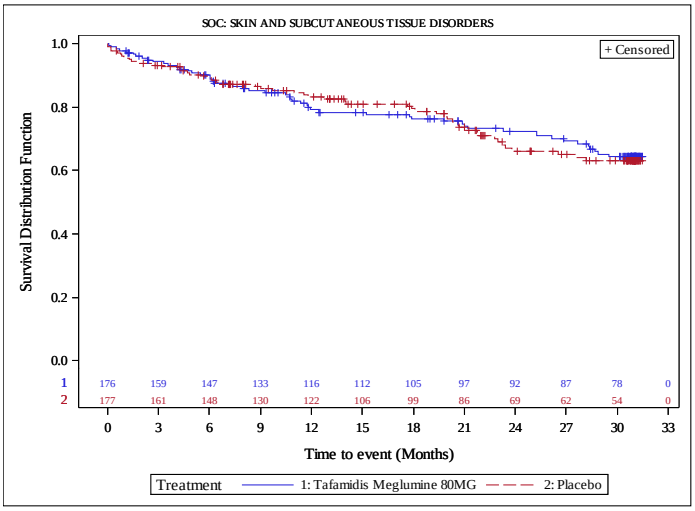

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



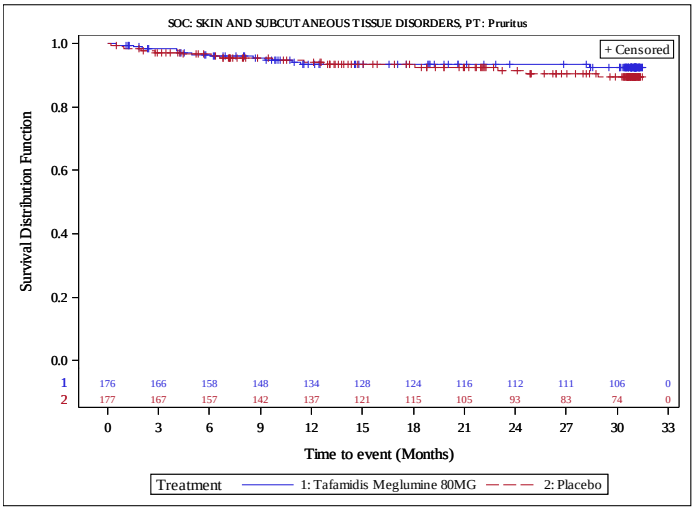

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



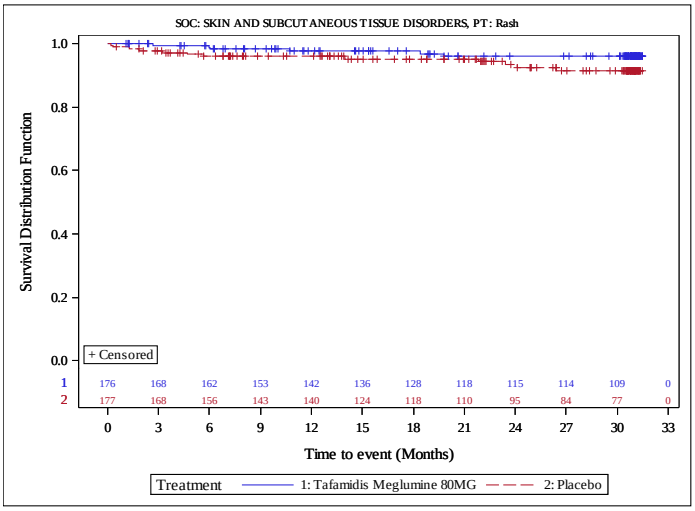

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



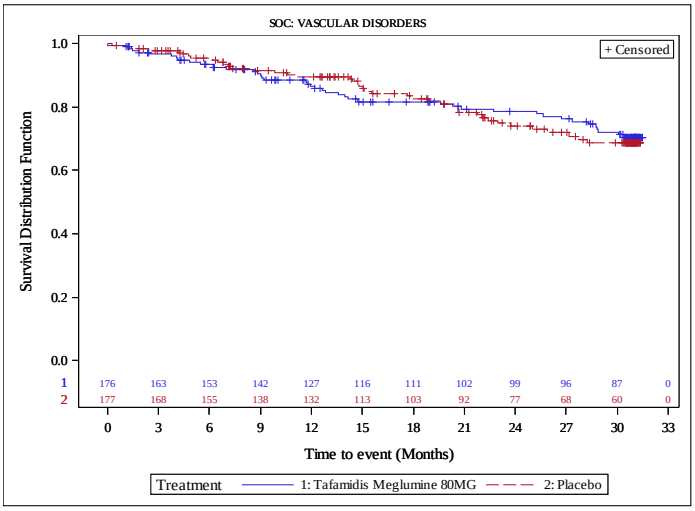

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



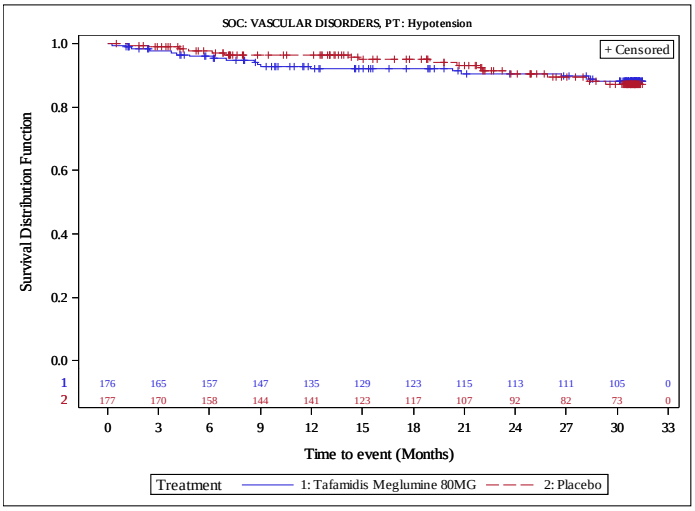

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



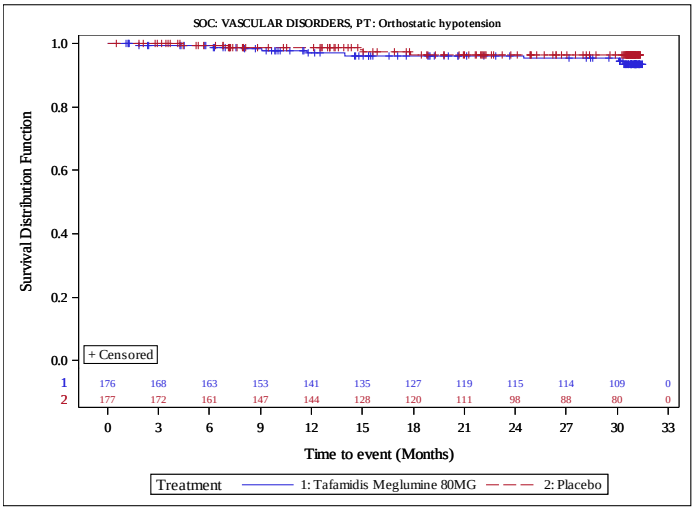

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



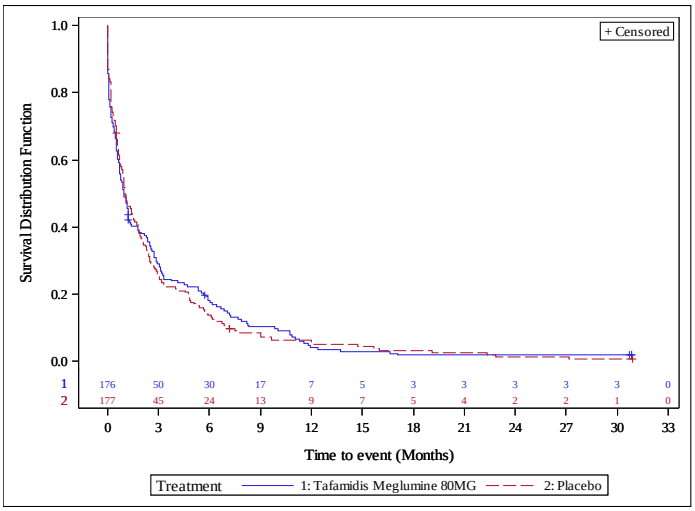

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

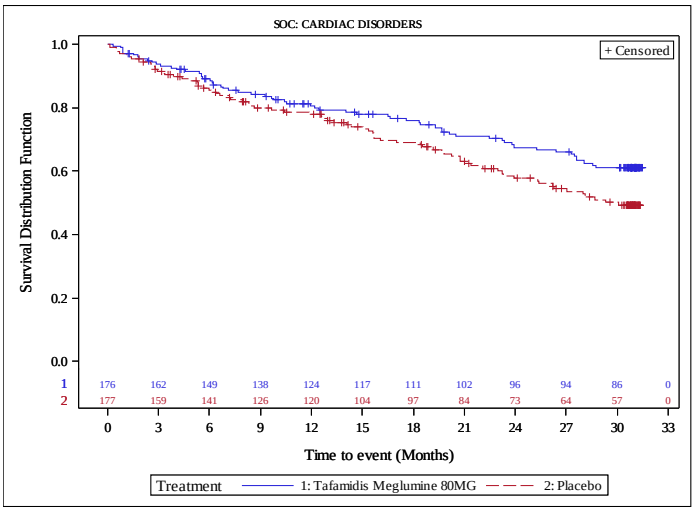
Figure 14.P2.4.4.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding Events of SOC Cardiac disorders
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 11NOV2019

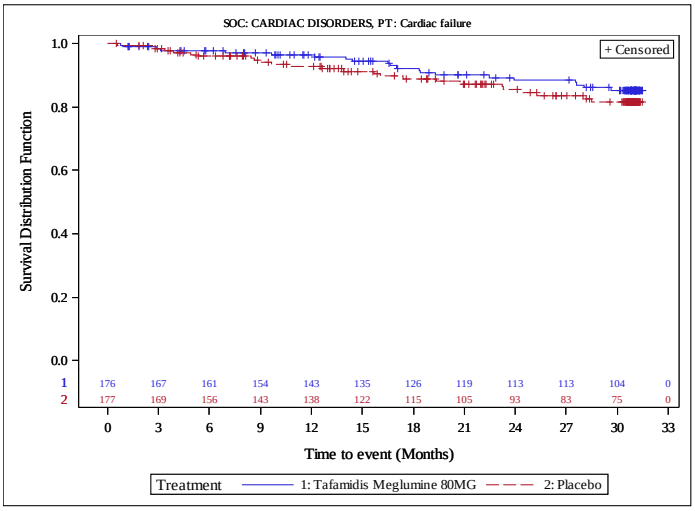
## Anhang 4-G6: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE nach SOC und PT

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



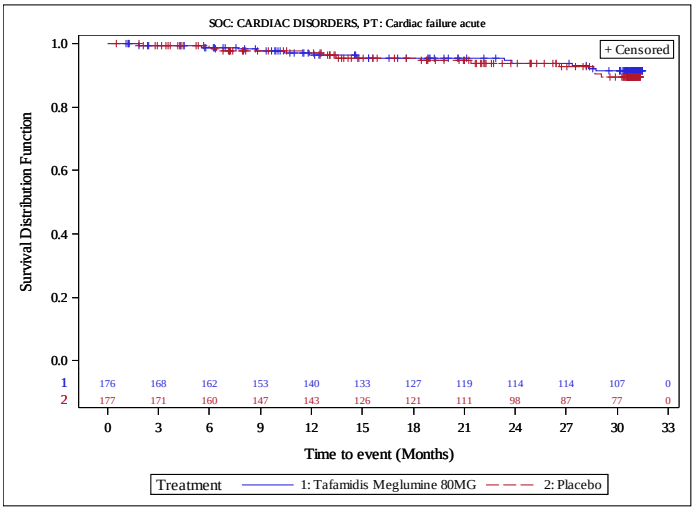

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



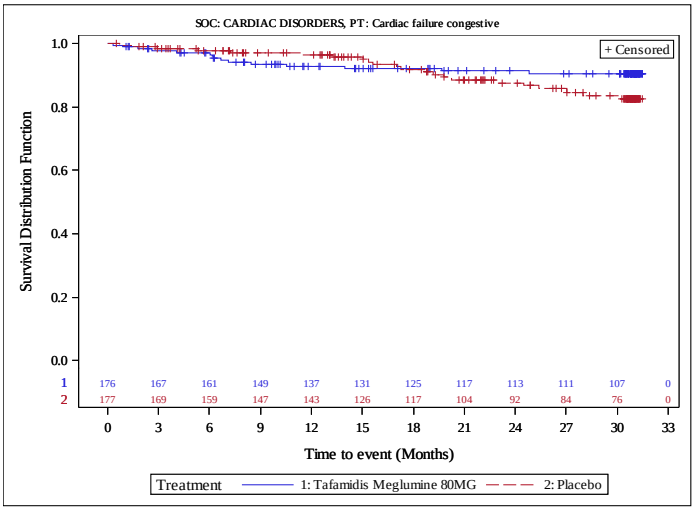

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final



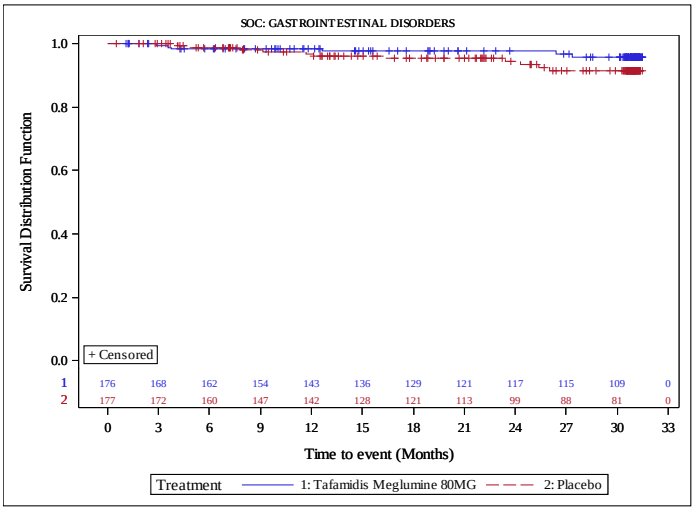

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final



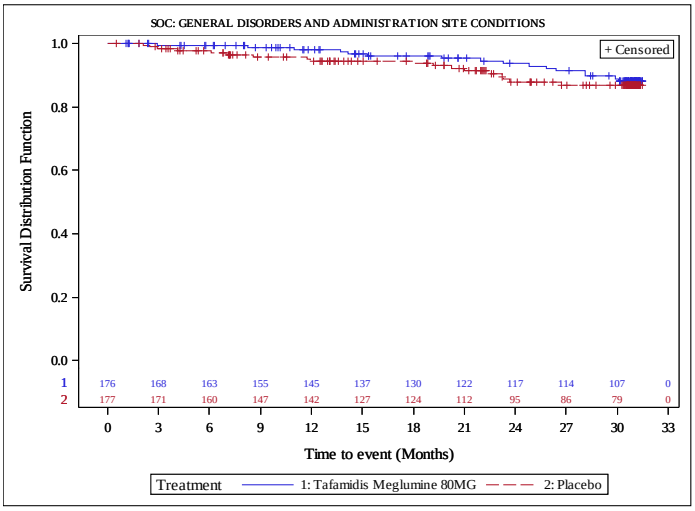

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

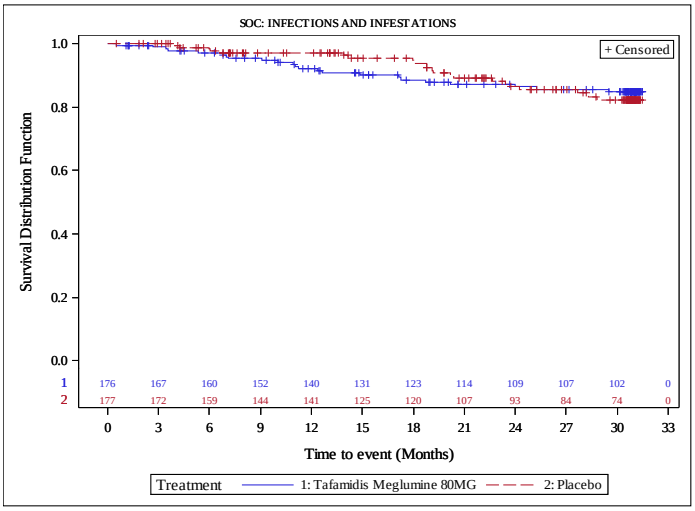
Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

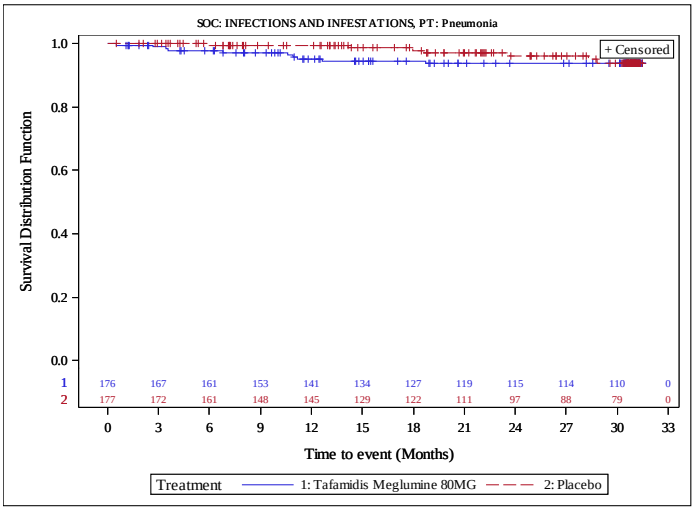



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

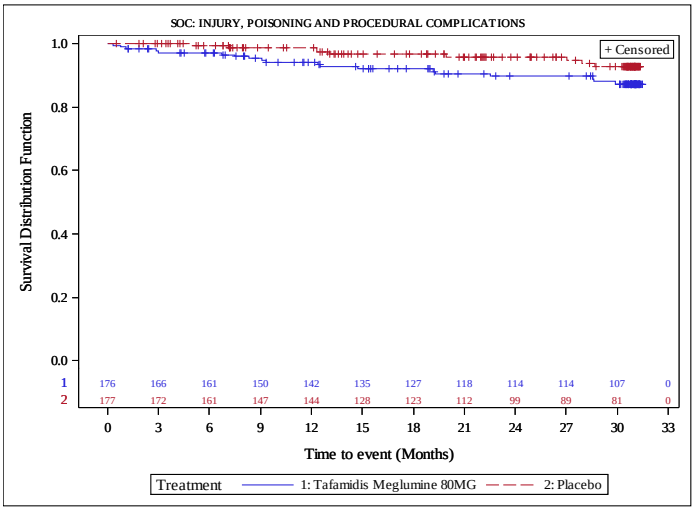



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

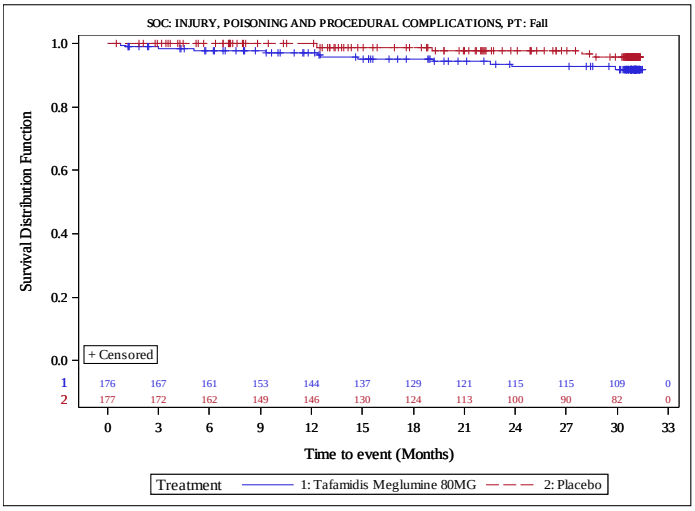



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

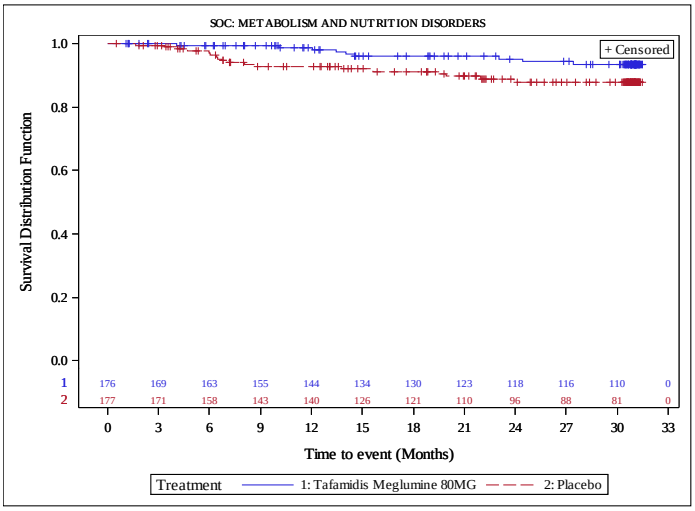



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

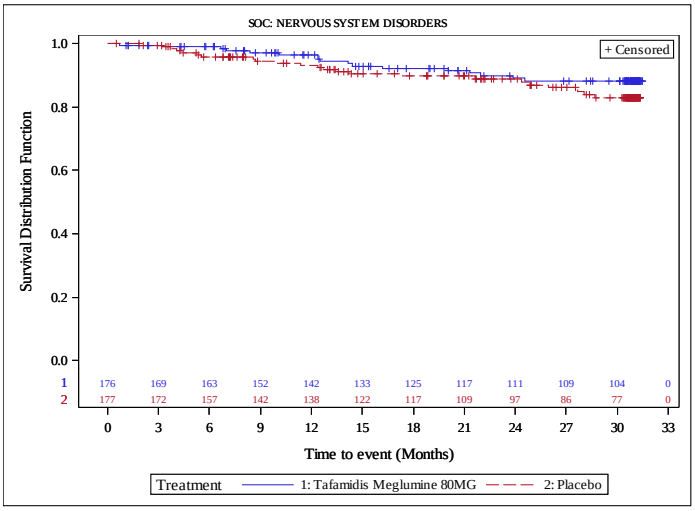



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

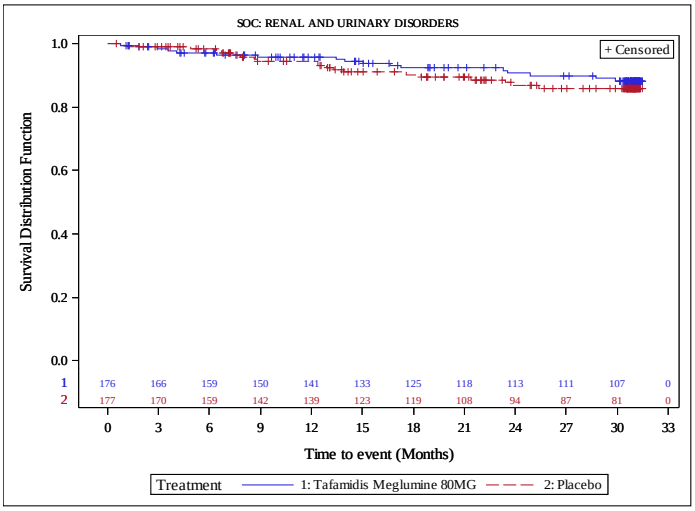



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

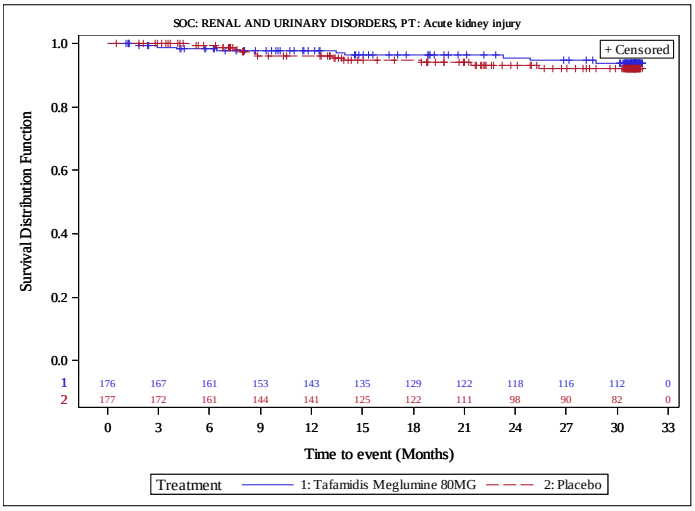



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

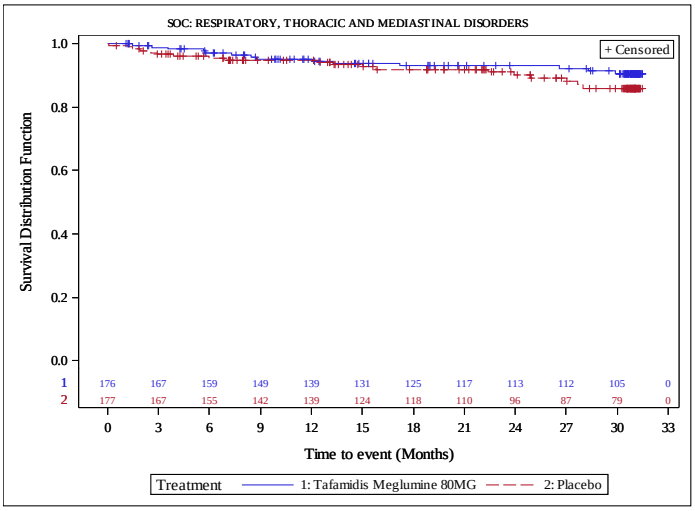



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

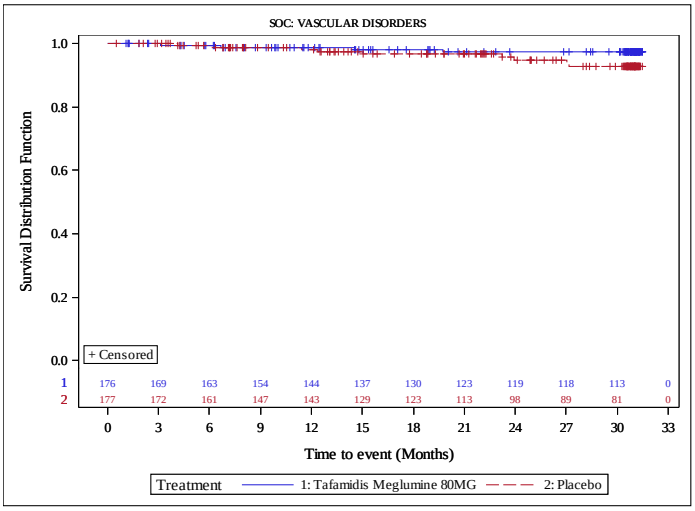



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

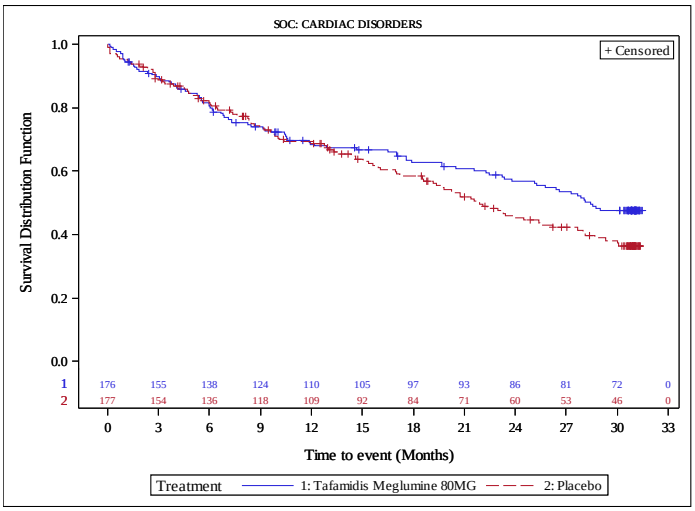



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

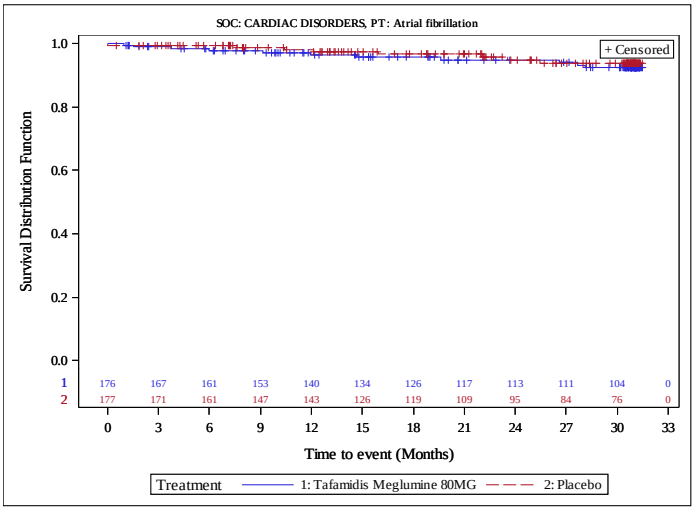
## Anhang 4-G7: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC und PT

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

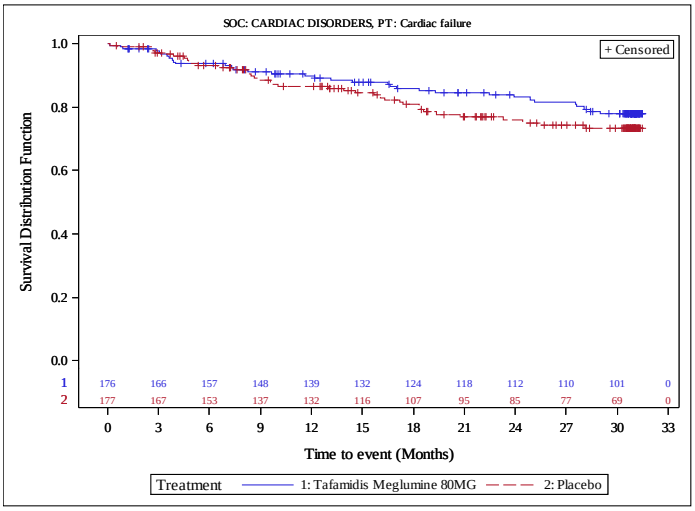
Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

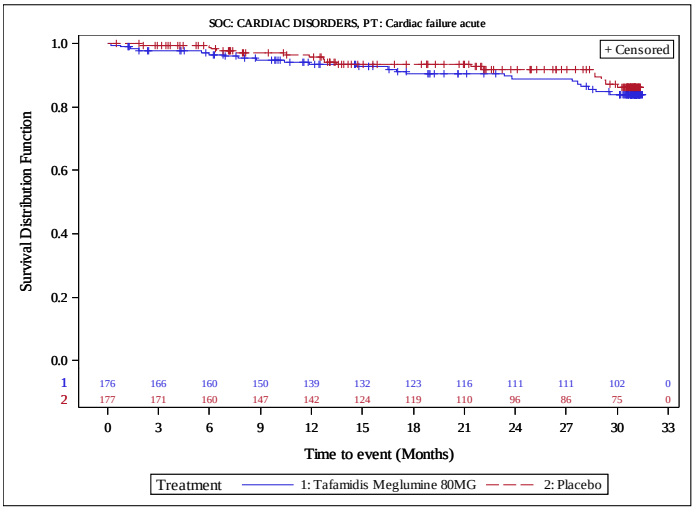



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

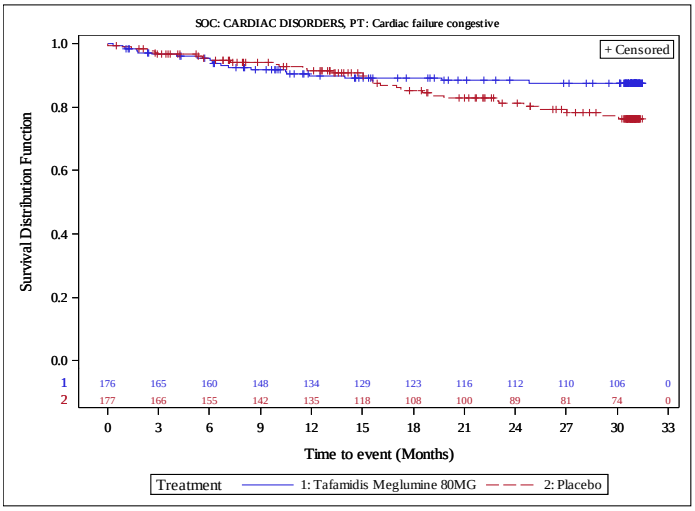



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

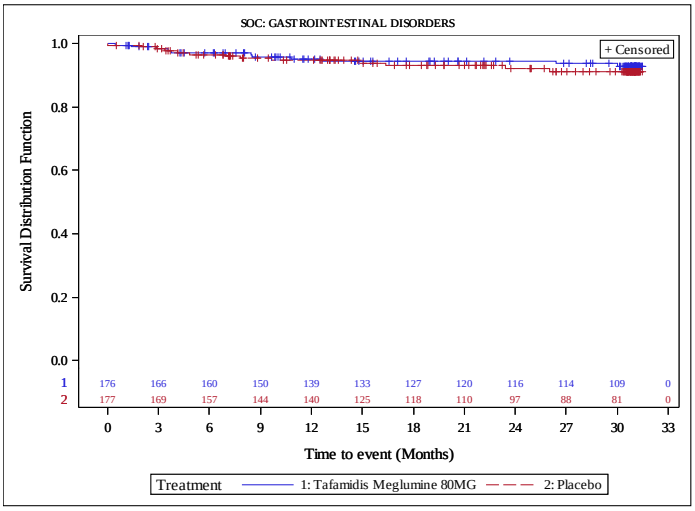



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

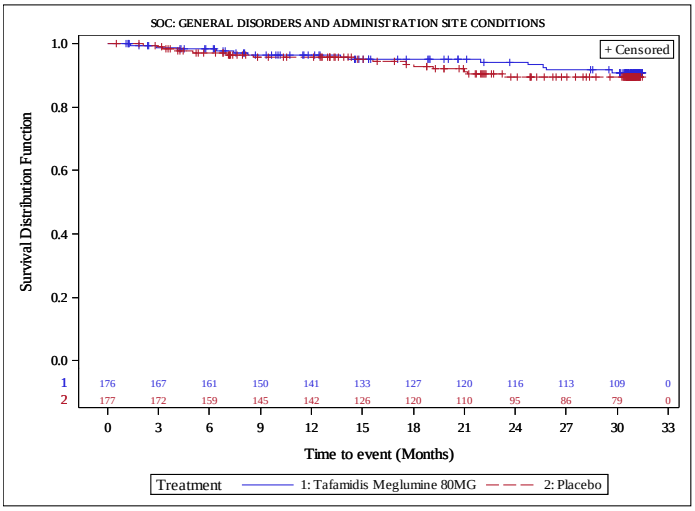
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

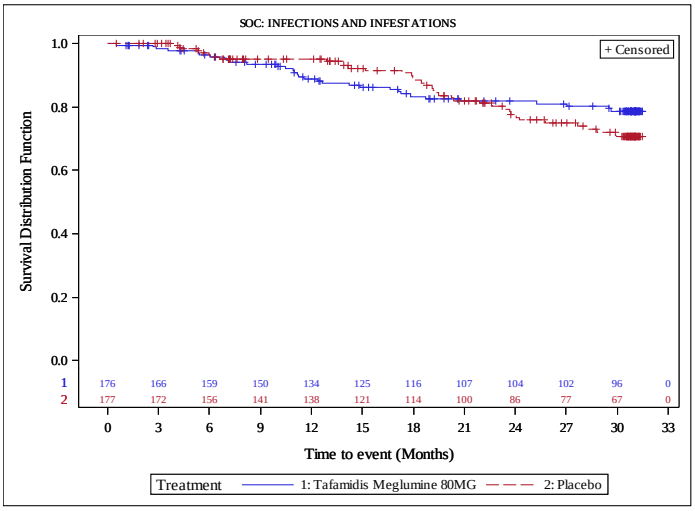
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

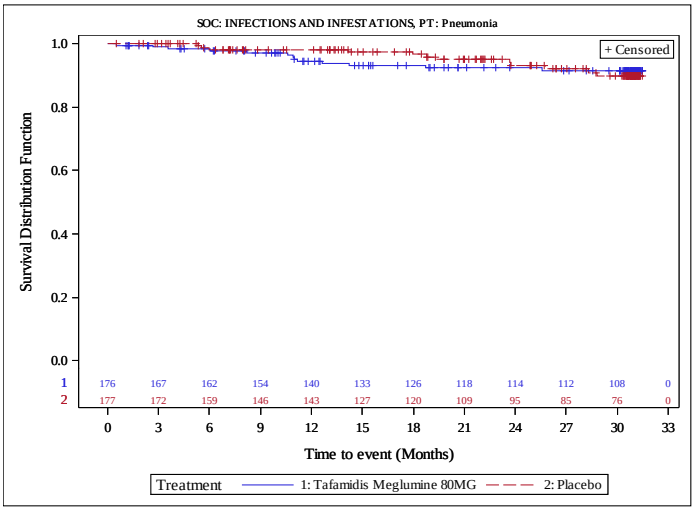
Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

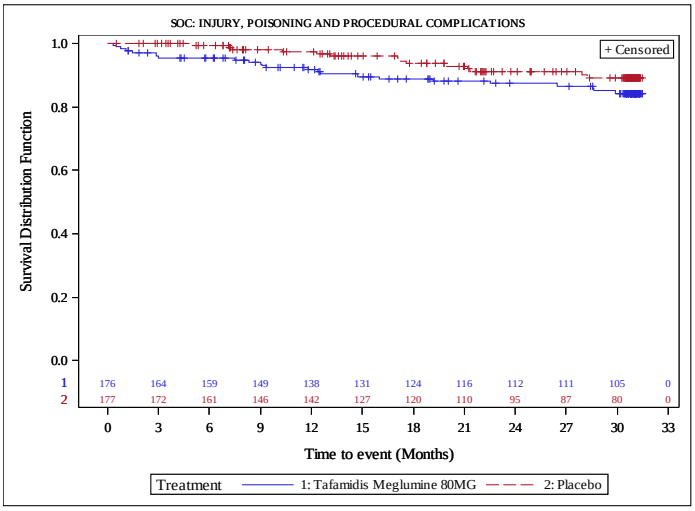



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

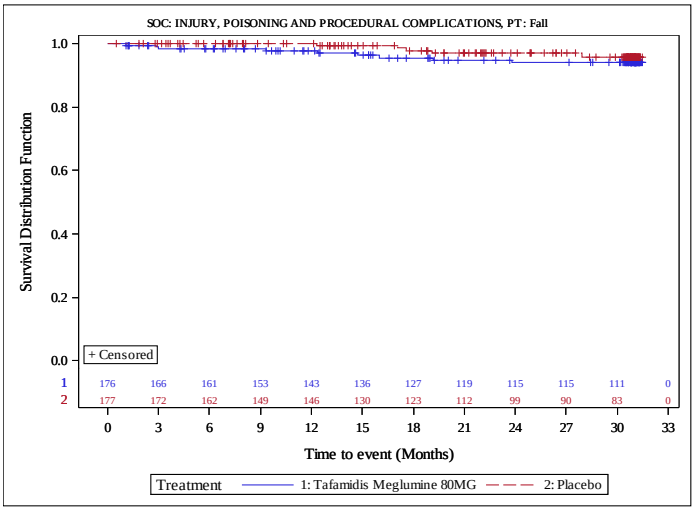



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

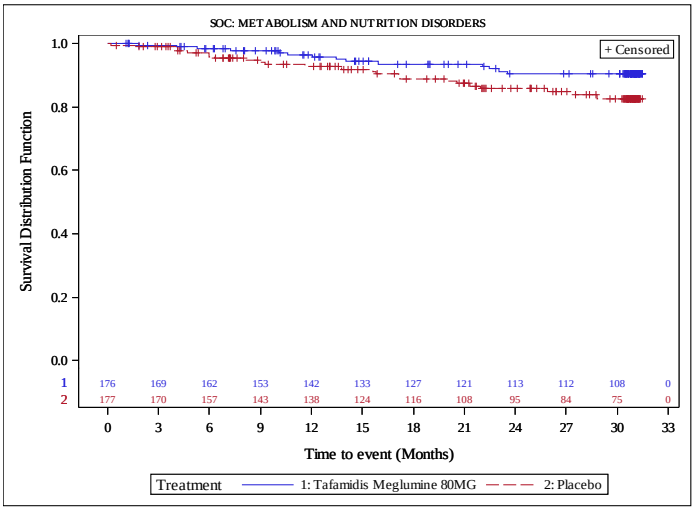



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

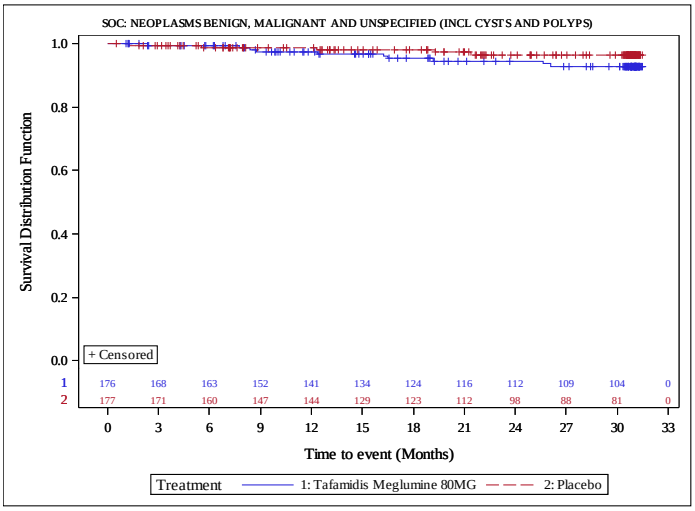



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

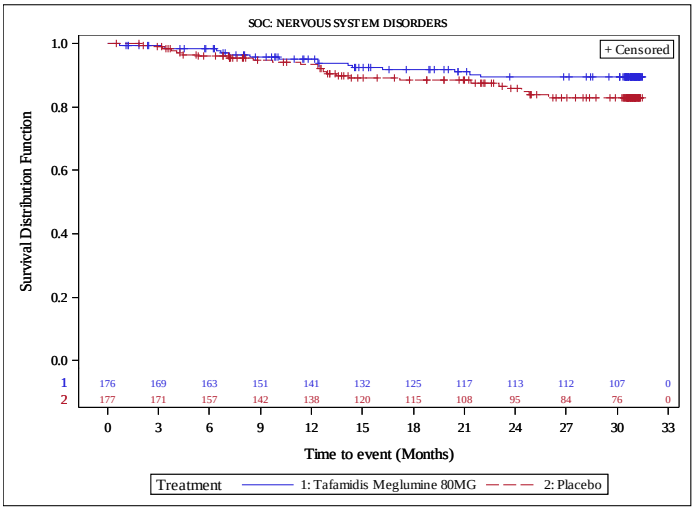



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

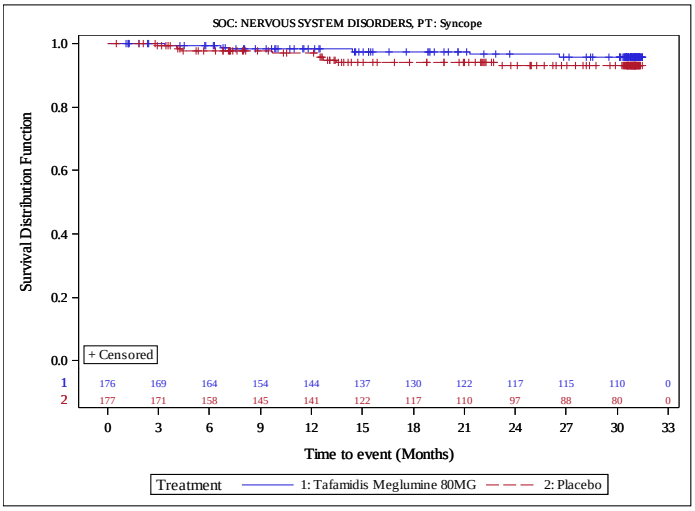
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

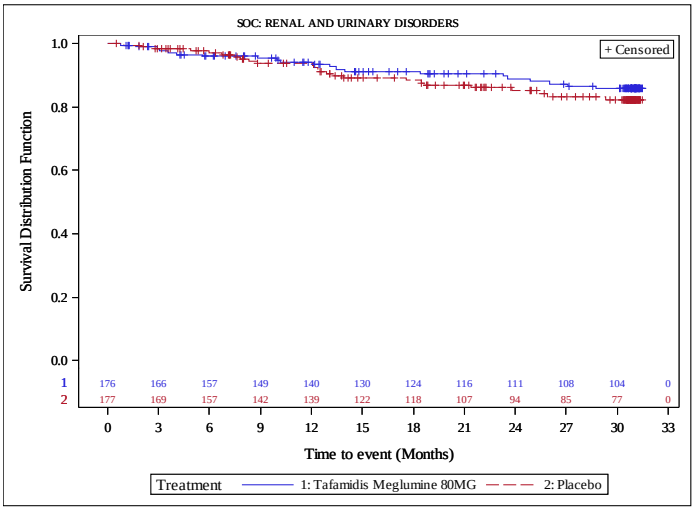
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

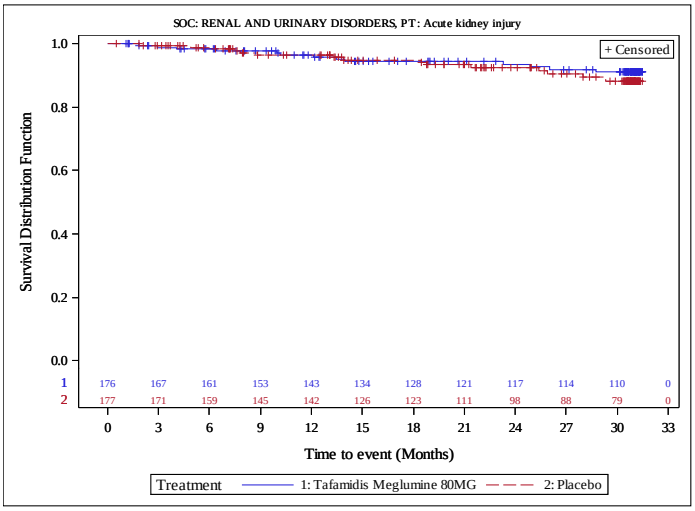
Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

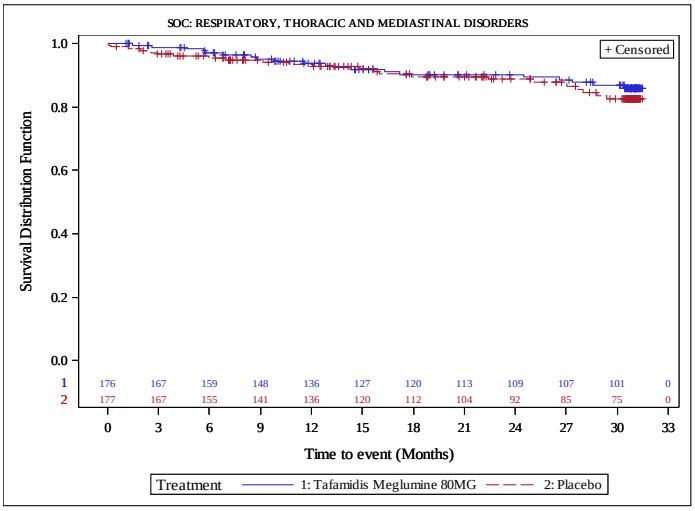



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

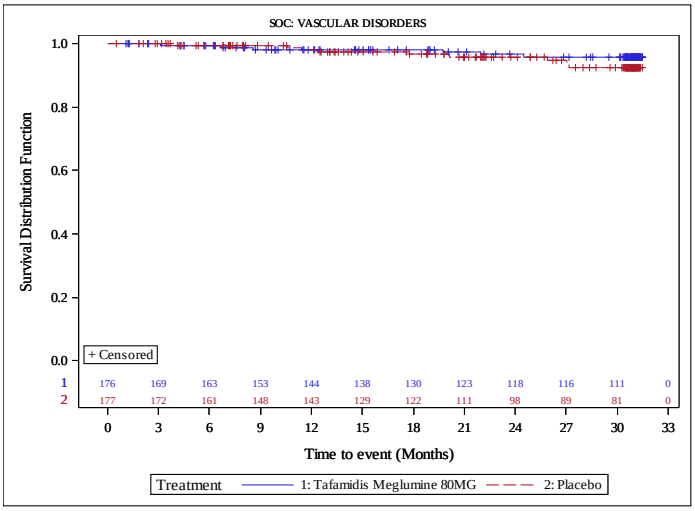
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

## Anhang 4-G8: Subgruppenergebnisse für Gesamtmortalität (Herztransplantationen oder Herz-unterstützende Systeme werden als Tod gewertet)

Table 14.P2.2.1.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Time to All-cause Mortality (Heart transplants or Cardiac Mechanical Assist Device are also treated as deaths)
Intent-to-Treat Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 54/176 ( 30.7) | NE ( NE , NE ) | 76/177 ( 42.9) | NE (29.67, NE ) | 0.69 ( 0.49, 0.98) | 0.0378 | |
| Age | | | | | | | 0.4626 |
| <75 years | 15/ 71 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 33/ 90 ( 36.7) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.30, 1.01) | 0.0521 | |
| >= 75 years | 39/105 ( 37.1) | NE ( NE , NE ) | 43/ 87 ( 49.4) | NE (23.23, NE ) | 0.73 ( 0.47, 1.13) | 0.1630 | |
| Gender | | | | | | | 0.5275 |
| Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE (23.69, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | NE (13.34, NE ) | 0.34 ( 0.11, 1.03) | 0.0566 | |
| Male | 48/158 ( 30.4) | NE ( NE , NE ) | 67/157 ( 42.7) | NE (29.67, NE ) | 0.72 ( 0.50, 1.05) | 0.0877 | |
| Region | | | | | | | 0.6542 |
| Europe | 14/ 56 ( 25.0) | NE ( NE , NE ) | 24/ 63 ( 38.1) | NE (30.13, NE ) | 0.60 ( 0.31, 1.17) | 0.1350 | |
| North America | 37/109 ( 33.9) | NE ( NE , NE ) | 51/108 ( 47.2) | NE (25.72, NE ) | 0.72 ( 0.47, 1.10) | 0.1327 | |
| Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (18.83, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (22.70, NE ) | 2.13 ( 0.22, 20.78) | 0.5141 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.5322 |
| Variant | 19/ 42 ( 45.2) | NE (21.29, NE ) | 27/ 43 ( 62.8) | 23.52 (16.89, NE ) | 0.61 ( 0.34, 1.11) | 0.1038 | |
| Wild-Type | 35/134 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) | 49/134 ( 36.6) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.49, 1.17) | 0.2075 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.6161 |
| Class I+II | 25/121 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) | 37/114 ( 32.5) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.38, 1.06) | 0.0796 | |
| Class III | 29/ 55 ( 52.7) | 28.09 (18.83, NE ) | 39/ 63 ( 61.9) | 24.11 (19.12, 30.13) | 0.77 ( 0.47, 1.25) | 0.2886 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 13NOV2019

## Anhang 4-G9: Subgruppenergebnisse für Kardiovaskuläre Mortalität

Table 14.P2.2.1.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Time to All-cause Mortality (Heart Transplants and Cardiac Mechanical Assist Device Will Be Censored)
Intent-to-Treat Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 46/176 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) | 72/177 ( 40.7) | NE (30.13, NE ) | 0.63 ( 0.43, 0.91) | 0.0133 | |
| Age | | | | | | | 0.0509 |
| <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 29/ 90 ( 32.2) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.13, 0.66) | 0.0032 | |
| >= 75 years | 39/105 ( 37.1) | NE ( NE , NE ) | 43/ 87 ( 49.4) | NE (23.23, NE ) | 0.73 ( 0.47, 1.13) | 0.1630 | |
| Gender | | | | | | | 0.4461 |
| Female | 5/ 18 ( 27.8) | NE (23.69, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | NE (13.34, NE ) | 0.30 ( 0.09, 0.96) | 0.0417 | |
| Male | 41/158 ( 25.9) | NE ( NE , NE ) | 63/157 ( 40.1) | NE (30.13, NE ) | 0.67 ( 0.45, 0.99) | 0.0431 | |
| Region | | | | | | | 0.5643 |
| Europe | 12/ 56 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 24/ 63 ( 38.1) | NE (30.13, NE ) | 0.52 ( 0.26, 1.04) | 0.0629 | |
| North America | 31/109 ( 28.4) | NE ( NE , NE ) | 47/108 ( 43.5) | NE (27.10, NE ) | 0.67 ( 0.43, 1.06) | 0.0893 | |
| Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (18.83, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (22.70, NE ) | 2.13 ( 0.22, 20.78) | 0.5141 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.1346 |
| Variant | 13/ 42 ( 31.0) | NE (28.09, NE ) | 26/ 43 ( 60.5) | 24.54 (19.12, NE ) | 0.42 ( 0.22, 0.82) | 0.0114 | |
| Wild-Type | 33/134 ( 24.6) | NE ( NE , NE ) | 46/134 ( 34.3) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.49, 1.21) | 0.2536 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.4485 |
| Class I+II | 19/121 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 33/114 ( 28.9) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.30, 0.94) | 0.0308 | |
| Class III | 27/ 55 ( 49.1) | 28.55 (21.65, NE ) | 39/ 63 ( 61.9) | 24.11 (19.12, 30.13) | 0.72 ( 0.44, 1.18) | 0.1960 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 13NOV2019

## Anhang 4-G10: Subgruppenergebnisse für Kardiovaskuläre Hospitalisierung

Table 14.P2.2.3.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Frequency of CV-related Hospitalizations
Intent-to-Treat Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Hospitalizations per Year (SD)[1] | Frequency of Hospitalizations (95%-CI)[2] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Hospitalizations per Year (SD)[1] | Frequency of Hospitalizations (95%-CI)[2] | Relative Risk Ratio (95% CI)[2] | p-Value | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 96/176 ( 54.5) | 1.01 ( 2.36) | 0.49 ( 0.42, 0.57) | 107/177 ( 60.5) | 0.88 ( 1.20) | 0.70 ( 0.62, 0.80) | 0.70 ( 0.57, 0.85) | 0.0005 | |
| Age | | | | | | | | | 0.9311 |
| <75 years | 40/ 71 ( 56.3) | 0.84 ( 1.82) | 0.45 ( 0.36, 0.58) | 54/ 90 ( 60.0) | 0.84 ( 1.16) | 0.66 ( 0.55, 0.79) | 0.69 ( 0.51, 0.94) | 0.0167 | |
| >= 75 years | 56/105 ( 53.3) | 1.12 ( 2.66) | 0.51 ( 0.42, 0.63) | 53/ 87 ( 60.9) | 0.93 ( 1.26) | 0.75 ( 0.63, 0.90) | 0.68 ( 0.52, 0.89) | 0.0049 | |
| Gender | | | | | | | | | 0.0832 |
| Female | 11/ 18 ( 61.1) | 1.64 ( 3.12) | 0.57 ( 0.34, 0.95) | 8/ 20 ( 40.0) | 0.84 ( 1.50) | 0.41 ( 0.22, 0.75) | 1.40 ( 0.63, 3.12) | 0.4084 | |
| Male | 85/158 ( 53.8) | 0.94 ( 2.26) | 0.48 ( 0.41, 0.57) | 99/157 ( 63.1) | 0.89 ( 1.17) | 0.71 ( 0.62, 0.81) | 0.68 ( 0.55, 0.84) | 0.0003 | |
| Region | | | | | | | | | 0.0832 |
| Europe | 32/ 56 ( 57.1) | 1.25 ( 3.02) | 0.61 ( 0.48, 0.78) | 33/ 63 ( 52.4) | 0.67 ( 1.02) | 0.52 ( 0.40, 0.67) | 1.18 ( 0.83, 1.68) | 0.3601 | |
| North America | 61/109 ( 56.0) | 0.95 ( 2.07) | 0.43 ( 0.35, 0.54) | 70/108 ( 64.8) | 0.99 ( 1.29) | 0.76 ( 0.65, 0.89) | 0.57 ( 0.44, 0.74) | <.0001 | |
| Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | 0.41 ( 0.71) | NE | 4/ 6 ( 66.7) | 1.27 ( 1.05) | NE | NE | NE | |
| TTR Genotype | | | | | | | | | 0.1362 |
| Variant | 31/ 42 ( 73.8) | 1.85 ( 3.12) | 0.75 ( 0.56, 1.00) | 26/ 43 ( 60.5) | 0.94 ( 1.21) | 0.82 ( 0.63, 1.07) | 0.92 ( 0.62, 1.36) | 0.6713 | |
| Wild-Type | 65/134 ( 48.5) | 0.75 ( 2.01) | 0.43 ( 0.36, 0.52) | 81/134 ( 60.4) | 0.86 ( 1.20) | 0.67 ( 0.58, 0.77) | 0.65 ( 0.51, 0.82) | 0.0003 | |
| NYHA Classification | | | | | | | | | <.0001 |
| Class I+II | 53/121 ( 43.8) | 0.49 ( 0.84) | 0.35 ( 0.29, 0.43) | 70/114 ( 61.4) | 0.82 ( 1.06) | 0.71 ( 0.61, 0.83) | 0.49 ( 0.38, 0.64) | <.0001 | |
| Class III | 43/ 55 ( 78.2) | 2.15 ( 3.81) | 0.99 ( 0.80, 1.21) | 37/ 63 ( 58.7) | 0.99 ( 1.42) | 0.68 ( 0.53, 0.86) | 1.46 ( 1.07, 2.00) | 0.0177 | |

Only hospitalizations where the subject is admitted to a hospital over the duration of the trial are included in this analysis; any hospitalizations prior to randomization date are not included.
[1] Hospitalizations per year is calculated as (Subject´s number of All-Cause hospitalizations/(duration on study in years).
[2] Overall: Poisson regression analysis with treatment, TTR Genotype (variant and wild-type), NYHA Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA Baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration.
[2] Subgroups: Poisson regression analysis with treatment, NYHA Baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) and treatment-by-NYHA Baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration.
[3] p-Value for interaction from poisson regression model with treatment, subgroup, NYHA Baseline classification, treatment-by-NYHA Baseline classification interaction, treatment-by-subgroup interaction and treatment-by-subgroup-by-NYHA Baseline classification interaction terms as factors adjusted for treatment duration.
Protocol: Pfizer Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G11: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 36 m im 6MWT

Table 14.P2.2.4.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Time to 6MW Distance Deterioration >=36
Intent-to-Treat Population

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 99/176 ( 56.3) | 17.81 (12.09, 23.95) | 118/177 ( 66.7) | 12.09 ( 8.25, 17.68) | 0.57 ( 0.43, 0.74) | <.0001 | |
| Age | | | | | | | 0.6796 |
| <75 years | 43/ 71 ( 60.6) | 18.17 (11.99, 29.93) | 61/ 90 ( 67.8) | 11.76 ( 6.18, 17.68) | 0.55 ( 0.37, 0.82) | 0.0031 | |
| >= 75 years | 56/105 ( 53.3) | 12.48 (11.99, 24.21) | 57/ 87 ( 65.5) | 12.48 (11.79, 17.84) | 0.60 ( 0.41, 0.87) | 0.0078 | |
| Gender | | | | | | | 0.7497 |
| Female | 9/ 18 ( 50.0) | 17.97 ( 6.21, NE ) | 8/ 20 ( 40.0) | 17.81 ( 5.78, 30.00) | 0.64 ( 0.23, 1.74) | 0.3802 | |
| Male | 90/158 ( 57.0) | 17.81 (12.09, 23.95) | 110/157 ( 70.1) | 12.09 ( 6.57, 17.68) | 0.56 ( 0.42, 0.75) | <.0001 | |
| Region | | | | | | | 0.6360 |
| Europe | 33/ 56 ( 58.9) | 17.64 (12.06, 23.95) | 43/ 63 ( 68.3) | 12.19 ( 6.24, 18.00) | 0.61 ( 0.38, 0.96) | 0.0347 | |
| North America | 62/109 ( 56.9) | 12.48 (11.76, 24.21) | 71/108 ( 65.7) | 12.16 ( 6.44, 17.71) | 0.57 ( 0.40, 0.81) | 0.0018 | |
| Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE (11.86, NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 11.73 ( 5.78, NE ) | 0.34 ( 0.08, 1.41) | 0.1368 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.7313 |
| Variant | 23/ 42 ( 54.8) | 12.48 ( 6.44, 18.43) | 23/ 43 ( 53.5) | 6.44 ( 6.11, 18.30) | 0.60 ( 0.33, 1.09) | 0.0951 | |
| Wild-Type | 76/134 ( 56.7) | 18.14 (12.06, 24.44) | 95/134 ( 70.9) | 12.19 (11.73, 17.71) | 0.56 ( 0.41, 0.76) | 0.0002 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.4473 |
| Class I+II | 70/121 ( 57.9) | 18.17 (12.25, 29.67) | 85/114 ( 74.6) | 12.09 ( 6.41, 17.71) | 0.54 ( 0.39, 0.74) | 0.0002 | |
| Class III | 29/ 55 ( 52.7) | 12.06 ( 6.47, 18.43) | 33/ 63 ( 52.4) | 12.16 ( 6.57, 17.81) | 0.70 ( 0.41, 1.19) | 0.1890 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 13NOV2019

## Anhang 4-G12: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 45 m im 6MWT

Table 14.P2.2.4.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Time to 6MW Distance Deterioration >=45
Intent-to-Treat Population

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 88/176 ( 50.0) | 19.91 (17.87, 29.93) | 113/177 ( 63.8) | 12.25 (11.99, 17.77) | 0.52 ( 0.39, 0.69) | <.0001 | |
| Age | | | | | | | 0.7109 |
| <75 years | 38/ 71 ( 53.5) | 20.99 (17.74, 30.59) | 60/ 90 ( 66.7) | 12.19 ( 6.57, 17.97) | 0.50 ( 0.33, 0.75) | 0.0010 | |
| >= 75 years | 50/105 ( 47.6) | 18.43 (12.42, 30.26) | 53/ 87 ( 60.9) | 17.51 (11.99, 17.97) | 0.55 ( 0.37, 0.81) | 0.0029 | |
| Gender | | | | | | | 0.9891 |
| Female | 8/ 18 ( 44.4) | 24.18 ( 6.54, NE ) | 7/ 20 ( 35.0) | 24.05 ( 5.78, 30.00) | 0.52 ( 0.18, 1.51) | 0.2307 | |
| Male | 80/158 ( 50.6) | 18.56 (17.81, 30.09) | 106/157 ( 67.5) | 12.22 (11.99, 17.71) | 0.53 ( 0.39, 0.71) | <.0001 | |
| Region | | | | | | | 0.9751 |
| Europe | 29/ 56 ( 51.8) | 18.23 (12.42, 30.59) | 41/ 63 ( 65.1) | 12.19 ( 6.54, 18.27) | 0.53 ( 0.33, 0.87) | 0.0114 | |
| North America | 55/109 ( 50.5) | 18.56 (12.25, 29.93) | 69/108 ( 63.9) | 12.48 (11.96, 17.84) | 0.52 ( 0.36, 0.75) | 0.0005 | |
| Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE (11.86, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | 17.94 ( 5.78, NE ) | 0.50 ( 0.10, 2.36) | 0.3773 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.7570 |
| Variant | 20/ 42 ( 47.6) | 18.43 (11.96, 30.39) | 23/ 43 ( 53.5) | 11.96 ( 6.11, 18.30) | 0.46 ( 0.25, 0.86) | 0.0150 | |
| Wild-Type | 68/134 ( 50.7) | 23.95 (17.81, 30.26) | 90/134 ( 67.2) | 17.51 (12.02, 17.84) | 0.55 ( 0.40, 0.75) | 0.0002 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.3215 |
| Class I+II | 62/121 ( 51.2) | 24.21 (18.14, 30.59) | 82/114 ( 71.9) | 12.25 (11.96, 17.94) | 0.48 ( 0.34, 0.67) | <.0001 | |
| Class III | 26/ 55 ( 47.3) | 18.20 ( 6.47, 29.93) | 31/ 63 ( 49.2) | 12.22 (11.76, 18.20) | 0.68 ( 0.38, 1.19) | 0.1755 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 13NOV2019

## Anhang 4-G13: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 36 m im 6MWT

Table 14.P2.2.4.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Time to 6MW Distance Improvement >=36
Intent-to-Treat Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 49/176 ( 27.8) | 30.62 (30.62, NE ) | 32/177 ( 18.1) | NE ( NE , NE ) | 1.35 ( 0.86, 2.12) | 0.1849 | |
| Age | | | | | | | 0.8420 |
| <75 years | 21/ 71 ( 29.6) | NE (30.16, NE ) | 17/ 90 ( 18.9) | NE ( NE , NE ) | 1.41 ( 0.74, 2.70) | 0.2959 | |
| >= 75 years | 28/105 ( 26.7) | 30.62 ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 1.41 ( 0.75, 2.65) | 0.2923 | |
| Gender | | | | | | | 0.4448 |
| Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (18.04, NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE ( 6.01, NE ) | 0.69 ( 0.15, 3.25) | 0.6409 | |
| Male | 45/158 ( 28.5) | 30.62 (30.62, NE ) | 29/157 ( 18.5) | NE ( NE , NE ) | 1.44 ( 0.90, 2.30) | 0.1286 | |
| Region | | | | | | | 0.1297 |
| Europe | 10/ 56 ( 17.9) | 30.62 (30.62, NE ) | 12/ 63 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.25, 1.43) | 0.2433 | |
| North America | 35/109 ( 32.1) | NE (29.24, NE ) | 19/108 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) | 1.81 ( 1.03, 3.17) | 0.0391 | |
| Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE (11.66, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 5.68, NE ) | 1.84 ( 0.17, 19.88) | 0.6172 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.1061 |
| Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.15, 1.74) | 0.2830 | |
| Wild-Type | 44/134 ( 32.8) | 30.62 (30.16, NE ) | 26/134 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 1.57 ( 0.96, 2.56) | 0.0696 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.2867 |
| Class I+II | 37/121 ( 30.6) | 30.62 (30.62, NE ) | 19/114 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 1.61 ( 0.92, 2.83) | 0.0943 | |
| Class III | 12/ 55 ( 21.8) | NE (24.21, NE ) | 13/ 63 ( 20.6) | NE (18.17, NE ) | 0.91 ( 0.41, 2.04) | 0.8200 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 13NOV2019

## Anhang 4-G14: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 45 m im 6MWT

Table 14.P2.2.4.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Time to 6MW Distance Improvement >=45
Intent-to-Treat Population

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 45/176 ( 25.6) | 30.62 (30.62, NE ) | 25/177 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 1.58 ( 0.97, 2.58) | 0.0684 | |
| Age | | | | | | | 0.9413 |
| <75 years | 20/ 71 ( 28.2) | NE (30.16, NE ) | 13/ 90 ( 14.4) | NE ( NE , NE ) | 1.79 ( 0.88, 3.64) | 0.1066 | |
| >= 75 years | 25/105 ( 23.8) | 30.62 ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 1.61 ( 0.81, 3.21) | 0.1778 | |
| Gender | | | | | | | 0.9754 |
| Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (24.18, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.07, 9.27) | 0.8756 | |
| Male | 42/158 ( 26.6) | 30.62 (30.62, NE ) | 24/157 ( 15.3) | NE ( NE , NE ) | 1.62 ( 0.98, 2.68) | 0.0598 | |
| Region | | | | | | | 0.1600 |
| Europe | 9/ 56 ( 16.1) | 30.62 (30.62, NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.28, 1.92) | 0.5208 | |
| North America | 32/109 ( 29.4) | NE (30.16, NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 2.13 ( 1.15, 3.96) | 0.0163 | |
| Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE (11.99, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 5.68, NE ) | 1.35 ( 0.11, 16.04) | 0.8105 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.0571 |
| Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.12, 1.90) | 0.2968 | |
| Wild-Type | 41/134 ( 30.6) | 30.62 (30.16, NE ) | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 1.90 ( 1.11, 3.25) | 0.0188 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.1633 |
| Class I+II | 35/121 ( 28.9) | 30.62 (30.62, NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 1.99 ( 1.06, 3.73) | 0.0314 | |
| Class III | 10/ 55 ( 18.2) | NE (29.70, NE ) | 11/ 63 ( 17.5) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.38, 2.20) | 0.8421 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 13NOV2019

## Anhang 4-G15: Subgruppenergebnisse für Mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ 5D VAS)

Table 14.P2.3.1.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Mixed Effects Model with Repeated Measure - EQ-5D VAS
Intent-to-Treat Population

Version: Final

| Subgroup | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) N1 | N2 | LSMean at Month 30 (SE)[1] | Placebo (N=177) N1 | N2 | LSMean at Month 30 (SE)[1] | Difference of LSMean (95%-CI)[1] | p-Value | Hedge's g (95%-CI) | p-Value for interaction[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 106 | 160 | -3.43 ( 1.40) | 84 | 160 | -12.92 ( 1.62) | 9.49 ( 6.05, 12.94) | <.0001 | 0.65 ( 0.35, 0.94) | |
| Age | | | | | | | | | | 0.8367 |
| <75 years | 48 | 67 | -2.56 ( 2.08) | 46 | 81 | -12.12 ( 2.27) | 9.56 ( 3.87, 15.25) | 0.0010 | 0.64 ( 0.22, 1.05) | |
| >= 75 years | 58 | 93 | -4.88 ( 1.86) | 38 | 79 | -15.21 ( 2.49) | 10.33 ( 5.71, 14.95) | <.0001 | 0.70 ( 0.28, 1.12) | |
| Gender | | | | | | | | | | NE |
| Female | 12 | 17 | NE | 8 | 16 | NE | NE | | NE | |
| Male | 94 | 143 | -2.49 ( 1.53) | 76 | 144 | -13.06 ( 1.72) | 10.57 ( 7.22, 13.92) | <.0001 | 0.70 ( 0.39, 1.02) | |
| Region | | | | | | | | | | 0.0172 |
| Europe | 35 | 52 | -4.25 ( 2.03) | 32 | 58 | -15.59 ( 2.82) | 11.34 ( 5.68, 17.00) | <.0001 | 0.80 ( 0.30, 1.30) | |
| North America | 63 | 97 | -3.17 ( 1.86) | 47 | 96 | -12.97 ( 1.69) | 9.80 ( 5.75, 13.85) | <.0001 | 0.72 ( 0.33, 1.11) | |
| Elsewhere | 8 | 11 | -1.45 ( 4.51) | 5 | 6 | 1.81 ( 5.44) | -3.26 ( -12.28, 5.76) | 0.4728 | -0.24 ( -1.36, 0.88) | |
| TTR Genotype | | | | | | | | | | 0.0036 |
| Variant | 20 | 37 | -0.29 ( 2.75) | 10 | 36 | -25.89 ( 5.21) | 25.59 ( 13.60, 37.59) | <.0001 | 1.81 ( 0.90, 2.71) | |
| Wild-Type | 86 | 123 | -3.63 ( 1.26) | 74 | 124 | -10.68 ( 1.91) | 7.05 ( 3.42, 10.68) | 0.0001 | 0.50 ( 0.18, 0.81) | |
| NYHA Classification | | | | | | | | | | 0.9483 |
| Class I+II | 86 | 112 | -2.47 ( 1.34) | 64 | 109 | -11.77 ( 1.85) | 9.30 ( 5.52, 13.09) | <.0001 | 0.69 ( 0.35, 1.02) | |
| Class III | 20 | 48 | -5.20 ( 3.81) | 20 | 51 | -14.15 ( 3.74) | 8.95 ( -1.27, 19.16) | 0.0860 | 0.52 ( -0.11, 1.15) | |

N1: Number of patients with non-missing values at baseline and month 30.
N2: Number of patients included in the ANCOVA (MMRM) model e.g. all patients with non-missing TTR genotype and values at baseline and least one post baseline assessment.
[1] LSMeans are from an ANCOVA (MMRM) model with an unstructured covariance matrix; center and subject within center as random effects; treatment, visit, TTR genotype (variant and wild-type), and visit by treatment interaction, as fixed effects and baseline score as covariate.
[2] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochrane's Q statistic..
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 13NOV2019

## Anhang 4-G16: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 5 Punkte im KCCQ-OSS

Table 14.P2.3.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

| Score | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall Score | Overall | 105/176 ( 59.7) | 17.81 (11.93, 18.20) | 128/177 ( 72.3) | 11.99 (11.63, 12.19) | 0.62 ( 0.47, 0.80) | 0.0003 | |
| | Age | | | | | | | 0.9192 |
| | <75 years | 46/ 71 ( 64.8) | 12.06 (11.63, 23.66) | 66/ 90 ( 73.3) | 11.96 ( 6.24, 12.22) | 0.63 ( 0.43, 0.92) | 0.0167 | |
| | >= 75 years | 59/105 ( 56.2) | 17.87 (11.73, 23.89) | 62/ 87 ( 71.3) | 12.02 (11.63, 17.35) | 0.59 ( 0.41, 0.86) | 0.0055 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6193 |
| | Female | 7/ 18 ( 38.9) | NE ( 6.01, NE ) | 13/ 20 ( 65.0) | 11.99 ( 5.95, 17.71) | 0.63 ( 0.25, 1.59) | 0.3257 | |
| | Male | 98/158 ( 62.0) | 17.68 (11.93, 18.20) | 115/157 ( 73.2) | 11.99 (11.56, 12.22) | 0.62 ( 0.47, 0.82) | 0.0008 | |
| | Region | | | | | | | 0.9016 |
| | Europe | 33/ 56 ( 58.9) | 12.22 ( 6.47, 30.16) | 49/ 63 ( 77.8) | 11.93 ( 6.24, 12.16) | 0.58 ( 0.37, 0.90) | 0.0157 | |
| | North America | 64/109 ( 58.7) | 17.91 (11.76, 23.66) | 74/108 ( 68.5) | 12.12 (11.76, 17.71) | 0.63 ( 0.45, 0.89) | 0.0083 | |
| | Elsewhere | 8/ 11 ( 72.7) | 18.07 ( 5.98, NE ) | 5/ 6 ( 83.3) | 9.08 ( 5.78, NE ) | 0.74 ( 0.24, 2.27) | 0.5920 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3363 |
| | Variant | 21/ 42 ( 50.0) | 11.96 ( 6.21, 30.59) | 31/ 43 ( 72.1) | 6.44 ( 6.05, 12.09) | 0.51 ( 0.28, 0.90) | 0.0215 | |
| | Wild-Type | 84/134 ( 62.7) | 17.81 (11.96, 18.27) | 97/134 ( 72.4) | 12.12 (11.76, 17.35) | 0.65 ( 0.48, 0.87) | 0.0041 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3646 |
| | Class I+II | 75/121 ( 62.0) | 17.68 (11.86, 23.49) | 91/114 ( 79.8) | 11.99 (11.56, 12.22) | 0.58 ( 0.43, 0.79) | 0.0006 | |
| | Class III | 30/ 55 ( 54.5) | 17.91 ( 6.47, 23.89) | 37/ 63 ( 58.7) | 11.99 ( 6.34, 17.74) | 0.72 ( 0.44, 1.17) | 0.1810 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G17: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 5 Punkte im KCCQ-OSS

Table 14.P2.3.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Time to Improvement in KCCQ Scores by >=5 Points
Intent-to-Treat Population

| Score | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall Score | Overall | 76/176 ( 43.2) | 20.11 (12.35, NE ) | 61/177 ( 34.5) | NE (24.05, NE ) | 1.27 ( 0.90, 1.77) | 0.1716 | |
| | Age | | | | | | | 0.8583 |
| | <75 years | 29/ 71 ( 40.8) | 30.16 (18.10, NE ) | 30/ 90 ( 33.3) | NE (12.25, NE ) | 1.33 ( 0.79, 2.22) | 0.2796 | |
| | >= 75 years | 47/105 ( 44.8) | 17.97 (12.02, NE ) | 31/ 87 ( 35.6) | NE (18.10, NE ) | 1.26 ( 0.80, 1.99) | 0.3184 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5218 |
| | Female | 8/ 18 ( 44.4) | 18.27 ( 6.01, NE ) | 7/ 20 ( 35.0) | NE ( 6.47, NE ) | 0.79 ( 0.28, 2.26) | 0.6595 | |
| | Male | 68/158 ( 43.0) | 23.66 (12.22, NE ) | 54/157 ( 34.4) | NE (24.05, NE ) | 1.31 ( 0.92, 1.88) | 0.1370 | |
| | Region | | | | | | | 0.9606 |
| | Europe | 26/ 56 ( 46.4) | 18.43 (12.02, NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (12.45, NE ) | 1.28 ( 0.71, 2.31) | 0.4070 | |
| | North America | 46/109 ( 42.2) | 23.66 (12.02, NE ) | 39/108 ( 36.1) | NE (12.25, NE ) | 1.28 ( 0.83, 1.96) | 0.2641 | |
| | Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE ( 6.05, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 5.75, NE ) | 1.72 ( 0.28, 10.68) | 0.5622 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7816 |
| | Variant | 16/ 42 ( 38.1) | 18.27 (11.96, NE ) | 11/ 43 ( 25.6) | NE (12.22, NE ) | 1.37 ( 0.63, 3.00) | 0.4253 | |
| | Wild-Type | 60/134 ( 44.8) | 23.66 (12.22, NE ) | 50/134 ( 37.3) | NE (18.10, NE ) | 1.23 ( 0.84, 1.79) | 0.2809 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3090 |
| | Class I+II | 50/121 ( 41.3) | NE (18.23, NE ) | 37/114 ( 32.5) | NE ( NE , NE ) | 1.46 ( 0.95, 2.24) | 0.0850 | |
| | Class III | 26/ 55 ( 47.3) | 11.86 ( 6.44, 18.43) | 24/ 63 ( 38.1) | 24.05 ( 6.44, NE ) | 1.03 ( 0.58, 1.82) | 0.9269 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G18: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 6 Punkte im KCCQ-CSS

Table 14.P2.3.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

| Score | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Clinical Summary Score | Overall | 107/176 ( 60.8) | 17.64 (11.79, 18.20) | 127/177 ( 71.8) | 11.99 ( 6.60, 12.22) | 0.66 ( 0.51, 0.86) | 0.0019 | |
| | Age | | | | | | | 0.7470 |
| | <75 years | 47/ 71 ( 66.2) | 11.96 (11.56, 19.91) | 67/ 90 ( 74.4) | 11.99 ( 6.47, 12.45) | 0.68 ( 0.47, 1.00) | 0.0485 | |
| | >= 75 years | 60/105 ( 57.1) | 17.91 (11.73, 23.62) | 60/ 87 ( 69.0) | 11.96 ( 6.41, 17.71) | 0.62 ( 0.43, 0.89) | 0.0108 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9155 |
| | Female | 9/ 18 ( 50.0) | 6.47 ( 5.95, NE ) | 12/ 20 ( 60.0) | 6.14 ( 5.91, 18.30) | 0.87 ( 0.36, 2.12) | 0.7545 | |
| | Male | 98/158 ( 62.0) | 17.81 (11.79, 18.20) | 115/157 ( 73.2) | 11.99 ( 6.83, 12.22) | 0.66 ( 0.50, 0.87) | 0.0029 | |
| | Region | | | | | | | 0.3186 |
| | Europe | 32/ 56 ( 57.1) | 17.64 ( 6.47, 24.21) | 48/ 63 ( 76.2) | 11.99 ( 6.37, 12.22) | 0.62 ( 0.39, 0.97) | 0.0366 | |
| | North America | 64/109 ( 58.7) | 18.04 (11.96, 23.72) | 74/108 ( 68.5) | 11.99 ( 6.47, 17.71) | 0.62 ( 0.44, 0.87) | 0.0055 | |
| | Elsewhere | 11/ 11 (100.0) | 6.28 ( 5.72, 11.79) | 5/ 6 ( 83.3) | 6.11 ( 5.78, NE ) | 1.61 ( 0.52, 4.98) | 0.4124 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0858 |
| | Variant | 19/ 42 ( 45.2) | 17.91 ( 6.28, NE ) | 31/ 43 ( 72.1) | 6.44 ( 5.95, 12.02) | 0.47 ( 0.26, 0.85) | 0.0126 | |
| | Wild-Type | 88/134 ( 65.7) | 17.64 (11.79, 18.20) | 96/134 ( 71.6) | 12.02 (11.56, 17.71) | 0.74 ( 0.56, 1.00) | 0.0477 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2604 |
| | Class I+II | 76/121 ( 62.8) | 17.91 (11.93, 23.29) | 88/114 ( 77.2) | 11.96 ( 6.47, 12.22) | 0.62 ( 0.46, 0.85) | 0.0026 | |
| | Class III | 31/ 55 ( 56.4) | 12.06 ( 6.44, 23.66) | 39/ 63 ( 61.9) | 12.02 ( 6.37, 18.20) | 0.82 ( 0.51, 1.32) | 0.4191 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G19: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS

Table 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

| Score | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Clinical Summary Score | Overall | 91/176 ( 51.7) | 23.66 (18.04, 24.44) | 115/177 ( 65.0) | 17.68 (12.02, 18.20) | 0.60 ( 0.45, 0.79) | 0.0003 | |
| | Age | | | | | | | 0.6827 |
| | <75 years | 41/ 71 ( 57.7) | 19.91 (12.22, 29.57) | 61/ 90 ( 67.8) | 17.74 (12.02, 18.30) | 0.62 ( 0.42, 0.93) | 0.0201 | |
| | >= 75 years | 50/105 ( 47.6) | 23.89 (17.91, NE ) | 54/ 87 ( 62.1) | 17.35 (11.96, 18.27) | 0.55 ( 0.37, 0.81) | 0.0029 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9765 |
| | Female | 8/ 18 ( 44.4) | 30.46 ( 6.01, 30.46) | 12/ 20 ( 60.0) | 17.68 ( 6.05, 18.20) | 0.87 ( 0.33, 2.31) | 0.7861 | |
| | Male | 83/158 ( 52.5) | 23.66 (18.04, 24.44) | 103/157 ( 65.6) | 17.35 (12.02, 18.27) | 0.59 ( 0.44, 0.80) | 0.0005 | |
| | Region | | | | | | | 0.8257 |
| | Europe | 29/ 56 ( 51.8) | 18.20 (12.22, NE ) | 45/ 63 ( 71.4) | 12.16 ( 9.72, 18.20) | 0.54 ( 0.34, 0.87) | 0.0108 | |
| | North America | 52/109 ( 47.7) | 23.89 (18.04, NE ) | 65/108 ( 60.2) | 18.14 (12.09, 18.30) | 0.60 ( 0.41, 0.86) | 0.0061 | |
| | Elsewhere | 10/ 11 ( 90.9) | 11.79 ( 5.98, 23.95) | 5/ 6 ( 83.3) | 6.11 ( 5.78, NE ) | 0.77 ( 0.26, 2.30) | 0.6371 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1322 |
| | Variant | 17/ 42 ( 40.5) | 30.46 ( 6.31, NE ) | 29/ 43 ( 67.4) | 12.06 ( 6.14, 12.52) | 0.42 ( 0.22, 0.79) | 0.0067 | |
| | Wild-Type | 74/134 ( 55.2) | 23.62 (18.04, 24.44) | 86/134 ( 64.2) | 17.81 (12.09, 18.30) | 0.66 ( 0.48, 0.90) | 0.0097 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0306 |
| | Class I+II | 62/121 ( 51.2) | 23.95 (18.14, NE ) | 82/114 ( 71.9) | 17.35 (11.99, 18.23) | 0.50 ( 0.36, 0.70) | <.0001 | |
| | Class III | 29/ 55 ( 52.7) | 18.04 ( 6.47, 23.89) | 33/ 63 ( 52.4) | 17.71 (11.96, 23.95) | 0.94 ( 0.57, 1.56) | 0.8251 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G20: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 6 Punkte im KCCQ-CSS

Table 14.P2.3.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Time to Improvement in KCCQ Scores by >=6 Points
Intent-to-Treat Population

| Score | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Clinical Summary Score | Overall | 67/176 ( 38.1) | NE (24.18, NE ) | 56/177 ( 31.6) | NE ( NE , NE ) | 1.17 ( 0.82, 1.66) | 0.3970 | |
| | Age | | | | | | | 0.9078 |
| | <75 years | 23/ 71 ( 32.4) | NE (30.16, NE ) | 26/ 90 ( 28.9) | NE ( NE , NE ) | 1.22 ( 0.69, 2.16) | 0.4862 | |
| | >= 75 years | 44/105 ( 41.9) | 24.41 (12.48, NE ) | 30/ 87 ( 34.5) | NE (18.10, NE ) | 1.16 ( 0.73, 1.85) | 0.5249 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1224 |
| | Female | 9/ 18 ( 50.0) | 24.18 ( 6.11, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | 12.22 ( 6.05, NE ) | 0.44 ( 0.16, 1.20) | 0.1100 | |
| | Male | 58/158 ( 36.7) | NE (24.18, NE ) | 47/157 ( 29.9) | NE ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.87, 1.87) | 0.2176 | |
| | Region | | | | | | | 0.9555 |
| | Europe | 21/ 56 ( 37.5) | NE (12.02, NE ) | 18/ 63 ( 28.6) | NE (29.93, NE ) | 1.15 ( 0.61, 2.16) | 0.6674 | |
| | North America | 43/109 ( 39.4) | 30.16 (17.97, NE ) | 36/108 ( 33.3) | NE (24.15, NE ) | 1.21 ( 0.78, 1.89) | 0.4015 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (17.77, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 5.75, NE ) | 1.22 ( 0.19, 7.86) | 0.8325 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8475 |
| | Variant | 15/ 42 ( 35.7) | 23.98 (11.96, NE ) | 11/ 43 ( 25.6) | NE (23.98, NE ) | 1.24 ( 0.56, 2.73) | 0.5939 | |
| | Wild-Type | 52/134 ( 38.8) | NE (24.18, NE ) | 45/134 ( 33.6) | NE (29.93, NE ) | 1.14 ( 0.77, 1.70) | 0.5099 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2165 |
| | Class I+II | 46/121 ( 38.0) | NE (24.18, NE ) | 34/114 ( 29.8) | NE ( NE , NE ) | 1.40 ( 0.90, 2.19) | 0.1352 | |
| | Class III | 21/ 55 ( 38.2) | 24.41 ( 6.51, NE ) | 22/ 63 ( 34.9) | 29.93 ( 6.41, NE ) | 0.92 ( 0.50, 1.68) | 0.7851 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G21: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS

Table 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

| Score | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Clinical Summary Score | Overall | 51/176 ( 29.0) | NE ( NE , NE ) | 32/177 ( 18.1) | NE ( NE , NE ) | 1.57 ( 1.01, 2.45) | 0.0458 | |
| | Age | | | | | | | 0.8263 |
| | <75 years | 15/ 71 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 13/ 90 ( 14.4) | NE ( NE , NE ) | 1.82 ( 0.85, 3.92) | 0.1254 | |
| | >= 75 years | 36/105 ( 34.3) | NE (23.75, NE ) | 19/ 87 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) | 1.52 ( 0.87, 2.65) | 0.1446 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1155 |
| | Female | 7/ 18 ( 38.9) | NE ( 6.11, NE ) | 6/ 20 ( 30.0) | NE (11.83, NE ) | 0.54 ( 0.16, 1.75) | 0.3021 | |
| | Male | 44/158 ( 27.8) | NE ( NE , NE ) | 26/157 ( 16.6) | NE ( NE , NE ) | 1.77 ( 1.09, 2.88) | 0.0210 | |
| | Region | | | | | | | 0.8157 |
| | Europe | 18/ 56 ( 32.1) | NE (23.98, NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 1.82 ( 0.84, 3.96) | 0.1320 | |
| | North America | 32/109 ( 29.4) | NE ( NE , NE ) | 21/108 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 1.50 ( 0.86, 2.60) | 0.1512 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 5.75, NE ) | 0.66 ( 0.01, 56.11) | 0.8557 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2407 |
| | Variant | 13/ 42 ( 31.0) | NE (12.48, NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 3.04 ( 0.96, 9.66) | 0.0594 | |
| | Wild-Type | 38/134 ( 28.4) | NE ( NE , NE ) | 28/134 ( 20.9) | NE ( NE , NE ) | 1.38 ( 0.85, 2.24) | 0.1985 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0352 |
| | Class I+II | 34/121 ( 28.1) | NE ( NE , NE ) | 16/114 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 2.52 ( 1.38, 4.60) | 0.0025 | |
| | Class III | 17/ 55 ( 30.9) | NE (17.61, NE ) | 16/ 63 ( 25.4) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.49, 1.95) | 0.9522 | |

[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and baseline value in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, baseline value and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G22: Subgruppenergebnisse für UE

Table 14.P2.4.2.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event
Safety Population

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 173/176 ( 98.3) | 0.92 ( 0.62, 1.15) | 175/177 ( 98.9) | 0.95 ( 0.69, 1.22) | 0.96 ( 0.78, 1.19) | 0.7350 | |
| Age | | | | | | | 0.7631 |
| <75 years | 71/ 71 (100.0) | 1.15 ( 0.72, 1.31) | 89/ 90 ( 98.9) | 0.95 ( 0.66, 1.48) | 0.96 ( 0.70, 1.32) | 0.8242 | |
| >= 75 years | 102/105 ( 97.1) | 0.69 ( 0.49, 1.18) | 86/ 87 ( 98.9) | 1.02 ( 0.53, 1.45) | 0.93 ( 0.69, 1.24) | 0.6126 | |
| Gender | | | | | | | 0.3577 |
| Female | 17/ 18 ( 94.4) | 0.71 ( 0.10, 2.76) | 20/ 20 (100.0) | 1.13 ( 0.07, 2.30) | 0.93 ( 0.46, 1.88) | 0.8490 | |
| Male | 156/158 ( 98.7) | 0.94 ( 0.62, 1.18) | 155/157 ( 98.7) | 0.95 ( 0.69, 1.22) | 0.99 ( 0.80, 1.24) | 0.9604 | |
| Region | | | | | | | 0.6468 |
| Europe | 56/ 56 (100.0) | 0.84 ( 0.49, 1.41) | 63/ 63 (100.0) | 1.12 ( 0.49, 1.97) | 1.03 ( 0.72, 1.49) | 0.8674 | |
| North America | 108/109 ( 99.1) | 0.92 ( 0.62, 1.18) | 106/108 ( 98.1) | 0.95 ( 0.66, 1.15) | 0.98 ( 0.75, 1.29) | 0.8973 | |
| Elsewhere | 9/ 11 ( 81.8) | 0.53 ( 0.16, 6.44) | 6/ 6 (100.0) | 1.12 ( 0.03, 7.20) | 0.81 ( 0.27, 2.43) | 0.7053 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.4091 |
| Variant | 42/ 42 (100.0) | 0.72 ( 0.30, 1.15) | 42/ 43 ( 97.7) | 0.95 ( 0.49, 2.20) | 1.11 ( 0.72, 1.71) | 0.6400 | |
| Wild-Type | 131/134 ( 97.8) | 0.95 ( 0.59, 1.35) | 133/134 ( 99.3) | 0.97 ( 0.66, 1.22) | 0.91 ( 0.72, 1.17) | 0.4675 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.8152 |
| Class I+II | 119/121 ( 98.3) | 0.95 ( 0.59, 1.18) | 113/114 ( 99.1) | 0.99 ( 0.66, 1.54) | 0.94 ( 0.72, 1.21) | 0.6165 | |
| Class III | 54/ 55 ( 98.2) | 0.76 ( 0.49, 1.31) | 62/ 63 ( 98.4) | 0.95 ( 0.53, 1.45) | 1.01 ( 0.70, 1.46) | 0.9629 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G23: Subgruppenergebnisse für Nicht schwere UE

Table 14.P2.4.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event
Safety Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 171/176 ( 97.2) | 0.94 ( 0.62, 1.18) | 173/177 ( 97.7) | 1.02 ( 0.76, 1.45) | 0.97 ( 0.79, 1.20) | 0.7884 | |
| Age | | | | | | | 0.3681 |
| <75 years | 71/ 71 (100.0) | 1.15 ( 0.72, 1.31) | 88/ 90 ( 97.8) | 1.08 ( 0.76, 2.30) | 1.05 ( 0.76, 1.44) | 0.7705 | |
| >= 75 years | 100/105 ( 95.2) | 0.72 ( 0.49, 1.35) | 85/ 87 ( 97.7) | 1.02 ( 0.53, 1.45) | 0.89 ( 0.66, 1.19) | 0.4180 | |
| Gender | | | | | | | 0.4381 |
| Female | 17/ 18 ( 94.4) | 0.71 ( 0.10, 2.76) | 19/ 20 ( 95.0) | 1.13 ( 0.07, 2.30) | 0.96 ( 0.47, 1.94) | 0.9041 | |
| Male | 154/158 ( 97.5) | 0.95 ( 0.62, 1.22) | 154/157 ( 98.1) | 1.02 ( 0.76, 1.54) | 0.99 ( 0.79, 1.24) | 0.9587 | |
| Region | | | | | | | 0.6524 |
| Europe | 55/ 56 ( 98.2) | 0.84 ( 0.49, 1.41) | 62/ 63 ( 98.4) | 1.15 ( 0.49, 2.04) | 1.02 ( 0.71, 1.48) | 0.8988 | |
| North America | 107/109 ( 98.2) | 0.95 ( 0.69, 1.22) | 105/108 ( 97.2) | 0.97 ( 0.76, 1.45) | 1.00 ( 0.76, 1.31) | 0.9936 | |
| Elsewhere | 9/ 11 ( 81.8) | 0.53 ( 0.16, 6.44) | 6/ 6 (100.0) | 1.12 ( 0.03, 8.11) | 0.74 ( 0.24, 2.28) | 0.6048 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.2840 |
| Variant | 41/ 42 ( 97.6) | 0.82 ( 0.49, 1.15) | 41/ 43 ( 95.3) | 1.12 ( 0.53, 2.92) | 1.16 ( 0.75, 1.81) | 0.4979 | |
| Wild-Type | 130/134 ( 97.0) | 0.97 ( 0.59, 1.41) | 132/134 ( 98.5) | 1.02 ( 0.69, 1.41) | 0.91 ( 0.71, 1.16) | 0.4594 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.8588 |
| Class I+II | 118/121 ( 97.5) | 0.95 ( 0.59, 1.18) | 112/114 ( 98.2) | 1.02 ( 0.72, 1.84) | 0.95 ( 0.73, 1.23) | 0.6877 | |
| Class III | 53/ 55 ( 96.4) | 0.79 ( 0.49, 1.41) | 61/ 63 ( 96.8) | 0.99 ( 0.53, 1.61) | 1.01 ( 0.70, 1.46) | 0.9684 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G24: Subgruppenergebnisse für Schwere UE

Table 14.P2.4.2.3
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event
Safety Population

Version: Final

| Subgroup<br>Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176)<br>n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177)<br>n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 110/176 ( 62.5) | 20.04 (14.72, 24.54) | 114/177 ( 64.4) | 19.68 (14.32, 23.39) | 0.94 ( 0.72, 1.22) | 0.6378 | |
| Age | | | | | | | 0.8157 |
| <75 years | 42/ 71 ( 59.2) | 24.54 (19.68, 28.75) | 55/ 90 ( 61.1) | 23.43 (17.02, 27.14) | 0.88 ( 0.59, 1.31) | 0.5220 | |
| >= 75 years | 68/105 ( 64.8) | 14.69 (11.27, 22.01) | 59/ 87 ( 67.8) | 17.18 (12.16, 19.68) | 0.96 ( 0.68, 1.37) | 0.8332 | |
| Gender | | | | | | | 0.1470 |
| Female | 15/ 18 ( 83.3) | 12.62 ( 6.80, 22.01) | 12/ 20 ( 60.0) | 19.78 ( 5.52, NE ) | 1.48 ( 0.67, 3.27) | 0.3361 | |
| Male | 95/158 ( 60.1) | 20.27 (16.49, 26.41) | 102/157 ( 65.0) | 19.15 (14.32, 23.39) | 0.87 ( 0.66, 1.16) | 0.3405 | |
| Region | | | | | | | 0.6716 |
| Europe | 32/ 56 ( 57.1) | 22.47 (12.62, NE ) | 34/ 63 ( 54.0) | 26.22 (18.50, NE ) | 1.12 ( 0.69, 1.81) | 0.6544 | |
| North America | 71/109 ( 65.1) | 19.68 (13.70, 23.82) | 76/108 ( 70.4) | 17.18 ( 9.66, 19.91) | 0.85 ( 0.61, 1.18) | 0.3300 | |
| Elsewhere | 7/ 11 ( 63.6) | 22.01 ( 2.89, NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 11.19 ( 2.83, NE ) | 0.88 ( 0.25, 3.03) | 0.8357 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.5384 |
| Variant | 32/ 42 ( 76.2) | 12.06 ( 6.67, 20.04) | 30/ 43 ( 69.8) | 14.16 ( 6.70, 23.23) | 1.05 ( 0.64, 1.73) | 0.8484 | |
| Wild-Type | 78/134 ( 58.2) | 22.74 (17.94, 27.14) | 84/134 ( 62.7) | 19.91 (16.07, 25.99) | 0.88 ( 0.64, 1.20) | 0.4015 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.1769 |
| Class I+II | 71/121 ( 58.7) | 23.95 (19.29, 28.58) | 72/114 ( 63.2) | 19.15 (15.38, 25.33) | 0.81 ( 0.58, 1.13) | 0.2096 | |
| Class III | 39/ 55 ( 70.9) | 12.39 ( 6.80, 17.22) | 42/ 63 ( 66.7) | 19.68 ( 7.13, 23.43) | 1.17 ( 0.75, 1.82) | 0.4853 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G25: Subgruppenergebnisse für SUE

Table 14.P2.4.2.2
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event
Safety Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 133/176 ( 75.6) | 12.39 ( 8.74, 16.49) | 140/177 ( 79.1) | 10.64 ( 8.80, 15.38) | 0.92 ( 0.72, 1.17) | 0.4901 | |
| Age | | | | | | | 0.8646 |
| <75 years | 54/ 71 ( 76.1) | 16.49 ( 9.13, 23.33) | 66/ 90 ( 73.3) | 12.35 ( 7.36, 22.97) | 0.92 ( 0.64, 1.32) | 0.6476 | |
| >= 75 years | 79/105 ( 75.2) | 10.61 ( 6.21, 14.69) | 74/ 87 ( 85.1) | 10.64 ( 8.34, 14.32) | 0.90 ( 0.65, 1.24) | 0.5191 | |
| Gender | | | | | | | 0.3760 |
| Female | 15/ 18 ( 83.3) | 10.46 ( 3.02, 20.44) | 14/ 20 ( 70.0) | 7.13 ( 2.10, 24.84) | 1.08 ( 0.50, 2.35) | 0.8414 | |
| Male | 118/158 ( 74.7) | 12.39 ( 8.74, 16.49) | 126/157 ( 80.3) | 12.02 ( 8.97, 14.85) | 0.88 ( 0.68, 1.13) | 0.3192 | |
| Region | | | | | | | 0.1648 |
| Europe | 46/ 56 ( 82.1) | 10.37 ( 6.83, 14.69) | 46/ 63 ( 73.0) | 14.72 ( 8.48, 22.34) | 1.28 ( 0.85, 1.93) | 0.2409 | |
| North America | 79/109 ( 72.5) | 12.81 ( 8.74, 19.68) | 89/108 ( 82.4) | 10.12 ( 8.08, 15.38) | 0.80 ( 0.59, 1.09) | 0.1572 | |
| Elsewhere | 8/ 11 ( 72.7) | 10.48 ( 2.33, NE ) | 5/ 6 ( 83.3) | 5.78 ( 0.03, NE ) | 0.40 ( 0.11, 1.40) | 0.1512 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.6570 |
| Variant | 35/ 42 ( 83.3) | 7.13 ( 4.57, 16.49) | 35/ 43 ( 81.4) | 9.72 ( 5.36, 18.60) | 0.98 ( 0.61, 1.57) | 0.9264 | |
| Wild-Type | 98/134 ( 73.1) | 12.88 (10.48, 17.25) | 105/134 ( 78.4) | 12.06 ( 8.97, 15.93) | 0.89 ( 0.67, 1.17) | 0.4081 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.5364 |
| Class I+II | 88/121 ( 72.7) | 14.72 (11.53, 22.01) | 88/114 ( 77.2) | 12.35 ( 9.59, 17.87) | 0.86 ( 0.64, 1.16) | 0.3191 | |
| Class III | 45/ 55 ( 81.8) | 6.67 ( 3.09, 10.51) | 52/ 63 ( 82.5) | 8.28 ( 4.83, 14.32) | 1.02 ( 0.68, 1.53) | 0.9187 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G26: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten

Table 14.P2.4.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug
Safety Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 40/176 ( 22.7) | NE ( NE , NE ) | 51/177 ( 28.8) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.49, 1.13) | 0.1665 | |
| Age | | | | | | | 0.2397 |
| <75 years | 12/ 71 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 25/ 90 ( 27.8) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.26, 1.04) | 0.0635 | |
| >= 75 years | 28/105 ( 26.7) | NE ( NE , NE ) | 26/ 87 ( 29.9) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.55, 1.63) | 0.8454 | |
| Gender | | | | | | | 0.0346 |
| Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 10/ 20 ( 50.0) | 22.64 ( 7.13, NE ) | 0.14 ( 0.03, 0.59) | 0.0070 | |
| Male | 37/158 ( 23.4) | NE ( NE , NE ) | 41/157 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.58, 1.41) | 0.6539 | |
| Region | | | | | | | 0.7248 |
| Europe | 12/ 56 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 15/ 63 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.37, 1.68) | 0.5361 | |
| North America | 25/109 ( 22.9) | NE ( NE , NE ) | 35/108 ( 32.4) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.41, 1.15) | 0.1543 | |
| Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (18.69, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (22.64, NE ) | 2.13 ( 0.22, 20.78) | 0.5141 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.3275 |
| Variant | 14/ 42 ( 33.3) | NE (18.76, NE ) | 20/ 43 ( 46.5) | 23.95 (14.95, NE ) | 0.60 ( 0.30, 1.19) | 0.1428 | |
| Wild-Type | 26/134 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 31/134 ( 23.1) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.53, 1.51) | 0.6774 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.7856 |
| Class I+II | 19/121 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 24/114 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.39, 1.29) | 0.2560 | |
| Class III | 21/ 55 ( 38.2) | NE (16.66, NE ) | 27/ 63 ( 42.9) | 28.06 (23.23, NE ) | 0.81 ( 0.45, 1.44) | 0.4757 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G27: Subgruppenergebnisse für UE, die zur Dosisreduktion führten

Table 14.P2.4.2.6
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to dose reduction
Safety Population

Version: Final

| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 2/176 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 4/177 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.09, 2.75) | 0.4285 | |
| Age | | | | | | | 0.9953 |
| <75 years | 2/ 71 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.15, 5.20) | 0.8779 | |
| >= 75 years | 0/105 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 87 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| Gender | | | | | | | 0.9950 |
| Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| Male | 2/158 ( 1.3) | NE ( NE , NE ) | 2/157 ( 1.3) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.15, 7.39) | 0.9703 | |
| Region | | | | | | | 1.0000 |
| Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| North America | 2/109 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 3/108 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.12, 4.26) | 0.7096 | |
| Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 0.56, NE ) | NE | | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.9797 |
| Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.05, 5.78) | 0.5967 | |
| Wild-Type | 1/134 ( 0.7) | NE ( NE , NE ) | 2/134 ( 1.5) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.05, 6.20) | 0.6347 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.9701 |
| Class I+II | 1/121 ( 0.8) | NE ( NE , NE ) | 2/114 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.05, 5.65) | 0.5839 | |
| Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.05, 6.11) | 0.6264 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G28: Subgruppenergebnisse für Häufige UE nach SOC und PT

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS | Overall | 24/176 ( 13.6) | NE ( NE , NE ) | 24/177 ( 13.6) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.53, 1.64) | 0.7953 | |
| | Age | | | | | | | 0.3507 |
| | <75 years | 11/ 71 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.20 ( 0.51, 2.83) | 0.6763 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 14/ 87 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.36, 1.65) | 0.5010 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3314 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (29.86, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 2.24 ( 0.22, 22.90) | 0.4961 | |
| | Male | 21/158 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 23/157 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.46, 1.52) | 0.5690 | |
| | Region | | | | | | | 0.2179 |
| | Europe | 8/ 56 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.46, 3.85) | 0.6037 | |
| | North America | 15/109 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.43, 1.83) | 0.7517 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | 24.57 ( 6.67, NE ) | 0.14 ( 0.01, 1.43) | 0.0967 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5069 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.32, 5.88) | 0.6702 | |
| | Wild-Type | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.46, 1.59) | 0.6120 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6702 |
| | Class I+II | 18/121 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 18/114 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.45, 1.66) | 0.6601 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.13 ( 0.36, 3.56) | 0.8305 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: Anaemia | Overall | 11/176 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.35, 1.74) | 0.5409 | |
| | Age | | | | | | | 0.4030 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.31, 3.77) | 0.8967 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.22, 1.86) | 0.4145 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2388 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (29.86, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.86 ( 0.18, 19.47) | 0.6062 | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.25, 1.49) | 0.2731 | |
| | Region | | | | | | | 0.8625 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.13, 2.74) | 0.5128 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 7/108 ( 6.5) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.39, 2.97) | 0.8923 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 6.67, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2949 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.34 ( 0.31, 5.75) | 0.6934 | |
| | Wild-Type | 6/134 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.21, 1.60) | 0.2925 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6685 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.25, 1.84) | 0.4486 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.25, 4.17) | 0.9722 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS | Overall | 125/176 ( 71.0) | 11.76 (10.35, 15.24) | 124/177 ( 70.1) | 12.16 ( 8.61, 15.61) | 0.97 ( 0.75, 1.24) | 0.7924 | |
| | Age | | | | | | | 0.5413 |
| | <75 years | 57/ 71 ( 80.3) | 11.76 ( 8.48, 15.24) | 65/ 90 ( 72.2) | 9.59 ( 8.02, 17.74) | 1.05 ( 0.73, 1.50) | 0.7962 | |
| | >= 75 years | 68/105 ( 64.8) | 11.96 ( 9.59, 21.19) | 59/ 87 ( 67.8) | 13.54 ( 8.34, 16.95) | 0.93 ( 0.65, 1.32) | 0.6771 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1937 |
| | Female | 15/ 18 ( 83.3) | 10.53 ( 2.63, 17.61) | 12/ 20 ( 60.0) | 12.45 ( 7.23, 25.56) | 1.48 ( 0.69, 3.19) | 0.3159 | |
| | Male | 110/158 ( 69.6) | 11.89 (10.38, 16.76) | 112/157 ( 71.3) | 10.87 ( 8.34, 15.61) | 0.90 ( 0.69, 1.18) | 0.4439 | |
| | Region | | | | | | | 0.0980 |
| | Europe | 44/ 56 ( 78.6) | 10.55 ( 5.13, 15.05) | 40/ 63 ( 63.5) | 16.85 ( 9.20, 24.11) | 1.42 ( 0.92, 2.18) | 0.1131 | |
| | North America | 76/109 ( 69.7) | 11.96 ( 9.59, 19.15) | 80/108 ( 74.1) | 9.82 ( 7.79, 15.01) | 0.84 ( 0.61, 1.15) | 0.2771 | |
| | Elsewhere | 5/ 11 ( 45.5) | NE ( 5.55, NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 14.08 ( 2.83, NE ) | 0.43 ( 0.11, 1.69) | 0.2284 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0481 |
| | Variant | 36/ 42 ( 85.7) | 6.67 ( 4.60, 14.16) | 28/ 43 ( 65.1) | 9.20 ( 7.79, 19.38) | 1.48 ( 0.90, 2.43) | 0.1185 | |
| | Wild-Type | 89/134 ( 66.4) | 13.47 (10.61, 20.50) | 96/134 ( 71.6) | 12.78 ( 8.34, 17.08) | 0.83 ( 0.62, 1.11) | 0.2151 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0648 |
| | Class I+II | 83/121 ( 68.6) | 15.05 (11.40, 20.67) | 82/114 ( 71.9) | 10.38 ( 8.34, 15.38) | 0.81 ( 0.60, 1.10) | 0.1754 | |
| | Class III | 42/ 55 ( 76.4) | 7.10 ( 3.02, 10.51) | 42/ 63 ( 66.7) | 14.32 ( 7.79, 19.68) | 1.32 ( 0.86, 2.03) | 0.2021 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial fibrillation | Overall | 35/176 ( 19.9) | NE ( NE , NE ) | 33/177 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.61, 1.57) | 0.9226 | |
| | Age | | | | | | | 0.3800 |
| | <75 years | 17/ 71 ( 23.9) | NE ( NE , NE ) | 16/ 90 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 1.25 ( 0.63, 2.48) | 0.5238 | |
| | >= 75 years | 18/105 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 17/ 87 ( 19.5) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.39, 1.49) | 0.4250 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3686 |
| | Female | 5/ 18 ( 27.8) | NE (11.40, NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.39, NE ) | 1.73 ( 0.41, 7.31) | 0.4533 | |
| | Male | 30/158 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 30/157 ( 19.1) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.54, 1.48) | 0.6613 | |
| | Region | | | | | | | 0.0162 |
| | Europe | 19/ 56 ( 33.9) | NE (23.56, NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 2.48 ( 1.12, 5.48) | 0.0249 | |
| | North America | 16/109 ( 14.7) | NE ( NE , NE ) | 24/108 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.29, 1.03) | 0.0636 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6950 |
| | Variant | 8/ 42 ( 19.0) | NE (28.12, NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 1.14 ( 0.41, 3.15) | 0.8053 | |
| | Wild-Type | 27/134 ( 20.1) | NE ( NE , NE ) | 26/134 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.55, 1.61) | 0.8192 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5212 |
| | Class I+II | 27/121 ( 22.3) | NE ( NE , NE ) | 26/114 ( 22.8) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.52, 1.54) | 0.6935 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.36 ( 0.49, 3.75) | 0.5553 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial flutter | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 15/177 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.27, 1.32) | 0.2018 | |
| | Age | | | | | | | 0.0813 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.37, 5.10) | 0.6401 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 11/ 87 ( 12.6) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.11, 0.93) | 0.0356 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9885 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (18.04, NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 15/157 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.16, 1.00) | 0.0494 | |
| | Region | | | | | | | 0.9083 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.15, 7.61) | 0.9455 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.26, 1.63) | 0.3616 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (13.54, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2961 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.41 ( 0.23, 8.46) | 0.7082 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.18, 1.13) | 0.0879 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1907 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 13/114 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.17, 1.09) | 0.0755 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.59 ( 0.26, 9.61) | 0.6129 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure | Overall | 46/176 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) | 60/177 ( 33.9) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.47, 1.01) | 0.0566 | |
| | Age | | | | | | | 0.8034 |
| | <75 years | 19/ 71 ( 26.8) | NE ( NE , NE ) | 31/ 90 ( 34.4) | NE (24.41, NE ) | 0.64 ( 0.36, 1.13) | 0.1238 | |
| | >= 75 years | 27/105 ( 25.7) | NE ( NE , NE ) | 29/ 87 ( 33.3) | NE (25.56, NE ) | 0.75 ( 0.44, 1.26) | 0.2757 | |
| | Gender | | | | | | | 0.0210 |
| | Female | 8/ 18 ( 44.4) | 28.98 (13.77, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (25.56, NE ) | 2.89 ( 0.58, 14.47) | 0.1969 | |
| | Male | 38/158 ( 24.1) | NE ( NE , NE ) | 58/157 ( 36.9) | NE (24.41, NE ) | 0.59 ( 0.39, 0.89) | 0.0110 | |
| | Region | | | | | | | 0.3130 |
| | Europe | 25/ 56 ( 44.6) | NE (21.65, NE ) | 29/ 63 ( 46.0) | 25.33 (13.90, NE ) | 0.84 ( 0.49, 1.44) | 0.5281 | |
| | North America | 20/109 ( 18.3) | NE ( NE , NE ) | 28/108 ( 25.9) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.37, 1.16) | 0.1447 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 4.86, NE ) | 0.15 ( 0.02, 1.44) | 0.0997 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1322 |
| | Variant | 15/ 42 ( 35.7) | NE (22.47, NE ) | 12/ 43 ( 27.9) | NE (18.60, NE ) | 1.12 ( 0.52, 2.41) | 0.7765 | |
| | Wild-Type | 31/134 ( 23.1) | NE ( NE , NE ) | 48/134 ( 35.8) | NE (25.56, NE ) | 0.59 ( 0.37, 0.93) | 0.0231 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0365 |
| | Class I+II | 25/121 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) | 40/114 ( 35.1) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.31, 0.84) | 0.0085 | |
| | Class III | 21/ 55 ( 38.2) | NE (22.47, NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (24.11, NE ) | 1.18 ( 0.64, 2.19) | 0.5985 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure acute | Overall | 24/176 ( 13.6) | NE ( NE , NE ) | 17/177 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.30 ( 0.70, 2.43) | 0.4092 | |
| | Age | | | | | | | 0.5545 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.30, 2.63) | 0.8207 | |
| | >= 75 years | 18/105 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 1.46 ( 0.67, 3.18) | 0.3428 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8231 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE (28.62, NE ) | 1.48 ( 0.11, 20.81) | 0.7718 | |
| | Male | 22/158 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.66, 2.40) | 0.4859 | |
| | Region | | | | | | | 0.1869 |
| | Europe | 11/ 56 ( 19.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3.61 ( 1.00, 12.96) | 0.0492 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.92 ( 0.42, 2.01) | 0.8420 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (29.04, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2478 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 2.95 ( 0.60, 14.50) | 0.1833 | |
| | Wild-Type | 17/134 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.53, 2.14) | 0.8573 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0222 |
| | Class I+II | 14/121 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 15/114 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.38, 1.62) | 0.5102 | |
| | Class III | 10/ 55 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 5.68 ( 1.23, 26.14) | 0.0258 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure congestive | Overall | 22/176 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 33/177 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.37, 1.08) | 0.0934 | |
| | Age | | | | | | | 0.9188 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 15/ 90 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.25, 1.39) | 0.2266 | |
| | >= 75 years | 14/105 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 18/ 87 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.31, 1.28) | 0.2042 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3979 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 5/ 20 ( 25.0) | NE (19.78, NE ) | 0.28 ( 0.05, 1.57) | 0.1483 | |
| | Male | 20/158 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 28/157 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.39, 1.22) | 0.2019 | |
| | Region | | | | | | | 0.9471 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.06, 16.44) | 0.9862 | |
| | North America | 21/109 ( 19.3) | NE ( NE , NE ) | 32/108 ( 29.6) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.35, 1.06) | 0.0793 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7353 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 9/ 43 ( 20.9) | NE (25.36, NE ) | 0.73 ( 0.27, 1.97) | 0.5363 | |
| | Wild-Type | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 24/134 ( 17.9) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.31, 1.13) | 0.1132 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0271 |
| | Class I+II | 10/121 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 23/114 ( 20.2) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.17, 0.76) | 0.0072 | |
| | Class III | 12/ 55 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 1.34 ( 0.58, 3.10) | 0.5003 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Ventricular tachycardia | Overall | 7/176 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.18, 1.12) | 0.0860 | |
| | Age | | | | | | | 0.0925 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.30, 2.66) | 0.8382 | |
| | >= 75 years | 1/105 ( 1.0) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.12 ( 0.01, 1.02) | 0.0526 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9901 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.19, 1.20) | 0.1165 | |
| | Region | | | | | | | 0.9999 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.18, 1.16) | 0.0988 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4877 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.15, 7.39) | 0.9704 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 0.37 ( 0.13, 1.06) | 0.0632 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8747 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.16, 1.18) | 0.1007 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.04, 5.80) | 0.5821 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: EAR AND LABYRINTH DISORDERS | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.59, 3.01) | 0.4878 | |
| | Age | | | | | | | 0.2469 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 2.44 ( 0.61, 9.76) | 0.2080 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.31, 2.41) | 0.7793 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2295 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (10.68, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 4.43 ( 0.49, 39.83) | 0.1840 | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.42, 2.53) | 0.9565 | |
| | Region | | | | | | | 0.7398 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.86 ( 0.54, 6.36) | 0.3240 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.32, 3.09) | 0.9888 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1569 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 5.21 ( 0.61, 44.61) | 0.1321 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.36, 2.29) | 0.8370 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1127 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.34, 2.18) | 0.7587 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 5.90 ( 0.69, 50.66) | 0.1054 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: ENDOCRINE DISORDERS | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.41, 1.70) | 0.6219 | |
| | Age | | | | | | | 0.7504 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.37, 2.49) | 0.9327 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.25, 2.08) | 0.5518 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6132 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (27.17, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.21, 7.49) | 0.8133 | |
| | Male | 12/158 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.35, 1.66) | 0.5015 | |
| | Region | | | | | | | 0.9994 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.42, 3.70) | 0.7004 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.42, 3.57) | 0.7055 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 12.73 ( 0.53, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6019 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.35 ( 0.22, 8.18) | 0.7429 | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.36, 1.70) | 0.5331 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3698 |
| | Class I+II | 13/121 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.45, 2.22) | 0.9905 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.09, 2.34) | 0.3424 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: ENDOCRINE DISORDERS - PT: Hypothyroidism | Overall | 12/176 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.47, 2.52) | 0.8493 | |
| | Age | | | | | | | 0.7734 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.42, 3.76) | 0.6792 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 87 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.25, 3.53) | 0.9296 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3893 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (27.17, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 2.45 ( 0.25, 23.88) | 0.4418 | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.36, 2.30) | 0.8454 | |
| | Region | | | | | | | 0.7563 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.10 ( 0.62, 15.42) | 0.1662 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 4/108 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 1.36 ( 0.38, 4.85) | 0.6397 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 12.73 ( 0.53, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3852 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.79 ( 0.29, 27.00) | 0.3748 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.37, 2.38) | 0.8954 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1527 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.56 ( 0.58, 4.24) | 0.3790 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.03, 2.72) | 0.2872 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: EYE DISORDERS | Overall | 30/176 ( 17.0) | NE ( NE , NE ) | 23/177 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) | 1.20 ( 0.69, 2.06) | 0.5214 | |
| | Age | | | | | | | 0.1067 |
| | <75 years | 14/ 71 ( 19.7) | NE ( NE , NE ) | 8/ 90 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 1.94 ( 0.81, 4.63) | 0.1346 | |
| | >= 75 years | 16/105 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.39, 1.61) | 0.5240 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3261 |
| | Female | 5/ 18 ( 27.8) | NE (17.05, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (30.00, NE ) | 3.51 ( 0.62, 19.85) | 0.1550 | |
| | Male | 25/158 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 21/157 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.60, 1.92) | 0.8095 | |
| | Region | | | | | | | 0.4141 |
| | Europe | 8/ 56 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 2.13 ( 0.64, 7.10) | 0.2168 | |
| | North America | 19/109 ( 17.4) | NE ( NE , NE ) | 18/108 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.46, 1.70) | 0.7188 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE ( 7.89, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 0.30, NE ) | 1.35 ( 0.14, 13.00) | 0.7962 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0286 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE (30.00, NE ) | 8.96 ( 1.13, 71.15) | 0.0381 | |
| | Wild-Type | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 22/134 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.46, 1.53) | 0.5731 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9060 |
| | Class I+II | 26/121 ( 21.5) | NE ( NE , NE ) | 19/114 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 1.20 ( 0.67, 2.18) | 0.5384 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.26, 4.31) | 0.9256 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS | Overall | 90/176 ( 51.1) | 20.14 (15.90, NE ) | 100/177 ( 56.5) | 15.11 (10.15, 21.75) | 0.83 ( 0.63, 1.11) | 0.2086 | |
| | Age | | | | | | | 0.4121 |
| | <75 years | 37/ 71 ( 52.1) | 21.39 (12.22, NE ) | 48/ 90 ( 53.3) | 19.81 (11.96, 27.43) | 0.91 ( 0.59, 1.40) | 0.6742 | |
| | >= 75 years | 53/105 ( 50.5) | 18.66 (14.06, NE ) | 52/ 87 ( 59.8) | 10.15 ( 5.36, 17.45) | 0.73 ( 0.49, 1.07) | 0.1063 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8673 |
| | Female | 11/ 18 ( 61.1) | 7.00 ( 0.69, NE ) | 14/ 20 ( 70.0) | 5.55 ( 2.27, 15.11) | 0.86 ( 0.38, 1.94) | 0.7181 | |
| | Male | 79/158 ( 50.0) | 20.70 (15.90, NE ) | 86/157 ( 54.8) | 17.25 (10.97, 24.05) | 0.84 ( 0.62, 1.14) | 0.2668 | |
| | Region | | | | | | | 0.3043 |
| | Europe | 28/ 56 ( 50.0) | 26.94 (15.64, NE ) | 30/ 63 ( 47.6) | 23.43 (11.76, NE ) | 0.87 ( 0.51, 1.46) | 0.5888 | |
| | North America | 55/109 ( 50.5) | 19.71 (12.22, NE ) | 68/108 ( 63.0) | 10.71 ( 6.01, 17.25) | 0.72 ( 0.50, 1.03) | 0.0727 | |
| | Elsewhere | 7/ 11 ( 63.6) | 13.77 ( 0.46, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 0.03, NE ) | 1.93 ( 0.38, 9.96) | 0.4303 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7448 |
| | Variant | 25/ 42 ( 59.5) | 7.92 ( 2.56, 26.94) | 26/ 43 ( 60.5) | 10.71 ( 4.11, 20.34) | 0.92 ( 0.53, 1.61) | 0.7820 | |
| | Wild-Type | 65/134 ( 48.5) | 21.65 (17.61, NE ) | 74/134 ( 55.2) | 17.25 (10.97, 25.36) | 0.81 ( 0.58, 1.14) | 0.2260 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9096 |
| | Class I+II | 61/121 ( 50.4) | 23.29 (16.99, NE ) | 64/114 ( 56.1) | 15.11 ( 9.43, 25.36) | 0.85 ( 0.59, 1.20) | 0.3503 | |
| | Class III | 29/ 55 ( 52.7) | 15.64 ( 8.48, NE ) | 36/ 63 ( 57.1) | 15.21 ( 4.37, 21.22) | 0.84 ( 0.51, 1.38) | 0.4941 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Constipation | Overall | 26/176 ( 14.8) | NE ( NE , NE ) | 30/177 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.48, 1.37) | 0.4279 | |
| | Age | | | | | | | 0.7761 |
| | <75 years | 10/ 71 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 13/ 90 ( 14.4) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.37, 1.91) | 0.6717 | |
| | >= 75 years | 16/105 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) | 17/ 87 ( 19.5) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.39, 1.53) | 0.4496 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1888 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (15.47, NE ) | 0.21 ( 0.02, 1.90) | 0.1650 | |
| | Male | 25/158 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 26/157 ( 16.6) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.52, 1.58) | 0.7381 | |
| | Region | | | | | | | 0.8724 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.23, 3.67) | 0.8955 | |
| | North America | 20/109 ( 18.3) | NE ( NE , NE ) | 25/108 ( 23.1) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.41, 1.34) | 0.3238 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (21.39, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (16.82, NE ) | 1.17 ( 0.11, 12.98) | 0.8968 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1414 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 9/ 43 ( 20.9) | NE (24.57, NE ) | 0.38 ( 0.11, 1.24) | 0.1084 | |
| | Wild-Type | 22/134 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.55, 1.85) | 0.9697 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0911 |
| | Class I+II | 16/121 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 23/114 ( 20.2) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.32, 1.14) | 0.1165 | |
| | Class III | 10/ 55 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.65 ( 0.62, 4.37) | 0.3173 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Diarrhoea | Overall | 22/176 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 39/177 ( 22.0) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.31, 0.89) | 0.0170 | |
| | Age | | | | | | | 0.8787 |
| | <75 years | 9/ 71 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 19/ 90 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.24, 1.20) | 0.1322 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 20/ 87 ( 23.0) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.25, 1.03) | 0.0602 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5131 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (12.06, NE ) | 5/ 20 ( 25.0) | NE (11.04, NE ) | 0.87 ( 0.23, 3.26) | 0.8366 | |
| | Male | 18/158 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 34/157 ( 21.7) | NE ( NE , NE ) | 0.49 ( 0.27, 0.86) | 0.0139 | |
| | Region | | | | | | | 0.9897 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.14, 1.25) | 0.1174 | |
| | North America | 17/109 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 29/108 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.30, 0.99) | 0.0454 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2098 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 10/ 43 ( 23.3) | NE (29.93, NE ) | 0.89 ( 0.36, 2.20) | 0.7950 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 29/134 ( 21.6) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.22, 0.83) | 0.0119 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8020 |
| | Class I+II | 15/121 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 24/114 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.30, 1.09) | 0.0917 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 15/ 63 ( 23.8) | NE (30.36, NE ) | 0.50 ( 0.20, 1.24) | 0.1332 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Nausea | Overall | 20/176 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 36/177 ( 20.3) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.30, 0.90) | 0.0191 | |
| | Age | | | | | | | 0.0421 |
| | <75 years | 11/ 71 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) | 14/ 90 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.42, 2.04) | 0.8471 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 22/ 87 ( 25.3) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.14, 0.66) | 0.0027 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4792 |
| | Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE ( 5.03, NE ) | 8/ 20 ( 40.0) | 28.62 ( 5.55, NE ) | 0.64 ( 0.22, 1.89) | 0.4243 | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 28/157 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.24, 0.87) | 0.0167 | |
| | Region | | | | | | | 0.9207 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 11/ 63 ( 17.5) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.15, 1.27) | 0.1286 | |
| | North America | 14/109 ( 12.8) | NE ( NE , NE ) | 24/108 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.30, 1.12) | 0.1067 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (21.68, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (27.10, NE ) | 0.73 ( 0.05, 11.71) | 0.8243 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0236 |
| | Variant | 10/ 42 ( 23.8) | NE (26.94, NE ) | 8/ 43 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.50, 3.21) | 0.6203 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 28/134 ( 20.9) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.16, 0.68) | 0.0026 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9097 |
| | Class I+II | 14/121 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 24/114 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.26, 0.99) | 0.0456 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 12/ 63 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.21, 1.50) | 0.2494 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Vomiting | Overall | 7/176 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.16, 0.96) | 0.0406 | |
| | Age | | | | | | | 0.0862 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.26, 3.68) | 0.9826 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 11/ 87 ( 12.6) | NE ( NE , NE ) | 0.18 ( 0.05, 0.67) | 0.0100 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4804 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (15.57, NE ) | 0.59 ( 0.12, 2.85) | 0.5149 | |
| | Male | 4/158 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.31 ( 0.10, 0.95) | 0.0407 | |
| | Region | | | | | | | 0.9926 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.08, 2.35) | 0.3247 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.14, 1.11) | 0.0776 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1777 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.22, 2.45) | 0.6160 | |
| | Wild-Type | 2/134 ( 1.5) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.20 ( 0.04, 0.90) | 0.0356 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1270 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.23, 1.97) | 0.4756 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.12 ( 0.01, 0.98) | 0.0481 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS | Overall | 93/176 ( 52.8) | 20.63 (14.75, 29.27) | 103/177 ( 58.2) | 15.51 (11.99, 20.99) | 0.84 ( 0.63, 1.11) | 0.2269 | |
| | Age | | | | | | | 0.5706 |
| | <75 years | 36/ 71 ( 50.7) | 27.37 (14.75, NE ) | 44/ 90 ( 48.9) | 22.97 (12.22, NE ) | 0.90 ( 0.58, 1.40) | 0.6454 | |
| | >= 75 years | 57/105 ( 54.3) | 17.68 (11.60, 27.01) | 59/ 87 ( 67.8) | 13.57 ( 8.57, 17.91) | 0.79 ( 0.54, 1.14) | 0.1994 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2507 |
| | Female | 11/ 18 ( 61.1) | 3.58 ( 1.18, NE ) | 11/ 20 ( 55.0) | 17.91 ( 6.05, NE ) | 1.41 ( 0.60, 3.29) | 0.4265 | |
| | Male | 82/158 ( 51.9) | 21.65 (15.21, NE ) | 92/157 ( 58.6) | 15.51 (11.93, 20.99) | 0.79 ( 0.58, 1.06) | 0.1180 | |
| | Region | | | | | | | 0.2822 |
| | Europe | 31/ 56 ( 55.4) | 17.81 ( 6.11, NE ) | 32/ 63 ( 50.8) | 22.97 (11.89, NE ) | 1.13 ( 0.69, 1.86) | 0.6194 | |
| | North America | 61/109 ( 56.0) | 17.68 (11.66, 28.06) | 69/108 ( 63.9) | 13.54 ( 8.54, 16.92) | 0.76 ( 0.53, 1.07) | 0.1176 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (24.41, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 8.90, NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9985 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5566 |
| | Variant | 20/ 42 ( 47.6) | 18.56 ( 5.65, NE ) | 20/ 43 ( 46.5) | 18.04 ( 8.90, NE ) | 1.04 ( 0.56, 1.94) | 0.9090 | |
| | Wild-Type | 73/134 ( 54.5) | 21.03 (14.16, 29.27) | 83/134 ( 61.9) | 15.51 (11.47, 20.90) | 0.80 ( 0.58, 1.10) | 0.1722 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7284 |
| | Class I+II | 65/121 ( 53.7) | 21.65 (15.21, NE ) | 67/114 ( 58.8) | 14.55 (11.47, 22.97) | 0.81 ( 0.57, 1.14) | 0.2170 | |
| | Class III | 28/ 55 ( 50.9) | 14.26 ( 5.95, NE ) | 36/ 63 ( 57.1) | 18.14 ( 9.03, 21.19) | 0.92 ( 0.56, 1.51) | 0.7303 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Asthenia | Overall | 18/176 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 1.68 ( 0.79, 3.57) | 0.1768 | |
| | Age | | | | | | | 0.1339 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 90 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 3.94 ( 0.82, 19.04) | 0.0876 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 9/ 87 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.45, 2.68) | 0.8326 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8945 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (22.01, NE ) | 1.04 ( 0.16, 6.87) | 0.9715 | |
| | Male | 15/158 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1.70 ( 0.74, 3.90) | 0.2125 | |
| | Region | | | | | | | 0.9383 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.61 ( 0.45, 5.73) | 0.4635 | |
| | North America | 12/109 ( 11.0) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 2.08 ( 0.77, 5.61) | 0.1498 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (22.01, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8715 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.84 ( 0.33, 10.10) | 0.4842 | |
| | Wild-Type | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.65 ( 0.71, 3.84) | 0.2443 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0578 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.33, 2.32) | 0.7779 | |
| | Class III | 10/ 55 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4.20 ( 1.15, 15.33) | 0.0296 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Chest pain | Overall | 11/176 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.43, 2.37) | 0.9919 | |
| | Age | | | | | | | 0.5073 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.41, 4.38) | 0.6338 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 87 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.22, 2.61) | 0.6501 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9894 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.33, 2.00) | 0.6503 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 10/108 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.32, 1.98) | 0.6323 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5243 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.12, 4.22) | 0.7012 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 1.18 ( 0.44, 3.20) | 0.7376 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5632 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.33, 2.37) | 0.8101 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.74 ( 0.29, 10.57) | 0.5459 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Fatigue | Overall | 29/176 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 33/177 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.48, 1.30) | 0.3474 | |
| | Age | | | | | | | 0.6059 |
| | <75 years | 9/ 71 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 15/ 90 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.28, 1.48) | 0.3054 | |
| | >= 75 years | 20/105 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 18/ 87 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.45, 1.63) | 0.6390 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8135 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.83, NE ) | 0.55 ( 0.09, 3.53) | 0.5289 | |
| | Male | 27/158 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 30/157 ( 19.1) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.47, 1.34) | 0.3890 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.17, 3.38) | 0.7145 | |
| | North America | 26/109 ( 23.9) | NE ( NE , NE ) | 29/108 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.45, 1.30) | 0.3174 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7793 |
| | Variant | 6/ 42 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.97 ( 0.31, 3.01) | 0.9535 | |
| | Wild-Type | 23/134 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 27/134 ( 20.1) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.44, 1.35) | 0.3584 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0746 |
| | Class I+II | 20/121 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 27/114 ( 23.7) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.34, 1.08) | 0.0910 | |
| | Class III | 9/ 55 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.86 ( 0.66, 5.25) | 0.2415 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Gait disturbance | Overall | 4/176 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.10, 1.01) | 0.0527 | |
| | Age | | | | | | | 0.8479 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.04, 3.79) | 0.4173 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.07, 0.98) | 0.0464 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9921 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.95, NE ) | NE | | |
| | Male | 4/158 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.14, 1.51) | 0.1967 | |
| | Region | | | | | | | 0.7430 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.05, 13.39) | 0.8955 | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.08, 1.21) | 0.0929 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 9.43, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9924 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.13, 1.37) | 0.1514 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8819 |
| | Class I+II | 3/121 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.09, 1.33) | 0.1230 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.04, 2.97) | 0.3238 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema | Overall | 11/176 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 20/177 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.24, 1.05) | 0.0682 | |
| | Age | | | | | | | 0.2110 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.27, 3.72) | 0.9932 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.13, 0.80) | 0.0143 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9880 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 19/157 ( 12.1) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.25, 1.13) | 0.1002 | |
| | Region | | | | | | | 0.5541 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.16 ( 0.02, 1.34) | 0.0914 | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 14/108 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.25, 1.36) | 0.2141 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (24.41, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9241 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.03, 4.54) | 0.4512 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 18/134 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.24, 1.11) | 0.0907 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7401 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.23, 1.26) | 0.1531 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.40 ( 0.08, 1.97) | 0.2580 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema peripheral | Overall | 30/176 ( 17.0) | NE ( NE , NE ) | 31/177 ( 17.5) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.56, 1.54) | 0.7788 | |
| | Age | | | | | | | 0.7764 |
| | <75 years | 12/ 71 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 14/ 90 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.46, 2.16) | 0.9986 | |
| | >= 75 years | 18/105 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 17/ 87 ( 19.5) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.42, 1.61) | 0.5726 | |
| | Gender | | | | | | | 0.0283 |
| | Female | 7/ 18 ( 38.9) | NE ( 3.42, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (23.66, NE ) | 4.37 ( 0.91, 21.08) | 0.0658 | |
| | Male | 23/158 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 29/157 ( 18.5) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.42, 1.26) | 0.2593 | |
| | Region | | | | | | | 0.8591 |
| | Europe | 18/ 56 ( 32.1) | NE (24.54, NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (23.49, NE ) | 0.98 ( 0.52, 1.85) | 0.9402 | |
| | North America | 12/109 ( 11.0) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.36 ( 0.57, 3.24) | 0.4934 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 8.90, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0743 |
| | Variant | 10/ 42 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 2.21 ( 0.75, 6.49) | 0.1498 | |
| | Wild-Type | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 26/134 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.40, 1.28) | 0.2542 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7366 |
| | Class I+II | 24/121 ( 19.8) | NE ( NE , NE ) | 25/114 ( 21.9) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.51, 1.56) | 0.6841 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.36, 3.48) | 0.8474 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: HEPATOBILIARY DISORDERS | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 15/177 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.46, 1.93) | 0.8725 | |
| | Age | | | | | | | 0.9333 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 90 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.34, 2.63) | 0.9234 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.34, 2.64) | 0.9282 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9881 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 15/157 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.42, 1.80) | 0.7058 | |
| | Region | | | | | | | 0.1957 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.22 ( 0.65, 16.01) | 0.1532 | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.26, 1.43) | 0.2558 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6221 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.10, 3.58) | 0.5685 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.46, 2.23) | 0.9688 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5539 |
| | Class I+II | 13/121 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.47, 2.34) | 0.9067 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.10, 3.12) | 0.5087 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS | Overall | 116/176 ( 65.9) | 13.04 (10.51, 16.10) | 109/177 ( 61.6) | 18.04 (13.93, 20.90) | 1.08 ( 0.83, 1.40) | 0.5875 | |
| | Age | | | | | | | 0.1585 |
| | <75 years | 43/ 71 ( 60.6) | 17.25 ( 9.33, 26.61) | 57/ 90 ( 63.3) | 18.89 (11.33, 23.00) | 0.87 ( 0.58, 1.29) | 0.4848 | |
| | >= 75 years | 73/105 ( 69.5) | 11.53 ( 8.44, 14.59) | 52/ 87 ( 59.8) | 17.51 (11.76, 21.85) | 1.29 ( 0.90, 1.84) | 0.1701 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2410 |
| | Female | 12/ 18 ( 66.7) | 9.10 ( 2.76, 16.10) | 14/ 20 ( 70.0) | 6.08 ( 2.00, 16.30) | 0.58 ( 0.26, 1.29) | 0.1814 | |
| | Male | 104/158 ( 65.8) | 13.21 (10.74, 17.25) | 95/157 ( 60.5) | 18.89 (14.29, 21.85) | 1.14 ( 0.86, 1.50) | 0.3687 | |
| | Region | | | | | | | 0.2366 |
| | Europe | 38/ 56 ( 67.9) | 12.35 ( 8.18, 17.48) | 39/ 63 ( 61.9) | 18.04 ( 6.08, 23.00) | 1.04 ( 0.66, 1.63) | 0.8725 | |
| | North America | 69/109 ( 63.3) | 14.88 (10.74, 18.92) | 67/108 ( 62.0) | 17.87 (13.93, 20.99) | 1.00 ( 0.72, 1.41) | 0.9829 | |
| | Elsewhere | 9/ 11 ( 81.8) | 7.39 ( 0.46, 11.99) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 0.10, NE ) | 3.47 ( 0.68, 17.71) | 0.1339 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2266 |
| | Variant | 27/ 42 ( 64.3) | 9.33 ( 6.18, 17.48) | 28/ 43 ( 65.1) | 12.02 ( 5.32, 19.12) | 0.84 ( 0.49, 1.44) | 0.5282 | |
| | Wild-Type | 89/134 ( 66.4) | 13.21 (10.91, 17.38) | 81/134 ( 60.4) | 19.15 (14.75, 23.69) | 1.17 ( 0.87, 1.59) | 0.2958 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1306 |
| | Class I+II | 89/121 ( 73.6) | 11.53 ( 9.10, 15.47) | 71/114 ( 62.3) | 17.87 (11.76, 22.64) | 1.23 ( 0.90, 1.68) | 0.2003 | |
| | Class III | 27/ 55 ( 49.1) | 16.10 ( 7.10, NE ) | 38/ 63 ( 60.3) | 18.60 (11.33, 21.85) | 0.76 ( 0.46, 1.25) | 0.2830 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Bronchitis | Overall | 21/176 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 19/177 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.56, 1.95) | 0.8909 | |
| | Age | | | | | | | 0.4185 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 11/ 90 ( 12.2) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.32, 2.01) | 0.6461 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 1.45 ( 0.60, 3.52) | 0.4148 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4890 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.10, 3.53) | 0.5572 | |
| | Male | 19/158 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 1.14 ( 0.58, 2.21) | 0.7091 | |
| | Region | | | | | | | 0.7931 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.31, 2.42) | 0.7942 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 10/108 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.54, 2.82) | 0.6275 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (29.04, NE ) | 0.63 ( 0.04, 10.31) | 0.7477 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4121 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.72 ( 0.16, 3.24) | 0.6704 | |
| | Wild-Type | 18/134 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 1.20 ( 0.60, 2.39) | 0.5975 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0283 |
| | Class I+II | 18/121 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.77 ( 0.80, 3.95) | 0.1605 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.10, 1.37) | 0.1393 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Cellulitis | Overall | 8/176 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.28, 1.67) | 0.4035 | |
| | Age | | | | | | | 0.7520 |
| | <75 years | 2/ 71 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.97 ( 0.16, 5.87) | 0.9692 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 9/ 87 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.20, 1.58) | 0.2730 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9896 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (28.42, NE ) | NE | | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.33, 2.12) | 0.7064 | |
| | Region | | | | | | | 0.9576 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.07, 17.68) | 0.9441 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.26, 1.78) | 0.4359 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8733 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.06, 15.12) | 0.9684 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.25, 1.70) | 0.3843 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1434 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 4/114 ( 3.5) | NE ( NE , NE ) | 1.31 ( 0.37, 4.63) | 0.6802 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.06, 1.37) | 0.1179 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Nasopharyngitis | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 17/177 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.36, 1.51) | 0.4094 | |
| | Age | | | | | | | 0.1104 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 11/ 90 ( 12.2) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.12, 1.19) | 0.0953 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.30 ( 0.47, 3.60) | 0.6163 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4029 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9985 | |
| | Male | 12/158 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.31, 1.38) | 0.2600 | |
| | Region | | | | | | | 0.3906 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.14, 1.45) | 0.1777 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.43, 3.59) | 0.6964 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (11.99, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 2.50, NE ) | 0.47 ( 0.06, 3.47) | 0.4611 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0942 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 3.73 ( 0.42, 33.50) | 0.2391 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 16/134 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.23, 1.14) | 0.1005 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0487 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 15/114 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.21, 1.09) | 0.0786 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 2.64 ( 0.51, 13.70) | 0.2479 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia | Overall | 23/176 ( 13.1) | NE ( NE , NE ) | 17/177 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.30 ( 0.69, 2.44) | 0.4123 | |
| | Age | | | | | | | 0.8579 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.40, 3.29) | 0.7904 | |
| | >= 75 years | 16/105 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.60, 2.96) | 0.4779 | |
| | Gender | | | | | | | 0.7821 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.04, 13.41) | 0.8092 | |
| | Male | 22/158 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 1.34 ( 0.70, 2.55) | 0.3775 | |
| | Region | | | | | | | 0.6242 |
| | Europe | 9/ 56 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.75 ( 0.58, 5.25) | 0.3163 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.51, 2.58) | 0.7349 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (18.69, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (23.23, NE ) | 0.68 ( 0.04, 10.92) | 0.7827 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5672 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.18, 4.48) | 0.8978 | |
| | Wild-Type | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 1.39 ( 0.70, 2.75) | 0.3497 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1750 |
| | Class I+II | 17/121 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.87 ( 0.80, 4.33) | 0.1458 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.25, 2.00) | 0.5072 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Sinusitis | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1/177 ( 0.6) | NE ( NE , NE ) | 9.12 ( 1.16, 71.47) | 0.0353 | |
| | Age | | | | | | | 0.9941 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 90 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 87 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 4.20 ( 0.48, 36.40) | 0.1929 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9996 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1/157 ( 0.6) | NE ( NE , NE ) | 9.17 ( 1.17, 71.82) | 0.0348 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 1/108 ( 0.9) | NE ( NE , NE ) | 9.01 ( 1.14, 70.93) | 0.0368 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9927 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1/134 ( 0.7) | NE ( NE , NE ) | 8.39 ( 1.06, 66.54) | 0.0441 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9935 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 1/114 ( 0.9) | NE ( NE , NE ) | 6.66 ( 0.83, 53.29) | 0.0741 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Upper respiratory tract infection | Overall | 17/176 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.50, 1.95) | 0.9687 | |
| | Age | | | | | | | 0.6626 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.40, 3.27) | 0.7993 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 9/ 87 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.35, 2.11) | 0.7298 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9870 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE (26.12, NE ) | NE | | |
| | Male | 17/158 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 15/157 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.06 ( 0.53, 2.13) | 0.8648 | |
| | Region | | | | | | | 0.9999 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 17/109 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 1.18 ( 0.57, 2.43) | 0.6571 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1585 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.21 ( 0.02, 1.91) | 0.1661 | |
| | Wild-Type | 16/134 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.58, 2.61) | 0.5882 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2876 |
| | Class I+II | 15/121 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.19 ( 0.55, 2.60) | 0.6563 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.09, 2.37) | 0.3512 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Urinary tract infection | Overall | 16/176 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 27/177 ( 15.3) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.29, 1.00) | 0.0502 | |
| | Age | | | | | | | 0.5621 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 12/ 90 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.23, 1.55) | 0.2917 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.20, 1.08) | 0.0736 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1306 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 20 ( 30.0) | NE ( 6.77, NE ) | 0.12 ( 0.01, 1.06) | 0.0561 | |
| | Male | 15/158 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 21/157 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.34, 1.29) | 0.2275 | |
| | Region | | | | | | | 0.3615 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.32, 3.06) | 0.9767 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 21/108 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.15, 0.77) | 0.0099 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (26.64, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4890 |
| | Variant | 6/ 42 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 12/ 43 ( 27.9) | NE (20.99, NE ) | 0.39 ( 0.14, 1.06) | 0.0649 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.28, 1.38) | 0.2429 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1746 |
| | Class I+II | 12/121 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.35, 1.62) | 0.4631 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 13/ 63 ( 20.6) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.08, 0.82) | 0.0215 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS | Overall | 68/176 ( 38.6) | NE (29.14, NE ) | 66/177 ( 37.3) | NE (25.82, NE ) | 0.96 ( 0.68, 1.35) | 0.8217 | |
| | Age | | | | | | | 0.6201 |
| | <75 years | 26/ 71 ( 36.6) | NE (29.14, NE ) | 28/ 90 ( 31.1) | NE (28.22, NE ) | 1.03 ( 0.60, 1.76) | 0.9130 | |
| | >= 75 years | 42/105 ( 40.0) | NE (23.89, NE ) | 38/ 87 ( 43.7) | 24.18 (17.18, NE ) | 0.87 ( 0.56, 1.36) | 0.5520 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9707 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE ( 8.31, NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (13.01, NE ) | 1.01 ( 0.25, 4.09) | 0.9908 | |
| | Male | 64/158 ( 40.5) | NE (26.84, NE ) | 62/157 ( 39.5) | NE (24.18, NE ) | 0.96 ( 0.68, 1.37) | 0.8346 | |
| | Region | | | | | | | 0.1750 |
| | Europe | 21/ 56 ( 37.5) | NE (14.95, NE ) | 19/ 63 ( 30.2) | NE (27.01, NE ) | 1.24 ( 0.66, 2.30) | 0.5060 | |
| | North America | 41/109 ( 37.6) | NE (26.84, NE ) | 46/108 ( 42.6) | 26.22 (18.99, NE ) | 0.75 ( 0.49, 1.15) | 0.1816 | |
| | Elsewhere | 6/ 11 ( 54.5) | 17.28 ( 4.80, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 8.74, NE ) | 4.23 ( 0.49, 36.39) | 0.1886 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6921 |
| | Variant | 12/ 42 ( 28.6) | NE (14.95, NE ) | 10/ 43 ( 23.3) | NE (28.22, NE ) | 1.25 ( 0.54, 2.91) | 0.5980 | |
| | Wild-Type | 56/134 ( 41.8) | NE (26.64, NE ) | 56/134 ( 41.8) | 27.63 (22.77, NE ) | 0.94 ( 0.65, 1.36) | 0.7393 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5185 |
| | Class I+II | 48/121 ( 39.7) | NE (29.90, NE ) | 45/114 ( 39.5) | NE (23.43, NE ) | 0.89 ( 0.59, 1.34) | 0.5868 | |
| | Class III | 20/ 55 ( 36.4) | NE (18.07, NE ) | 21/ 63 ( 33.3) | NE (20.50, NE ) | 1.20 ( 0.65, 2.21) | 0.5686 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Contusion | Overall | 11/176 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 5/177 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 2.23 ( 0.77, 6.46) | 0.1393 | |
| | Age | | | | | | | 0.9037 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 90 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 2.20 ( 0.40, 12.11) | 0.3641 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 87 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 2.13 ( 0.54, 8.30) | 0.2783 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9906 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 3/157 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 3.77 ( 1.05, 13.61) | 0.0425 | |
| | Region | | | | | | | 0.9995 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.97 ( 0.18, 21.92) | 0.5807 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 4/108 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 1.80 ( 0.52, 6.29) | 0.3552 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (29.37, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9916 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 2.80 ( 0.89, 8.88) | 0.0793 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4092 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 2/114 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 3.32 ( 0.70, 15.63) | 0.1296 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.21 ( 0.24, 6.05) | 0.8163 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Fall | Overall | 43/176 ( 24.4) | NE ( NE , NE ) | 41/177 ( 23.2) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.65, 1.55) | 0.9800 | |
| | Age | | | | | | | 0.8888 |
| | <75 years | 12/ 71 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 14/ 90 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.43, 2.03) | 0.8718 | |
| | >= 75 years | 31/105 ( 29.5) | NE ( NE , NE ) | 27/ 87 ( 31.0) | NE (26.32, NE ) | 0.94 ( 0.56, 1.58) | 0.8046 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8107 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (14.85, NE ) | 0.77 ( 0.15, 4.01) | 0.7604 | |
| | Male | 40/158 ( 25.3) | NE ( NE , NE ) | 38/157 ( 24.2) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.66, 1.61) | 0.9054 | |
| | Region | | | | | | | 0.2301 |
| | Europe | 13/ 56 ( 23.2) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.98 ( 0.79, 4.98) | 0.1461 | |
| | North America | 29/109 ( 26.6) | NE ( NE , NE ) | 34/108 ( 31.5) | NE (26.28, NE ) | 0.79 ( 0.48, 1.30) | 0.3557 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (26.02, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5714 |
| | Variant | 6/ 42 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.27, 2.42) | 0.7015 | |
| | Wild-Type | 37/134 ( 27.6) | NE ( NE , NE ) | 34/134 ( 25.4) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.67, 1.70) | 0.7910 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6904 |
| | Class I+II | 30/121 ( 24.8) | NE ( NE , NE ) | 27/114 ( 23.7) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.57, 1.60) | 0.8547 | |
| | Class III | 13/ 55 ( 23.6) | NE ( NE , NE ) | 14/ 63 ( 22.2) | NE (26.71, NE ) | 1.17 ( 0.55, 2.51) | 0.6857 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS | Overall | 73/176 ( 41.5) | NE (20.63, NE ) | 85/177 ( 48.0) | 23.95 (20.67, 27.43) | 0.82 ( 0.60, 1.12) | 0.2027 | |
| | Age | | | | | | | 0.9676 |
| | <75 years | 29/ 71 ( 40.8) | NE (22.01, NE ) | 41/ 90 ( 45.6) | 26.12 (20.80, NE ) | 0.78 ( 0.48, 1.25) | 0.2998 | |
| | >= 75 years | 44/105 ( 41.9) | NE (17.61, NE ) | 44/ 87 ( 50.6) | 21.03 (15.61, 30.09) | 0.85 ( 0.56, 1.29) | 0.4425 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1535 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 6/ 20 ( 30.0) | NE (12.65, NE ) | 0.23 ( 0.04, 1.27) | 0.0917 | |
| | Male | 71/158 ( 44.9) | 29.93 (18.40, NE ) | 79/157 ( 50.3) | 23.39 (18.60, 27.27) | 0.87 ( 0.63, 1.20) | 0.3815 | |
| | Region | | | | | | | 0.8670 |
| | Europe | 20/ 56 ( 35.7) | NE (25.59, NE ) | 28/ 63 ( 44.4) | 27.43 (22.34, NE ) | 0.72 ( 0.40, 1.28) | 0.2647 | |
| | North America | 53/109 ( 48.6) | 19.81 (15.51, NE ) | 57/108 ( 52.8) | 20.70 (15.51, 24.41) | 0.90 ( 0.62, 1.32) | 0.6014 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6361 |
| | Variant | 12/ 42 ( 28.6) | NE (22.01, NE ) | 16/ 43 ( 37.2) | 27.27 (13.44, NE ) | 0.74 ( 0.35, 1.57) | 0.4314 | |
| | Wild-Type | 61/134 ( 45.5) | NE (18.40, NE ) | 69/134 ( 51.5) | 23.56 (17.97, 27.43) | 0.84 ( 0.59, 1.19) | 0.3193 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9807 |
| | Class I+II | 53/121 ( 43.8) | NE (19.81, NE ) | 56/114 ( 49.1) | 23.95 (17.97, 30.03) | 0.81 ( 0.56, 1.18) | 0.2704 | |
| | Class III | 20/ 55 ( 36.4) | NE (11.93, NE ) | 29/ 63 ( 46.0) | 24.21 (13.31, NE ) | 0.82 ( 0.46, 1.45) | 0.4868 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Gamma-glutamyltransferase increased | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.31, 1.84) | 0.5423 | |
| | Age | | | | | | | 0.9808 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.25, 2.55) | 0.7143 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 87 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.22, 3.54) | 0.8493 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9893 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE (24.21, NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.34, 2.05) | 0.6866 | |
| | Region | | | | | | | 0.4110 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.13, 1.45) | 0.1721 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 3/108 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 1.59 ( 0.37, 6.76) | 0.5295 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9909 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.34, 2.10) | 0.7257 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2045 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.39, 3.23) | 0.8361 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.03, 2.24) | 0.2207 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight decreased | Overall | 8/176 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 18/177 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.18, 0.94) | 0.0354 | |
| | Age | | | | | | | 0.5461 |
| | <75 years | 2/ 71 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.10, 2.92) | 0.4690 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 14/ 87 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.13, 0.86) | 0.0240 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5675 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.06, 16.09) | 0.9985 | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 17/157 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.16, 0.91) | 0.0301 | |
| | Region | | | | | | | 0.9526 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.12, 1.89) | 0.2857 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.14, 1.11) | 0.0787 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2726 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.18, 4.44) | 0.8893 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.11, 0.83) | 0.0209 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0873 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 0.23 ( 0.08, 0.71) | 0.0102 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.27, 4.40) | 0.8994 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight increased | Overall | 13/176 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.49, 2.40) | 0.8340 | |
| | Age | | | | | | | 0.5391 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.21, 2.66) | 0.6521 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.49, 3.88) | 0.5505 | |
| | Gender | | | | | | | 1.0000 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.49, 2.38) | 0.8443 | |
| | Region | | | | | | | 0.8768 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.12, 4.15) | 0.6859 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.31 ( 0.54, 3.22) | 0.5493 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 1.0000 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.49, 2.40) | 0.8340 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9792 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.41, 2.95) | 0.8535 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.28, 3.87) | 0.9563 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS | Overall | 73/176 ( 41.5) | NE (27.24, NE ) | 110/177 ( 62.1) | 19.29 (15.15, 22.44) | 0.53 ( 0.39, 0.71) | <.0001 | |
| | Age | | | | | | | 0.4424 |
| | <75 years | 32/ 71 ( 45.1) | NE (19.81, NE ) | 51/ 90 ( 56.7) | 20.50 (15.54, 25.03) | 0.60 ( 0.38, 0.94) | 0.0250 | |
| | >= 75 years | 41/105 ( 39.0) | NE (26.02, NE ) | 59/ 87 ( 67.8) | 17.97 (10.15, 21.49) | 0.48 ( 0.32, 0.72) | 0.0004 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8438 |
| | Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE ( 5.09, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | 26.51 ( 6.97, NE ) | 0.54 ( 0.18, 1.58) | 0.2588 | |
| | Male | 67/158 ( 42.4) | NE (26.84, NE ) | 101/157 ( 64.3) | 19.29 (15.15, 21.82) | 0.51 ( 0.38, 0.70) | <.0001 | |
| | Region | | | | | | | 0.2935 |
| | Europe | 21/ 56 ( 37.5) | NE (23.79, NE ) | 28/ 63 ( 44.4) | 25.03 (17.15, NE ) | 0.73 ( 0.41, 1.28) | 0.2712 | |
| | North America | 49/109 ( 45.0) | 28.94 (24.18, NE ) | 77/108 ( 71.3) | 15.54 (10.15, 19.55) | 0.46 ( 0.32, 0.67) | <.0001 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (12.16, NE ) | 5/ 6 ( 83.3) | 23.46 ( 7.62, NE ) | 0.22 ( 0.04, 1.11) | 0.0664 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9385 |
| | Variant | 14/ 42 ( 33.3) | NE (14.92, NE ) | 22/ 43 ( 51.2) | 17.15 ( 8.90, NE ) | 0.57 ( 0.29, 1.12) | 0.1011 | |
| | Wild-Type | 59/134 ( 44.0) | NE (26.02, NE ) | 88/134 ( 65.7) | 20.07 (15.15, 23.00) | 0.52 ( 0.37, 0.73) | 0.0002 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7148 |
| | Class I+II | 48/121 ( 39.7) | NE (27.66, NE ) | 67/114 ( 58.8) | 21.06 (16.72, 25.13) | 0.50 ( 0.35, 0.73) | 0.0003 | |
| | Class III | 25/ 55 ( 45.5) | 23.56 (11.96, NE ) | 43/ 63 ( 68.3) | 12.68 ( 8.44, 19.88) | 0.58 ( 0.35, 0.95) | 0.0307 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Decreased appetite | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 25/177 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.26, 0.97) | 0.0411 | |
| | Age | | | | | | | 0.7510 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 12/ 90 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.21, 1.47) | 0.2351 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 13/ 87 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.19, 1.12) | 0.0867 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4236 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.85, NE ) | 0.93 ( 0.18, 4.78) | 0.9263 | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 22/157 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.21, 0.89) | 0.0235 | |
| | Region | | | | | | | 0.4835 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.27, 2.90) | 0.8368 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 19/108 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) | 0.35 ( 0.15, 0.81) | 0.0143 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5747 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.21, 2.93) | 0.7179 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.20, 0.92) | 0.0290 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8580 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 19/114 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.23, 1.02) | 0.0566 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.12, 1.96) | 0.3055 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid overload | Overall | 19/176 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 29/177 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.35, 1.11) | 0.1080 | |
| | Age | | | | | | | 0.0367 |
| | <75 years | 10/ 71 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.50, 3.06) | 0.6425 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 20/ 87 ( 23.0) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.17, 0.83) | 0.0159 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5920 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (29.73, NE ) | 0.67 ( 0.12, 3.84) | 0.6577 | |
| | Male | 16/158 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 26/157 ( 16.6) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.31, 1.09) | 0.0917 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 19/109 ( 17.4) | NE ( NE , NE ) | 29/108 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.35, 1.13) | 0.1185 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0923 |
| | Variant | 8/ 42 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE (30.42, NE ) | 1.42 ( 0.46, 4.40) | 0.5474 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 24/134 ( 17.9) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.22, 0.93) | 0.0305 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3868 |
| | Class I+II | 12/121 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 13/114 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.36, 1.74) | 0.5630 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 16/ 63 ( 25.4) | NE (29.73, NE ) | 0.47 ( 0.19, 1.15) | 0.0978 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid retention | Overall | 6/176 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.13, 0.88) | 0.0260 | |
| | Age | | | | | | | 0.9488 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.10, 1.34) | 0.1282 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.09, 1.39) | 0.1378 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9997 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 6/158 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.13, 0.88) | 0.0264 | |
| | Region | | | | | | | 0.6839 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.25 ( 0.08, 19.94) | 0.8759 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.10, 0.76) | 0.0131 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7739 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.05, 5.80) | 0.5992 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.12, 0.93) | 0.0356 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5092 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 12/114 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.09, 0.88) | 0.0295 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.11, 3.22) | 0.5410 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Gout | Overall | 18/176 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 29/177 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.31, 1.00) | 0.0494 | |
| | Age | | | | | | | 0.9374 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 14/ 90 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.21, 1.27) | 0.1478 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.26, 1.27) | 0.1738 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8585 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (26.51, NE ) | 0.17 ( 0.01, 3.29) | 0.2413 | |
| | Male | 17/158 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 27/157 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.30, 1.02) | 0.0585 | |
| | Region | | | | | | | 0.9851 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.22, 2.03) | 0.4699 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 21/108 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.26, 1.06) | 0.0738 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4338 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.26, 4.16) | 0.9575 | |
| | Wild-Type | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 25/134 ( 18.7) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.26, 0.97) | 0.0399 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3313 |
| | Class I+II | 12/121 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 21/114 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.23, 0.93) | 0.0316 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.31, 2.57) | 0.8264 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyperkalaemia | Overall | 11/176 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.37, 1.84) | 0.6291 | |
| | Age | | | | | | | 0.8019 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.15, 2.73) | 0.5545 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.31, 2.28) | 0.7413 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9573 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.02, 15.54) | 0.7470 | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.35, 1.89) | 0.6309 | |
| | Region | | | | | | | 0.6229 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.98 ( 0.18, 21.89) | 0.5782 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 10/108 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.26, 1.85) | 0.4682 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (21.78, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 7.62, NE ) | 0.40 ( 0.05, 3.32) | 0.3980 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3069 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.20 ( 0.23, 21.39) | 0.4964 | |
| | Wild-Type | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.27, 1.62) | 0.3590 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4607 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.22, 1.81) | 0.3860 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.13 ( 0.32, 3.96) | 0.8499 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hypokalaemia | Overall | 16/176 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 19/177 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.40, 1.51) | 0.4570 | |
| | Age | | | | | | | 0.8663 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.25, 2.00) | 0.5177 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.34, 1.98) | 0.6553 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5586 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.02, 4.59) | 0.3877 | |
| | Male | 15/158 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 17/157 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.41, 1.65) | 0.5805 | |
| | Region | | | | | | | 0.7028 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.12, 2.00) | 0.3267 | |
| | North America | 12/109 ( 11.0) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.42, 2.11) | 0.8898 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (23.36, NE ) | 0.63 ( 0.04, 10.31) | 0.7477 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7735 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE (29.86, NE ) | 0.63 ( 0.14, 2.90) | 0.5555 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.39, 1.76) | 0.6304 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7366 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 13/114 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 0.72 ( 0.32, 1.61) | 0.4196 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.31, 3.34) | 0.9845 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyponatraemia | Overall | 12/176 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.41, 1.97) | 0.7800 | |
| | Age | | | | | | | 0.7011 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.14, 2.62) | 0.5102 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.37, 2.50) | 0.9282 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9431 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9985 | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.40, 2.05) | 0.8027 | |
| | Region | | | | | | | 0.9953 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.14, 7.14) | 0.9978 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.37, 2.07) | 0.7581 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0688 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 0.17 ( 0.02, 1.43) | 0.1020 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 1.39 ( 0.56, 3.48) | 0.4806 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6028 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.24, 2.17) | 0.5698 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.34, 3.41) | 0.8918 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS | Overall | 86/176 ( 48.9) | 24.74 (17.61, 30.26) | 85/177 ( 48.0) | 19.06 (14.00, NE ) | 0.91 ( 0.68, 1.23) | 0.5561 | |
| | Age | | | | | | | 0.6825 |
| | <75 years | 33/ 71 ( 46.5) | 28.58 (17.61, NE ) | 40/ 90 ( 44.4) | 23.20 (14.65, NE ) | 0.95 ( 0.60, 1.51) | 0.8290 | |
| | >= 75 years | 53/105 ( 50.5) | 23.89 (12.52, 30.26) | 45/ 87 ( 51.7) | 15.77 (10.35, NE ) | 0.85 ( 0.57, 1.27) | 0.4186 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8585 |
| | Female | 9/ 18 ( 50.0) | 17.64 ( 3.02, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | 20.67 ( 5.52, NE ) | 1.11 ( 0.44, 2.84) | 0.8229 | |
| | Male | 77/158 ( 48.7) | 26.64 (17.61, NE ) | 76/157 ( 48.4) | 18.46 (13.70, NE ) | 0.90 ( 0.65, 1.23) | 0.4977 | |
| | Region | | | | | | | 0.3384 |
| | Europe | 28/ 56 ( 50.0) | 26.64 (17.61, NE ) | 24/ 63 ( 38.1) | NE (16.23, NE ) | 1.14 ( 0.66, 1.98) | 0.6314 | |
| | North America | 53/109 ( 48.6) | 23.75 (14.82, NE ) | 59/108 ( 54.6) | 14.00 (10.91, 23.20) | 0.77 ( 0.53, 1.12) | 0.1699 | |
| | Elsewhere | 5/ 11 ( 45.5) | NE ( 8.11, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (11.60, NE ) | 1.72 ( 0.32, 9.38) | 0.5311 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0453 |
| | Variant | 21/ 42 ( 50.0) | 11.93 ( 8.94, NE ) | 15/ 43 ( 34.9) | 25.72 (19.06, NE ) | 1.66 ( 0.85, 3.25) | 0.1353 | |
| | Wild-Type | 65/134 ( 48.5) | 26.68 (19.91, NE ) | 70/134 ( 52.2) | 15.77 (12.02, 23.59) | 0.78 ( 0.55, 1.09) | 0.1486 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4927 |
| | Class I+II | 64/121 ( 52.9) | 24.21 (16.16, 30.26) | 62/114 ( 54.4) | 15.77 (12.85, 23.59) | 0.85 ( 0.60, 1.21) | 0.3685 | |
| | Class III | 22/ 55 ( 40.0) | 27.56 (17.51, NE ) | 23/ 63 ( 36.5) | NE (11.99, NE ) | 1.10 ( 0.61, 1.98) | 0.7448 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Arthralgia | Overall | 18/176 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 21/177 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.42, 1.48) | 0.4543 | |
| | Age | | | | | | | 0.8386 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.26, 2.62) | 0.7506 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 14/ 87 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.32, 1.48) | 0.3445 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2220 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (24.18, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 2.75 ( 0.28, 27.21) | 0.3864 | |
| | Male | 15/158 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 20/157 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.35, 1.33) | 0.2628 | |
| | Region | | | | | | | 0.3575 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.72 ( 0.41, 7.20) | 0.4599 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 18/108 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.25, 1.12) | 0.0938 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE ( 8.11, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5334 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.43 ( 0.24, 8.64) | 0.6988 | |
| | Wild-Type | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.37, 1.43) | 0.3563 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4320 |
| | Class I+II | 12/121 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 15/114 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.31, 1.43) | 0.3025 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.18 ( 0.38, 3.68) | 0.7787 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Back pain | Overall | 17/176 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 24/177 ( 13.6) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.37, 1.29) | 0.2483 | |
| | Age | | | | | | | 0.7219 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 12/ 90 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.32, 1.90) | 0.5778 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.27, 1.52) | 0.3101 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1637 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (11.93, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 2.60 ( 0.25, 27.05) | 0.4249 | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 23/157 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.30, 1.14) | 0.1125 | |
| | Region | | | | | | | 0.1486 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2.09 ( 0.52, 8.37) | 0.2987 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 19/108 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.24, 1.12) | 0.0939 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (15.61, NE ) | 0.45 ( 0.03, 5.85) | 0.5386 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0311 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 2.56 ( 0.66, 9.91) | 0.1746 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.21, 0.96) | 0.0383 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7737 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 15/114 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.29, 1.40) | 0.2639 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.28, 2.18) | 0.6278 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscle spasms | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 14/177 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.46, 2.00) | 0.9207 | |
| | Age | | | | | | | 0.4348 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.37, 5.13) | 0.6375 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.29, 1.72) | 0.4463 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9877 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.38, 1.75) | 0.6069 | |
| | Region | | | | | | | 0.2793 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.06 ( 0.62, 15.19) | 0.1720 | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.30, 1.77) | 0.4839 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (15.67, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1877 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 3.30 ( 0.36, 30.13) | 0.2896 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.33, 1.66) | 0.4640 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5077 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.35, 1.89) | 0.6388 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.44 ( 0.32, 6.48) | 0.6315 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscular weakness | Overall | 5/176 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.35 ( 0.12, 0.98) | 0.0464 | |
| | Age | | | | | | | 0.3504 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.16 ( 0.02, 1.31) | 0.0878 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.13, 1.64) | 0.2302 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9997 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 5/158 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 13/157 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.35 ( 0.12, 0.98) | 0.0456 | |
| | Region | | | | | | | 0.9985 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.06, 1.56) | 0.1527 | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.09, 1.30) | 0.1142 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5127 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE (30.09, NE ) | 0.52 ( 0.08, 3.34) | 0.4929 | |
| | Wild-Type | 3/134 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.08, 1.00) | 0.0505 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7506 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.12, 1.25) | 0.1105 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.03, 2.37) | 0.2336 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Musculoskeletal pain | Overall | 13/176 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 1.16 ( 0.51, 2.60) | 0.7249 | |
| | Age | | | | | | | 0.3785 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.15, 2.65) | 0.5289 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.50 ( 0.54, 4.18) | 0.4364 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9882 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.55, 2.90) | 0.5788 | |
| | Region | | | | | | | 0.7482 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 2.07 ( 0.19, 22.97) | 0.5542 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.41, 2.55) | 0.9700 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (20.04, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (13.21, NE ) | 0.71 ( 0.04, 11.79) | 0.8092 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9909 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.47, 2.48) | 0.8484 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0505 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.24, 1.73) | 0.3831 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 4.23 ( 0.85, 21.02) | 0.0775 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Pain in extremity | Overall | 27/176 ( 15.3) | NE ( NE , NE ) | 20/177 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 1.28 ( 0.72, 2.30) | 0.3971 | |
| | Age | | | | | | | 0.8529 |
| | <75 years | 9/ 71 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 1.14 ( 0.45, 2.88) | 0.7816 | |
| | >= 75 years | 18/105 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 11/ 87 ( 12.6) | NE ( NE , NE ) | 1.28 ( 0.60, 2.72) | 0.5267 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9502 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE ( 8.94, NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.67, NE ) | 1.34 ( 0.29, 6.13) | 0.7075 | |
| | Male | 23/158 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 17/157 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 1.25 ( 0.67, 2.34) | 0.4884 | |
| | Region | | | | | | | 0.5004 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.14, 2.54) | 0.4910 | |
| | North America | 24/109 ( 22.0) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 1.54 ( 0.80, 2.95) | 0.1948 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1830 |
| | Variant | 8/ 42 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 2.94 ( 0.78, 11.08) | 0.1119 | |
| | Wild-Type | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 17/134 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.53, 1.97) | 0.9501 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2242 |
| | Class I+II | 19/121 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 16/114 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.53, 2.02) | 0.9183 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 2.42 ( 0.73, 8.09) | 0.1502 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) | Overall | 21/176 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 1.54 ( 0.77, 3.09) | 0.2202 | |
| | Age | | | | | | | 0.7924 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.32 ( 0.44, 3.92) | 0.6227 | |
| | >= 75 years | 14/105 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 1.73 ( 0.69, 4.32) | 0.2417 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9871 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (24.77, NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 17/158 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 13/157 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.61, 2.59) | 0.5351 | |
| | Region | | | | | | | 0.7464 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.30, 3.60) | 0.9506 | |
| | North America | 15/109 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 1.93 ( 0.81, 4.61) | 0.1400 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6904 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.28, 5.71) | 0.7608 | |
| | Wild-Type | 17/134 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 1.69 ( 0.77, 3.71) | 0.1896 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5495 |
| | Class I+II | 16/121 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.79 ( 0.77, 4.19) | 0.1788 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.22 ( 0.35, 4.27) | 0.7533 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS | Overall | 81/176 ( 46.0) | 29.27 (14.82, NE ) | 94/177 ( 53.1) | 17.81 (12.55, 23.72) | 0.79 ( 0.59, 1.06) | 0.1218 | |
| | Age | | | | | | | 0.5646 |
| | <75 years | 31/ 71 ( 43.7) | NE (18.10, NE ) | 48/ 90 ( 53.3) | 20.21 (12.42, 25.86) | 0.68 ( 0.43, 1.08) | 0.1014 | |
| | >= 75 years | 50/105 ( 47.6) | 18.27 (11.89, NE ) | 46/ 87 ( 52.9) | 15.05 ( 9.69, NE ) | 0.84 ( 0.56, 1.26) | 0.4050 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3222 |
| | Female | 7/ 18 ( 38.9) | NE ( 7.00, NE ) | 11/ 20 ( 55.0) | 12.91 ( 4.63, NE ) | 0.52 ( 0.20, 1.36) | 0.1836 | |
| | Male | 74/158 ( 46.8) | 27.43 (14.82, NE ) | 83/157 ( 52.9) | 19.55 (13.70, 24.18) | 0.83 ( 0.61, 1.14) | 0.2586 | |
| | Region | | | | | | | 0.1182 |
| | Europe | 14/ 56 ( 25.0) | NE ( NE , NE ) | 28/ 63 ( 44.4) | 24.21 (19.55, NE ) | 0.45 ( 0.23, 0.86) | 0.0156 | |
| | North America | 63/109 ( 57.8) | 14.13 ( 9.46, 21.36) | 64/108 ( 59.3) | 14.59 (10.91, 18.46) | 0.94 ( 0.66, 1.33) | 0.7205 | |
| | Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE ( 3.19, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 7.20, NE ) | 1.12 ( 0.20, 6.19) | 0.8981 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8064 |
| | Variant | 19/ 42 ( 45.2) | 30.42 (11.40, NE ) | 21/ 43 ( 48.8) | 12.91 ( 8.48, NE ) | 0.74 ( 0.39, 1.39) | 0.3482 | |
| | Wild-Type | 62/134 ( 46.3) | 29.27 (14.69, NE ) | 73/134 ( 54.5) | 19.55 (13.70, 24.21) | 0.81 ( 0.58, 1.14) | 0.2338 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3774 |
| | Class I+II | 55/121 ( 45.5) | NE (14.82, NE ) | 64/114 ( 56.1) | 18.46 (12.42, 24.18) | 0.72 ( 0.50, 1.03) | 0.0738 | |
| | Class III | 26/ 55 ( 47.3) | 18.99 (11.40, NE ) | 30/ 63 ( 47.6) | 17.05 (10.91, NE ) | 0.98 ( 0.58, 1.66) | 0.9352 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Balance disorder | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 2/177 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 7.45 ( 1.70, 32.65) | 0.0077 | |
| | Age | | | | | | | 0.4782 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 1/ 90 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 3.47 ( 0.36, 33.80) | 0.2838 | |
| | >= 75 years | 12/105 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 1/ 87 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 9.93 ( 1.29, 76.64) | 0.0278 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9926 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 2/157 ( 1.3) | NE ( NE , NE ) | 6.33 ( 1.43, 28.11) | 0.0153 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 2/108 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 6.87 ( 1.54, 30.71) | 0.0116 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9931 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 2/134 ( 1.5) | NE ( NE , NE ) | 5.86 ( 1.31, 26.27) | 0.0209 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9911 |
| | Class I+II | 10/121 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 2/114 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4.51 ( 0.99, 20.58) | 0.0520 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Dizziness | Overall | 25/176 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 37/177 ( 20.9) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.37, 1.04) | 0.0684 | |
| | Age | | | | | | | 0.0996 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 17/ 90 ( 18.9) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.10, 0.76) | 0.0130 | |
| | >= 75 years | 20/105 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 20/ 87 ( 23.0) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.46, 1.59) | 0.6098 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5025 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (18.00, NE ) | 1.10 ( 0.22, 5.48) | 0.9031 | |
| | Male | 22/158 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 34/157 ( 21.7) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.34, 1.01) | 0.0530 | |
| | Region | | | | | | | 0.4364 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.24 ( 0.05, 1.11) | 0.0677 | |
| | North America | 23/109 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 29/108 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.43, 1.30) | 0.2986 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2863 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE (25.86, NE ) | 0.28 ( 0.05, 1.41) | 0.1217 | |
| | Wild-Type | 23/134 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 31/134 ( 23.1) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.40, 1.19) | 0.1836 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7801 |
| | Class I+II | 18/121 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 23/114 ( 20.2) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.35, 1.20) | 0.1676 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 14/ 63 ( 22.2) | NE (26.55, NE ) | 0.56 ( 0.23, 1.40) | 0.2166 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Headache | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.33, 1.94) | 0.6253 | |
| | Age | | | | | | | 0.3539 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.36, 4.30) | 0.7303 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.15, 1.92) | 0.3388 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3512 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.95, NE ) | 0.27 ( 0.03, 2.70) | 0.2629 | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.38, 2.68) | 0.9944 | |
| | Region | | | | | | | 0.6787 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.04, 3.30) | 0.3522 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.38, 2.71) | 0.9773 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4182 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.32 ( 0.30, 5.93) | 0.7133 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.20, 1.92) | 0.4106 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5900 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.34, 2.74) | 0.9390 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.10, 3.13) | 0.5152 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Neuropathy peripheral | Overall | 3/176 ( 1.7) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 0.24 ( 0.07, 0.85) | 0.0265 | |
| | Age | | | | | | | 0.9907 |
| | <75 years | 0/ 71 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.08, 1.09) | 0.0677 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9928 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (15.18, NE ) | NE | | |
| | Male | 3/158 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.37 ( 0.10, 1.40) | 0.1425 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.25 ( 0.07, 0.90) | 0.0344 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9925 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 3/134 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.09, 1.20) | 0.0928 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9110 |
| | Class I+II | 2/121 ( 1.7) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.05, 1.23) | 0.0893 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.22 ( 0.03, 1.90) | 0.1686 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Syncope | Overall | 11/176 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.30, 1.42) | 0.2849 | |
| | Age | | | | | | | 0.0207 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.62 ( 0.56, 4.67) | 0.3748 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.22 ( 0.06, 0.80) | 0.0218 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9999 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.31, 1.46) | 0.3212 | |
| | Region | | | | | | | 0.7206 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.07, 1.88) | 0.2269 | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.34, 2.02) | 0.6843 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2847 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 1.20 ( 0.32, 4.47) | 0.7873 | |
| | Wild-Type | 6/134 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.18, 1.25) | 0.1309 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8870 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 10/114 ( 8.8) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.23, 1.62) | 0.3252 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.19, 2.47) | 0.5725 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS | Overall | 43/176 ( 24.4) | NE ( NE , NE ) | 42/177 ( 23.7) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.66, 1.54) | 0.9723 | |
| | Age | | | | | | | 0.4482 |
| | <75 years | 16/ 71 ( 22.5) | NE ( NE , NE ) | 16/ 90 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 1.18 ( 0.59, 2.36) | 0.6390 | |
| | >= 75 years | 27/105 ( 25.7) | NE ( NE , NE ) | 26/ 87 ( 29.9) | NE (28.09, NE ) | 0.88 ( 0.51, 1.52) | 0.6500 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1565 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 5/ 20 ( 25.0) | NE (16.16, NE ) | 0.28 ( 0.05, 1.53) | 0.1419 | |
| | Male | 41/158 ( 25.9) | NE ( NE , NE ) | 37/157 ( 23.6) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.71, 1.74) | 0.6378 | |
| | Region | | | | | | | 0.8370 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.36, 2.73) | 0.9803 | |
| | North America | 32/109 ( 29.4) | NE ( NE , NE ) | 31/108 ( 28.7) | NE (28.09, NE ) | 1.02 ( 0.62, 1.69) | 0.9270 | |
| | Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE ( 5.55, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 7.49, NE ) | 0.67 ( 0.15, 3.05) | 0.6075 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2009 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.14, 1.64) | 0.2407 | |
| | Wild-Type | 39/134 ( 29.1) | NE ( NE , NE ) | 35/134 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.71, 1.77) | 0.6385 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8964 |
| | Class I+II | 33/121 ( 27.3) | NE ( NE , NE ) | 29/114 ( 25.4) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.63, 1.70) | 0.9024 | |
| | Class III | 10/ 55 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 13/ 63 ( 20.6) | NE (28.19, NE ) | 0.89 ( 0.38, 2.04) | 0.7776 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS - PT: Insomnia | Overall | 20/176 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 22/177 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.47, 1.58) | 0.6235 | |
| | Age | | | | | | | 0.9378 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.30, 2.10) | 0.6483 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.39, 1.92) | 0.7285 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9847 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (26.09, NE ) | NE | | |
| | Male | 20/158 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 20/157 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.51, 1.78) | 0.8828 | |
| | Region | | | | | | | 0.8183 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.19, 3.87) | 0.8493 | |
| | North America | 14/109 ( 12.8) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.42, 1.80) | 0.6991 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE ( 5.55, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 7.49, NE ) | 0.52 ( 0.10, 2.63) | 0.4312 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2020 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.22 ( 0.02, 1.96) | 0.1731 | |
| | Wild-Type | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 18/134 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.52, 1.91) | 0.9972 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8319 |
| | Class I+II | 16/121 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 17/114 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.42, 1.65) | 0.6029 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.23, 3.34) | 0.8572 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS | Overall | 55/176 ( 31.3) | NE ( NE , NE ) | 74/177 ( 41.8) | 27.17 (22.51, NE ) | 0.65 ( 0.45, 0.92) | 0.0148 | |
| | Age | | | | | | | 0.6309 |
| | <75 years | 19/ 71 ( 26.8) | NE ( NE , NE ) | 35/ 90 ( 38.9) | NE (23.82, NE ) | 0.54 ( 0.31, 0.94) | 0.0308 | |
| | >= 75 years | 36/105 ( 34.3) | NE (30.39, NE ) | 39/ 87 ( 44.8) | 22.54 (16.72, NE ) | 0.69 ( 0.44, 1.10) | 0.1170 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5676 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (29.86, NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (11.96, NE ) | 0.77 ( 0.17, 3.52) | 0.7352 | |
| | Male | 51/158 ( 32.3) | NE ( NE , NE ) | 70/157 ( 44.6) | 26.78 (21.39, NE ) | 0.61 ( 0.43, 0.88) | 0.0086 | |
| | Region | | | | | | | 0.7483 |
| | Europe | 17/ 56 ( 30.4) | NE (30.39, NE ) | 21/ 63 ( 33.3) | NE (23.82, NE ) | 0.76 ( 0.40, 1.44) | 0.3988 | |
| | North America | 35/109 ( 32.1) | NE ( NE , NE ) | 50/108 ( 46.3) | 24.67 (17.84, NE ) | 0.62 ( 0.40, 0.95) | 0.0303 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (11.07, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 0.56, NE ) | 0.44 ( 0.09, 2.31) | 0.3349 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7633 |
| | Variant | 12/ 42 ( 28.6) | NE (25.23, NE ) | 16/ 43 ( 37.2) | 22.51 (17.22, NE ) | 0.56 ( 0.26, 1.20) | 0.1328 | |
| | Wild-Type | 43/134 ( 32.1) | NE ( NE , NE ) | 58/134 ( 43.3) | 29.34 (22.54, NE ) | 0.66 ( 0.44, 0.98) | 0.0399 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1242 |
| | Class I+II | 35/121 ( 28.9) | NE ( NE , NE ) | 51/114 ( 44.7) | 27.17 (22.41, NE ) | 0.52 ( 0.34, 0.81) | 0.0034 | |
| | Class III | 20/ 55 ( 36.4) | NE (23.56, NE ) | 23/ 63 ( 36.5) | NE (17.22, NE ) | 0.96 ( 0.52, 1.77) | 0.8974 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Acute kidney injury | Overall | 17/176 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 29/177 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.28, 0.94) | 0.0301 | |
| | Age | | | | | | | 0.2777 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.27, 1.89) | 0.4979 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 19/ 87 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.17, 0.81) | 0.0132 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9601 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE ( 8.90, NE ) | 0.13 ( 0.01, 1.51) | 0.1038 | |
| | Male | 15/158 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 26/157 ( 16.6) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.27, 0.95) | 0.0352 | |
| | Region | | | | | | | 0.2197 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.42, 4.21) | 0.6252 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 22/108 ( 20.4) | NE ( NE , NE ) | 0.40 ( 0.19, 0.84) | 0.0159 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 0.56, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5177 |
| | Variant | 6/ 42 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.23, 2.09) | 0.5063 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 22/134 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.21, 0.90) | 0.0258 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0443 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 22/114 ( 19.3) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.15, 0.71) | 0.0046 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.40, 3.15) | 0.8349 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Haematuria | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 17/177 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.25, 1.19) | 0.1291 | |
| | Age | | | | | | | 0.4177 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.23 ( 0.03, 1.98) | 0.1814 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.24, 1.37) | 0.2081 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6995 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.97 ( 0.05, 18.75) | 0.9850 | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.23, 1.16) | 0.1073 | |
| | Region | | | | | | | 0.7272 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.13, 6.63) | 0.9401 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.17, 1.05) | 0.0637 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3727 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.06, 1.50) | 0.1435 | |
| | Wild-Type | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.27, 1.68) | 0.3967 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3396 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 10/114 ( 8.8) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.27, 1.76) | 0.4401 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.06, 1.40) | 0.1218 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Renal failure | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 9/177 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.42, 2.57) | 0.9354 | |
| | Age | | | | | | | 0.8651 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.26, 4.22) | 0.9410 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 5/ 87 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.30, 3.34) | 0.9914 | |
| | Gender | | | | | | | 1.0000 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.42, 2.59) | 0.9209 | |
| | Region | | | | | | | 0.8014 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.25, 2.73) | 0.7608 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 3/108 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 1.51 ( 0.36, 6.41) | 0.5759 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6563 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 1.88 ( 0.17, 20.89) | 0.6069 | |
| | Wild-Type | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 0.92 ( 0.34, 2.47) | 0.8718 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2513 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.24, 2.10) | 0.5295 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 2.31 ( 0.42, 12.77) | 0.3368 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Urinary retention | Overall | 7/176 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.49 ( 0.20, 1.24) | 0.1336 | |
| | Age | | | | | | | 0.3020 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.19 ( 0.02, 1.57) | 0.1229 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.22, 1.94) | 0.4375 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6372 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9986 | |
| | Male | 6/158 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.17, 1.20) | 0.1087 | |
| | Region | | | | | | | 0.9999 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.17, 1.20) | 0.1114 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (17.25, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9277 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.08, 2.42) | 0.3433 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.49 ( 0.16, 1.47) | 0.2055 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6431 |
| | Class I+II | 5/121 ( 4.1) | NE ( NE , NE ) | 10/114 ( 8.8) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.15, 1.27) | 0.1281 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.10, 3.88) | 0.6221 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS | Overall | 28/176 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 23/177 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.64, 1.94) | 0.6968 | |
| | Age | | | | | | | 0.6894 |
| | <75 years | 11/ 71 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.52, 2.89) | 0.6416 | |
| | >= 75 years | 17/105 ( 16.2) | NE ( NE , NE ) | 13/ 87 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.48, 2.07) | 0.9991 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9844 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 26/158 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 23/157 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.59, 1.82) | 0.9009 | |
| | Region | | | | | | | 0.4430 |
| | Europe | 12/ 56 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 1.66 ( 0.68, 4.07) | 0.2675 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 14/108 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.37, 1.72) | 0.5702 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (17.77, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (23.56, NE ) | 1.82 ( 0.19, 17.72) | 0.6074 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2866 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE (29.77, NE ) | 1.82 ( 0.46, 7.24) | 0.3961 | |
| | Wild-Type | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.52, 1.76) | 0.8797 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5296 |
| | Class I+II | 21/121 ( 17.4) | NE ( NE , NE ) | 18/114 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.53, 1.89) | 0.9896 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.39 ( 0.43, 4.47) | 0.5760 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | Overall | 76/176 ( 43.2) | NE (18.40, NE ) | 111/177 ( 62.7) | 15.01 (11.70, 19.55) | 0.57 ( 0.42, 0.76) | 0.0001 | |
| | Age | | | | | | | 0.8005 |
| | <75 years | 33/ 71 ( 46.5) | 29.90 (12.06, NE ) | 57/ 90 ( 63.3) | 15.67 (11.63, 20.99) | 0.61 ( 0.40, 0.94) | 0.0248 | |
| | >= 75 years | 43/105 ( 41.0) | NE (24.90, NE ) | 54/ 87 ( 62.1) | 14.39 (10.02, 18.14) | 0.55 ( 0.36, 0.82) | 0.0035 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6557 |
| | Female | 8/ 18 ( 44.4) | NE ( 3.35, NE ) | 10/ 20 ( 50.0) | 11.60 ( 6.60, NE ) | 0.81 ( 0.32, 2.07) | 0.6573 | |
| | Male | 68/158 ( 43.0) | NE (18.40, NE ) | 101/157 ( 64.3) | 15.67 (12.02, 19.68) | 0.55 ( 0.40, 0.75) | 0.0001 | |
| | Region | | | | | | | 0.6326 |
| | Europe | 23/ 56 ( 41.1) | NE (13.24, NE ) | 40/ 63 ( 63.5) | 16.79 ( 9.49, 22.64) | 0.50 ( 0.30, 0.85) | 0.0098 | |
| | North America | 49/109 ( 45.0) | 28.06 (14.03, NE ) | 69/108 ( 63.9) | 13.60 ( 9.79, 17.81) | 0.58 ( 0.40, 0.85) | 0.0044 | |
| | Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE ( 1.77, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (10.97, NE ) | 1.21 ( 0.22, 6.63) | 0.8271 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8450 |
| | Variant | 16/ 42 ( 38.1) | NE (11.89, NE ) | 23/ 43 ( 53.5) | 13.44 ( 7.89, 29.86) | 0.54 ( 0.28, 1.03) | 0.0623 | |
| | Wild-Type | 60/134 ( 44.8) | 29.90 (17.41, NE ) | 88/134 ( 65.7) | 15.67 (11.70, 19.68) | 0.56 ( 0.40, 0.79) | 0.0007 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6110 |
| | Class I+II | 52/121 ( 43.0) | NE (24.90, NE ) | 74/114 ( 64.9) | 17.74 (12.19, 20.99) | 0.52 ( 0.37, 0.75) | 0.0004 | |
| | Class III | 24/ 55 ( 43.6) | 18.66 (10.74, NE ) | 37/ 63 ( 58.7) | 11.70 ( 6.34, 16.00) | 0.65 ( 0.38, 1.09) | 0.1001 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Cough | Overall | 21/176 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 30/177 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.34, 1.05) | 0.0755 | |
| | Age | | | | | | | 0.6616 |
| | <75 years | 10/ 71 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 15/ 90 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.31, 1.56) | 0.3819 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.24, 1.17) | 0.1169 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3893 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.70, NE ) | 0.23 ( 0.02, 2.30) | 0.2110 | |
| | Male | 20/158 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 27/157 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.37, 1.18) | 0.1581 | |
| | Region | | | | | | | 0.9956 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.18, 1.73) | 0.3152 | |
| | North America | 15/109 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 22/108 ( 20.4) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.30, 1.11) | 0.1003 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1047 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 11/ 43 ( 25.6) | NE (20.30, NE ) | 0.26 ( 0.08, 0.83) | 0.0234 | |
| | Wild-Type | 17/134 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.42, 1.57) | 0.5399 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1210 |
| | Class I+II | 13/121 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 23/114 ( 20.2) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.23, 0.90) | 0.0235 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.41, 3.23) | 0.7901 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea | Overall | 29/176 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 55/177 ( 31.1) | NE (31.08, NE ) | 0.46 ( 0.29, 0.73) | 0.0009 | |
| | Age | | | | | | | 0.6454 |
| | <75 years | 12/ 71 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 25/ 90 ( 27.8) | NE (31.08, NE ) | 0.51 ( 0.26, 1.02) | 0.0566 | |
| | >= 75 years | 17/105 ( 16.2) | NE ( NE , NE ) | 30/ 87 ( 34.5) | NE (22.37, NE ) | 0.44 ( 0.24, 0.80) | 0.0072 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6987 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 5/ 20 ( 25.0) | 31.08 (11.53, 31.08) | 0.35 ( 0.05, 2.40) | 0.2828 | |
| | Male | 27/158 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 50/157 ( 31.8) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.29, 0.75) | 0.0016 | |
| | Region | | | | | | | 0.9219 |
| | Europe | 11/ 56 ( 19.6) | NE ( NE , NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (23.29, NE ) | 0.57 ( 0.27, 1.19) | 0.1334 | |
| | North America | 18/109 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 35/108 ( 32.4) | NE (23.92, NE ) | 0.43 ( 0.24, 0.77) | 0.0043 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2674 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 8/ 43 ( 18.6) | 31.08 (23.92, 31.08) | 0.68 ( 0.24, 1.94) | 0.4738 | |
| | Wild-Type | 22/134 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 47/134 ( 35.1) | NE (25.46, NE ) | 0.42 ( 0.25, 0.69) | 0.0007 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0226 |
| | Class I+II | 17/121 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 40/114 ( 35.1) | NE (25.46, NE ) | 0.32 ( 0.18, 0.57) | 0.0001 | |
| | Class III | 12/ 55 ( 21.8) | NE (27.37, NE ) | 15/ 63 ( 23.8) | NE (23.92, NE ) | 1.00 ( 0.47, 2.16) | 0.9959 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea exertional | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 14/177 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.28, 1.44) | 0.2816 | |
| | Age | | | | | | | 0.4970 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.19, 1.59) | 0.2668 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 87 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 0.92 ( 0.24, 3.44) | 0.8958 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3401 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.80 ( 0.15, 20.85) | 0.6399 | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 13/157 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.22, 1.31) | 0.1712 | |
| | Region | | | | | | | 0.3152 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.42, 3.76) | 0.6822 | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.09, 1.30) | 0.1153 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4333 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.21 ( 0.02, 2.16) | 0.1905 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.29, 1.69) | 0.4270 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3890 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 10/114 ( 8.8) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.30, 1.85) | 0.5325 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.20 ( 0.02, 1.82) | 0.1518 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Epistaxis | Overall | 13/176 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 15/177 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.39, 1.73) | 0.6062 | |
| | Age | | | | | | | 0.9747 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.26, 2.61) | 0.7387 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.30, 2.12) | 0.6428 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9874 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 15/157 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.32, 1.51) | 0.3506 | |
| | Region | | | | | | | 0.8259 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.10, 3.10) | 0.5116 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.41, 2.20) | 0.8959 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4496 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.09 ( 0.19, 23.05) | 0.5476 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.34, 1.64) | 0.4622 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0236 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 13/114 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.18, 1.13) | 0.0897 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.77 ( 0.76, 18.73) | 0.1041 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Pleural effusion | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 32/177 ( 18.1) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.21, 0.73) | 0.0031 | |
| | Age | | | | | | | 0.3457 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 12/ 90 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.20, 1.40) | 0.1977 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 20/ 87 ( 23.0) | NE ( NE , NE ) | 0.31 ( 0.13, 0.70) | 0.0051 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9850 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.70, NE ) | NE | | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 29/157 ( 18.5) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.23, 0.82) | 0.0102 | |
| | Region | | | | | | | 0.6564 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.20, 1.55) | 0.2647 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 22/108 ( 20.4) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.14, 0.72) | 0.0061 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2750 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.15 ( 0.02, 1.24) | 0.0781 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 26/134 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.23, 0.86) | 0.0167 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7823 |
| | Class I+II | 10/121 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 22/114 ( 19.3) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.17, 0.76) | 0.0075 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.13, 1.36) | 0.1485 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | Overall | 55/176 ( 31.3) | NE ( NE , NE ) | 51/177 ( 28.8) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.68, 1.47) | 0.9989 | |
| | Age | | | | | | | 0.1295 |
| | <75 years | 24/ 71 ( 33.8) | NE (29.90, NE ) | 21/ 90 ( 23.3) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.76, 2.47) | 0.2912 | |
| | >= 75 years | 31/105 ( 29.5) | NE ( NE , NE ) | 30/ 87 ( 34.5) | NE (21.85, NE ) | 0.75 ( 0.45, 1.25) | 0.2757 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3950 |
| | Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE (22.01, NE ) | 8/ 20 ( 40.0) | 20.67 (11.83, NE ) | 0.60 ( 0.20, 1.78) | 0.3579 | |
| | Male | 49/158 ( 31.0) | NE ( NE , NE ) | 43/157 ( 27.4) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.71, 1.61) | 0.7578 | |
| | Region | | | | | | | 0.7084 |
| | Europe | 16/ 56 ( 28.6) | NE ( NE , NE ) | 14/ 63 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 1.20 ( 0.59, 2.47) | 0.6132 | |
| | North America | 33/109 ( 30.3) | NE ( NE , NE ) | 34/108 ( 31.5) | NE (27.56, NE ) | 0.86 ( 0.53, 1.39) | 0.5351 | |
| | Elsewhere | 6/ 11 ( 54.5) | 26.87 (10.48, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE (11.53, NE ) | 1.34 ( 0.33, 5.41) | 0.6765 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5138 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 11/ 43 ( 25.6) | NE (21.78, NE ) | 0.79 ( 0.33, 1.93) | 0.6083 | |
| | Wild-Type | 46/134 ( 34.3) | NE ( NE , NE ) | 40/134 ( 29.9) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.70, 1.65) | 0.7357 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8950 |
| | Class I+II | 42/121 ( 34.7) | NE ( NE , NE ) | 35/114 ( 30.7) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.65, 1.61) | 0.9159 | |
| | Class III | 13/ 55 ( 23.6) | NE ( NE , NE ) | 16/ 63 ( 25.4) | NE (27.56, NE ) | 0.96 ( 0.46, 2.00) | 0.9089 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Pruritus | Overall | 12/176 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 15/177 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.37, 1.72) | 0.5700 | |
| | Age | | | | | | | 0.4302 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.31, 4.92) | 0.7728 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 11/ 87 ( 12.6) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.25, 1.58) | 0.3269 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3040 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 3.93 ( 0.32, 48.00) | 0.2836 | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.31, 1.56) | 0.3731 | |
| | Region | | | | | | | 0.0298 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 8.01 ( 0.96, 66.93) | 0.0546 | |
| | North America | 4/109 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.09, 0.87) | 0.0276 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (11.37, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (11.53, NE ) | 1.15 ( 0.10, 12.77) | 0.9074 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9892 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.30, 1.50) | 0.3303 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8876 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.28, 2.13) | 0.6172 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.27, 2.72) | 0.8014 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Rash | Overall | 6/176 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.18, 1.26) | 0.1336 | |
| | Age | | | | | | | 0.1560 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.25, 3.50) | 0.9250 | |
| | >= 75 years | 2/105 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.24 ( 0.05, 1.15) | 0.0744 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9903 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 6/158 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.21, 1.61) | 0.2997 | |
| | Region | | | | | | | 0.9390 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.03, 3.16) | 0.3344 | |
| | North America | 4/109 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.14, 1.53) | 0.2037 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (24.11, NE ) | 0.67 ( 0.04, 11.00) | 0.7774 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9443 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.09, 2.60) | 0.3895 | |
| | Wild-Type | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.15, 1.68) | 0.2626 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3706 |
| | Class I+II | 3/121 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.09, 1.27) | 0.1067 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.20, 3.99) | 0.8720 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: VASCULAR DISORDERS | Overall | 44/176 ( 25.0) | NE ( NE , NE ) | 46/177 ( 26.0) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.59, 1.35) | 0.5849 | |
| | Age | | | | | | | 0.2835 |
| | <75 years | 24/ 71 ( 33.8) | NE (28.78, NE ) | 25/ 90 ( 27.8) | NE (28.22, NE ) | 1.12 ( 0.64, 1.96) | 0.6955 | |
| | >= 75 years | 20/105 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 21/ 87 ( 24.1) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.42, 1.45) | 0.4344 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1629 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (28.32, NE ) | 6/ 20 ( 30.0) | NE (15.11, NE ) | 0.30 ( 0.07, 1.27) | 0.1017 | |
| | Male | 41/158 ( 25.9) | NE ( NE , NE ) | 40/157 ( 25.5) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.63, 1.52) | 0.9282 | |
| | Region | | | | | | | 0.8443 |
| | Europe | 12/ 56 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 13/ 63 ( 20.6) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.39, 1.91) | 0.7203 | |
| | North America | 29/109 ( 26.6) | NE ( NE , NE ) | 32/108 ( 29.6) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.53, 1.47) | 0.6345 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (19.61, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (14.26, NE ) | 2.11 ( 0.21, 21.72) | 0.5287 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6118 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE (28.32, NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.42, 3.11) | 0.7877 | |
| | Wild-Type | 35/134 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) | 39/134 ( 29.1) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.55, 1.37) | 0.5315 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9167 |
| | Class I+II | 31/121 ( 25.6) | NE ( NE , NE ) | 30/114 ( 26.3) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.52, 1.44) | 0.5798 | |
| | Class III | 13/ 55 ( 23.6) | NE ( NE , NE ) | 16/ 63 ( 25.4) | NE (23.92, NE ) | 0.99 ( 0.47, 2.06) | 0.9745 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: Hypotension | Overall | 19/176 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 19/177 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.49, 1.77) | 0.8406 | |
| | Age | | | | | | | 0.8493 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.92 ( 0.35, 2.39) | 0.8639 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.40, 2.27) | 0.9199 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2502 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.75, NE ) | 0.20 ( 0.02, 2.23) | 0.1908 | |
| | Male | 18/158 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.55, 2.12) | 0.8306 | |
| | Region | | | | | | | 0.3430 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 2.67 ( 0.52, 13.81) | 0.2410 | |
| | North America | 12/109 ( 11.0) | NE ( NE , NE ) | 16/108 ( 14.8) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.33, 1.47) | 0.3374 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (20.34, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (14.26, NE ) | 1.05 ( 0.09, 11.55) | 0.9706 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4894 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.31 ( 0.31, 5.56) | 0.7184 | |
| | Wild-Type | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 16/134 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.41, 1.75) | 0.6583 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7223 |
| | Class I+II | 13/121 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 13/114 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.40, 1.85) | 0.6950 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.37, 3.58) | 0.8108 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G29: Subgruppenergebnisse für Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS | Overall | 23/176 ( 13.1) | NE ( NE , NE ) | 24/177 ( 13.6) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.50, 1.58) | 0.6868 | |
| | Age | | | | | | | 0.4525 |
| | <75 years | 10/ 71 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.45, 2.63) | 0.8418 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 14/ 87 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.36, 1.64) | 0.4882 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3220 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (29.86, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.86 ( 0.18, 19.47) | 0.6062 | |
| | Male | 20/158 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 23/157 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.44, 1.47) | 0.4762 | |
| | Region | | | | | | | 0.2105 |
| | Europe | 8/ 56 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.46, 3.85) | 0.6037 | |
| | North America | 14/109 ( 12.8) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.40, 1.72) | 0.6118 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | 24.57 ( 6.67, NE ) | 0.14 ( 0.01, 1.43) | 0.0967 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7286 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.24, 5.10) | 0.8895 | |
| | Wild-Type | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.45, 1.58) | 0.5996 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5904 |
| | Class I+II | 17/121 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 18/114 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.42, 1.57) | 0.5329 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.35, 3.50) | 0.8545 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: Anaemia | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.72 ( 0.31, 1.64) | 0.4344 | |
| | Age | | | | | | | 0.5990 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.23, 3.28) | 0.8462 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.22, 1.86) | 0.4145 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2053 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (29.86, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.86 ( 0.18, 19.47) | 0.6062 | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.21, 1.38) | 0.1989 | |
| | Region | | | | | | | 0.9271 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.13, 2.74) | 0.5128 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 7/108 ( 6.5) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.33, 2.72) | 0.9246 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 6.67, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4393 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.24, 5.10) | 0.8895 | |
| | Wild-Type | 6/134 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.21, 1.60) | 0.2925 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5302 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.21, 1.66) | 0.3175 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.25, 4.17) | 0.9722 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS | Overall | 104/176 ( 59.1) | 17.61 (13.47, 22.31) | 103/177 ( 58.2) | 16.95 (12.45, 20.93) | 0.93 ( 0.71, 1.22) | 0.5908 | |
| | Age | | | | | | | 0.1278 |
| | <75 years | 51/ 71 ( 71.8) | 13.11 (10.48, 17.77) | 54/ 90 ( 60.0) | 16.72 ( 9.59, 22.34) | 1.18 ( 0.81, 1.74) | 0.3911 | |
| | >= 75 years | 53/105 ( 50.5) | 23.62 (16.53, NE ) | 49/ 87 ( 56.3) | 16.95 (10.12, 25.40) | 0.77 ( 0.52, 1.14) | 0.1954 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5638 |
| | Female | 11/ 18 ( 61.1) | 17.61 ( 7.52, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | 21.39 ( 7.79, NE ) | 1.08 ( 0.44, 2.64) | 0.8689 | |
| | Male | 93/158 ( 58.9) | 17.77 (12.88, 23.62) | 94/157 ( 59.9) | 16.85 (11.70, 19.61) | 0.90 ( 0.67, 1.19) | 0.4517 | |
| | Region | | | | | | | 0.4144 |
| | Europe | 38/ 56 ( 67.9) | 15.05 ( 8.84, 18.86) | 37/ 63 ( 58.7) | 19.38 ( 9.20, 24.11) | 1.21 ( 0.77, 1.90) | 0.4101 | |
| | North America | 61/109 ( 56.0) | 20.63 (13.77, 27.17) | 62/108 ( 57.4) | 16.72 (10.12, 21.39) | 0.84 ( 0.59, 1.20) | 0.3434 | |
| | Elsewhere | 5/ 11 ( 45.5) | NE ( 5.75, NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 18.89 (11.70, NE ) | 0.69 ( 0.18, 2.61) | 0.5792 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1568 |
| | Variant | 27/ 42 ( 64.3) | 15.05 ( 6.01, 21.42) | 21/ 43 ( 48.8) | 13.77 ( 9.00, NE ) | 1.31 ( 0.74, 2.32) | 0.3557 | |
| | Wild-Type | 77/134 ( 57.5) | 18.92 (13.11, 24.21) | 82/134 ( 61.2) | 17.08 (12.16, 21.59) | 0.83 ( 0.61, 1.13) | 0.2413 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4630 |
| | Class I+II | 73/121 ( 60.3) | 18.92 (14.00, 23.89) | 70/114 ( 61.4) | 15.38 (10.12, 20.93) | 0.86 ( 0.62, 1.19) | 0.3515 | |
| | Class III | 31/ 55 ( 56.4) | 12.88 ( 7.52, 29.93) | 33/ 63 ( 52.4) | 19.38 ( 8.28, 29.47) | 1.08 ( 0.66, 1.77) | 0.7581 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial fibrillation | Overall | 32/176 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 32/177 ( 18.1) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.56, 1.48) | 0.6980 | |
| | Age | | | | | | | 0.2558 |
| | <75 years | 17/ 71 ( 23.9) | NE ( NE , NE ) | 16/ 90 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 1.25 ( 0.63, 2.48) | 0.5238 | |
| | >= 75 years | 15/105 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 16/ 87 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.32, 1.33) | 0.2367 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9720 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (27.24, NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.39, NE ) | 0.84 ( 0.16, 4.32) | 0.8383 | |
| | Male | 29/158 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) | 29/157 ( 18.5) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.54, 1.51) | 0.6848 | |
| | Region | | | | | | | 0.0148 |
| | Europe | 17/ 56 ( 30.4) | NE (27.66, NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 2.45 ( 1.06, 5.69) | 0.0363 | |
| | North America | 15/109 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 24/108 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.26, 0.96) | 0.0381 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8752 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.33, 2.69) | 0.9041 | |
| | Wild-Type | 25/134 ( 18.7) | NE ( NE , NE ) | 25/134 ( 18.7) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.51, 1.57) | 0.7025 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6642 |
| | Class I+II | 25/121 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) | 25/114 ( 21.9) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.49, 1.49) | 0.5756 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.40, 3.28) | 0.7988 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Atrial flutter | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.26, 1.41) | 0.2395 | |
| | Age | | | | | | | 0.0392 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 1.79 ( 0.43, 7.48) | 0.4269 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.27 ( 0.08, 0.88) | 0.0296 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9893 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 13/157 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.19, 1.17) | 0.1049 | |
| | Region | | | | | | | 0.9130 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.15, 7.61) | 0.9455 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.25, 1.79) | 0.4187 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (13.54, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3192 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 1.90 ( 0.17, 21.10) | 0.5997 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.49 ( 0.19, 1.25) | 0.1347 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2268 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 12/114 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.19, 1.20) | 0.1155 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 2.26 ( 0.20, 25.05) | 0.5068 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure | Overall | 33/176 ( 18.8) | NE ( NE , NE ) | 48/177 ( 27.1) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.39, 0.96) | 0.0318 | |
| | Age | | | | | | | 0.8529 |
| | <75 years | 15/ 71 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 25/ 90 ( 27.8) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.34, 1.23) | 0.1833 | |
| | >= 75 years | 18/105 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 23/ 87 ( 26.4) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.32, 1.11) | 0.1055 | |
| | Gender | | | | | | | 0.0469 |
| | Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE (25.10, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (25.56, NE ) | 1.70 ( 0.30, 9.71) | 0.5506 | |
| | Male | 27/158 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 46/157 ( 29.3) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.33, 0.85) | 0.0083 | |
| | Region | | | | | | | 0.5566 |
| | Europe | 18/ 56 ( 32.1) | NE (28.98, NE ) | 26/ 63 ( 41.3) | NE (18.60, NE ) | 0.63 ( 0.34, 1.15) | 0.1304 | |
| | North America | 14/109 ( 12.8) | NE ( NE , NE ) | 19/108 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.34, 1.35) | 0.2663 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | 27.83 (14.62, NE ) | 0.17 ( 0.02, 1.64) | 0.1252 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0429 |
| | Variant | 12/ 42 ( 28.6) | NE (28.65, NE ) | 8/ 43 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.51, 3.15) | 0.6047 | |
| | Wild-Type | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 40/134 ( 29.9) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.28, 0.81) | 0.0060 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1228 |
| | Class I+II | 20/121 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 34/114 ( 29.8) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.28, 0.84) | 0.0102 | |
| | Class III | 13/ 55 ( 23.6) | NE ( NE , NE ) | 14/ 63 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.47, 2.14) | 0.9978 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure acute | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.55, 2.80) | 0.6066 | |
| | Age | | | | | | | 0.2907 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.14, 2.46) | 0.4632 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 87 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1.76 ( 0.61, 5.11) | 0.2967 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9999 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.55, 2.80) | 0.6033 | |
| | Region | | | | | | | 0.3367 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.43 ( 0.71, 16.51) | 0.1248 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 7/108 ( 6.5) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.32, 2.67) | 0.8859 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (29.90, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5091 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.40 ( 0.24, 23.89) | 0.4543 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.46, 2.70) | 0.8142 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1976 |
| | Class I+II | 10/121 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.37, 2.23) | 0.8317 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 4.92 ( 0.55, 44.15) | 0.1545 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: CARDIAC DISORDERS - PT: Cardiac failure congestive | Overall | 8/176 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 14/177 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.23, 1.29) | 0.1662 | |
| | Age | | | | | | | 0.6483 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.16, 2.79) | 0.5774 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 9/ 87 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.15, 1.36) | 0.1568 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9898 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 13/157 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.24, 1.41) | 0.2326 | |
| | Region | | | | | | | 0.8865 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.06, 16.44) | 0.9862 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.49 ( 0.19, 1.22) | 0.1247 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3805 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.24 ( 0.03, 2.17) | 0.2042 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.26, 1.83) | 0.4618 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7533 |
| | Class I+II | 5/121 ( 4.1) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.49 ( 0.16, 1.46) | 0.2003 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.17, 2.92) | 0.6205 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: EAR AND LABYRINTH DISORDERS | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.59, 3.01) | 0.4878 | |
| | Age | | | | | | | 0.2469 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 2.44 ( 0.61, 9.76) | 0.2080 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.31, 2.41) | 0.7793 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2295 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (10.68, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 4.43 ( 0.49, 39.83) | 0.1840 | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.42, 2.53) | 0.9565 | |
| | Region | | | | | | | 0.7398 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.86 ( 0.54, 6.36) | 0.3240 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.32, 3.09) | 0.9888 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1569 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 5.21 ( 0.61, 44.61) | 0.1321 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.36, 2.29) | 0.8370 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1127 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.34, 2.18) | 0.7587 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 5.90 ( 0.69, 50.66) | 0.1054 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: ENDOCRINE DISORDERS | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.41, 1.69) | 0.6146 | |
| | Age | | | | | | | 0.7467 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.37, 2.49) | 0.9327 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.72 ( 0.25, 2.07) | 0.5439 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6079 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (27.17, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.21, 7.49) | 0.8133 | |
| | Male | 12/158 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.35, 1.65) | 0.4936 | |
| | Region | | | | | | | 0.9991 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.41, 3.66) | 0.7136 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.42, 3.57) | 0.7055 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 12.73 ( 0.53, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6016 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.35 ( 0.22, 8.18) | 0.7429 | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.36, 1.69) | 0.5280 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3766 |
| | Class I+II | 13/121 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.44, 2.21) | 0.9761 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.09, 2.34) | 0.3424 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: ENDOCRINE DISORDERS - PT: Hypothyroidism | Overall | 12/176 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.47, 2.52) | 0.8493 | |
| | Age | | | | | | | 0.7734 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.42, 3.76) | 0.6792 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 87 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.25, 3.53) | 0.9296 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3893 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (27.17, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 2.45 ( 0.25, 23.88) | 0.4418 | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.36, 2.30) | 0.8454 | |
| | Region | | | | | | | 0.7563 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.10 ( 0.62, 15.42) | 0.1662 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 4/108 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 1.36 ( 0.38, 4.85) | 0.6397 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 6 ( 66.7) | 12.73 ( 0.53, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3852 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.79 ( 0.29, 27.00) | 0.3748 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.37, 2.38) | 0.8954 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1527 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.56 ( 0.58, 4.24) | 0.3790 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.03, 2.72) | 0.2872 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: EYE DISORDERS | Overall | 29/176 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 23/177 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.66, 1.98) | 0.6267 | |
| | Age | | | | | | | 0.0814 |
| | <75 years | 14/ 71 ( 19.7) | NE ( NE , NE ) | 8/ 90 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 1.94 ( 0.81, 4.63) | 0.1346 | |
| | >= 75 years | 15/105 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.36, 1.51) | 0.3986 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2958 |
| | Female | 5/ 18 ( 27.8) | NE (17.05, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (30.00, NE ) | 3.51 ( 0.62, 19.85) | 0.1550 | |
| | Male | 24/158 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) | 21/157 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.57, 1.84) | 0.9445 | |
| | Region | | | | | | | 0.3614 |
| | Europe | 8/ 56 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 2.13 ( 0.64, 7.10) | 0.2168 | |
| | North America | 18/109 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 18/108 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.43, 1.60) | 0.5789 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE ( 7.89, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 0.30, NE ) | 1.35 ( 0.14, 13.00) | 0.7962 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0252 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE (30.00, NE ) | 8.96 ( 1.13, 71.15) | 0.0381 | |
| | Wild-Type | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 22/134 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.43, 1.46) | 0.4554 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9535 |
| | Class I+II | 25/121 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) | 19/114 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.63, 2.09) | 0.6546 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.26, 4.31) | 0.9256 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: EYE DISORDERS - PT: Cataract | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 2/177 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 4.21 ( 0.91, 19.53) | 0.0660 | |
| | Age | | | | | | | 0.9253 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 90 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 4.33 ( 0.48, 38.71) | 0.1902 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 87 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 3.94 ( 0.46, 34.01) | 0.2123 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9944 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 2/157 ( 1.3) | NE ( NE , NE ) | 3.24 ( 0.67, 15.63) | 0.1430 | |
| | Region | | | | | | | 0.9965 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 4.24 ( 0.47, 38.00) | 0.1963 | |
| | North America | 4/109 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 1/108 ( 0.9) | NE ( NE , NE ) | 3.65 ( 0.40, 33.05) | 0.2487 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9941 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 2/134 ( 1.5) | NE ( NE , NE ) | 3.20 ( 0.66, 15.45) | 0.1474 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3008 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 1/114 ( 0.9) | NE ( NE , NE ) | 7.07 ( 0.88, 56.54) | 0.0653 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.07, 17.61) | 0.9546 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Placebo (N=177) Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS | Overall | 90/176 ( 51.1) | 20.14 (15.90, NE ) | 98/177 ( 55.4) | 15.57 (10.71, 22.77) | 0.85 ( 0.64, 1.14) | 0.2768 | |
| | Age | | | | | | | 0.3489 |
| | <75 years | 37/ 71 ( 52.1) | 21.39 (12.22, NE ) | 46/ 90 ( 51.1) | 20.34 (13.44, NE ) | 0.96 ( 0.62, 1.48) | 0.8401 | |
| | >= 75 years | 53/105 ( 50.5) | 18.66 (14.06, NE ) | 52/ 87 ( 59.8) | 10.97 ( 6.01, 17.45) | 0.73 ( 0.50, 1.08) | 0.1124 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8145 |
| | Female | 11/ 18 ( 61.1) | 7.00 ( 0.69, NE ) | 14/ 20 ( 70.0) | 5.55 ( 2.27, 15.11) | 0.86 ( 0.38, 1.94) | 0.7181 | |
| | Male | 79/158 ( 50.0) | 20.70 (15.90, NE ) | 84/157 ( 53.5) | 17.38 (11.14, 25.36) | 0.86 ( 0.64, 1.18) | 0.3531 | |
| | Region | | | | | | | 0.3050 |
| | Europe | 28/ 56 ( 50.0) | 26.94 (15.64, NE ) | 29/ 63 ( 46.0) | 25.03 (11.76, NE ) | 0.90 ( 0.53, 1.53) | 0.7014 | |
| | North America | 55/109 ( 50.5) | 19.71 (12.22, NE ) | 67/108 ( 62.0) | 10.71 ( 6.14, 17.25) | 0.73 ( 0.51, 1.05) | 0.0921 | |
| | Elsewhere | 7/ 11 ( 63.6) | 13.77 ( 0.46, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 0.03, NE ) | 1.93 ( 0.38, 9.96) | 0.4303 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6892 |
| | Variant | 25/ 42 ( 59.5) | 7.92 ( 2.56, 26.94) | 25/ 43 ( 58.1) | 10.71 ( 4.14, 21.75) | 0.96 ( 0.55, 1.68) | 0.8893 | |
| | Wild-Type | 65/134 ( 48.5) | 21.65 (17.61, NE ) | 73/134 ( 54.5) | 17.25 (11.14, 25.36) | 0.83 ( 0.59, 1.16) | 0.2659 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9727 |
| | Class I+II | 61/121 ( 50.4) | 23.29 (16.99, NE ) | 63/114 ( 55.3) | 16.33 ( 9.43, 27.43) | 0.86 ( 0.60, 1.22) | 0.3976 | |
| | Class III | 29/ 55 ( 52.7) | 15.64 ( 8.48, NE ) | 35/ 63 ( 55.6) | 15.21 ( 4.37, 21.22) | 0.88 ( 0.53, 1.44) | 0.6030 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Constipation | Overall | 25/176 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 29/177 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.47, 1.37) | 0.4212 | |
| | Age | | | | | | | 0.7686 |
| | <75 years | 10/ 71 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 13/ 90 ( 14.4) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.37, 1.91) | 0.6717 | |
| | >= 75 years | 15/105 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 16/ 87 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.38, 1.56) | 0.4666 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1900 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (15.47, NE ) | 0.21 ( 0.02, 1.90) | 0.1650 | |
| | Male | 24/158 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) | 25/157 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.52, 1.59) | 0.7366 | |
| | Region | | | | | | | 0.8638 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.23, 3.67) | 0.8955 | |
| | North America | 19/109 ( 17.4) | NE ( NE , NE ) | 24/108 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.40, 1.35) | 0.3170 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (21.39, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (16.82, NE ) | 1.17 ( 0.11, 12.98) | 0.8968 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1436 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 9/ 43 ( 20.9) | NE (24.57, NE ) | 0.38 ( 0.11, 1.24) | 0.1084 | |
| | Wild-Type | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.55, 1.88) | 0.9620 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0864 |
| | Class I+II | 15/121 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 22/114 ( 19.3) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.30, 1.13) | 0.1096 | |
| | Class III | 10/ 55 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.65 ( 0.62, 4.37) | 0.3173 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Diarrhoea | Overall | 22/176 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 38/177 ( 21.5) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.32, 0.92) | 0.0231 | |
| | Age | | | | | | | 0.8031 |
| | <75 years | 9/ 71 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 18/ 90 ( 20.0) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.26, 1.28) | 0.1758 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 20/ 87 ( 23.0) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.25, 1.03) | 0.0602 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5353 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (12.06, NE ) | 5/ 20 ( 25.0) | NE (11.04, NE ) | 0.87 ( 0.23, 3.26) | 0.8366 | |
| | Male | 18/158 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 33/157 ( 21.0) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.28, 0.89) | 0.0192 | |
| | Region | | | | | | | 0.9815 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.14, 1.25) | 0.1174 | |
| | North America | 17/109 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 28/108 ( 25.9) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.31, 1.03) | 0.0615 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1593 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 9/ 43 ( 20.9) | NE (29.93, NE ) | 0.98 ( 0.39, 2.50) | 0.9675 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 29/134 ( 21.6) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.22, 0.83) | 0.0119 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7582 |
| | Class I+II | 15/121 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 23/114 ( 20.2) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.31, 1.14) | 0.1188 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 15/ 63 ( 23.8) | NE (30.36, NE ) | 0.50 ( 0.20, 1.24) | 0.1332 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Nausea | Overall | 20/176 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 36/177 ( 20.3) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.30, 0.90) | 0.0191 | |
| | Age | | | | | | | 0.0421 |
| | <75 years | 11/ 71 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) | 14/ 90 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.42, 2.04) | 0.8471 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 22/ 87 ( 25.3) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.14, 0.66) | 0.0027 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4792 |
| | Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE ( 5.03, NE ) | 8/ 20 ( 40.0) | 28.62 ( 5.55, NE ) | 0.64 ( 0.22, 1.89) | 0.4243 | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 28/157 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.24, 0.87) | 0.0167 | |
| | Region | | | | | | | 0.9207 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 11/ 63 ( 17.5) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.15, 1.27) | 0.1286 | |
| | North America | 14/109 ( 12.8) | NE ( NE , NE ) | 24/108 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.30, 1.12) | 0.1067 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (21.68, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (27.10, NE ) | 0.73 ( 0.05, 11.71) | 0.8243 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0236 |
| | Variant | 10/ 42 ( 23.8) | NE (26.94, NE ) | 8/ 43 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.50, 3.21) | 0.6203 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 28/134 ( 20.9) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.16, 0.68) | 0.0026 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9097 |
| | Class I+II | 14/121 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 24/114 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.26, 0.99) | 0.0456 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 12/ 63 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.21, 1.50) | 0.2494 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: Vomiting | Overall | 7/176 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.16, 0.96) | 0.0406 | |
| | Age | | | | | | | 0.0862 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.26, 3.68) | 0.9826 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 11/ 87 ( 12.6) | NE ( NE , NE ) | 0.18 ( 0.05, 0.67) | 0.0100 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4804 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (15.57, NE ) | 0.59 ( 0.12, 2.85) | 0.5149 | |
| | Male | 4/158 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.31 ( 0.10, 0.95) | 0.0407 | |
| | Region | | | | | | | 0.9926 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.08, 2.35) | 0.3247 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.14, 1.11) | 0.0776 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1777 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.22, 2.45) | 0.6160 | |
| | Wild-Type | 2/134 ( 1.5) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.20 ( 0.04, 0.90) | 0.0356 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1270 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.23, 1.97) | 0.4756 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.12 ( 0.01, 0.98) | 0.0481 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS | Overall | 90/176 ( 51.1) | 23.26 (15.21, NE ) | 94/177 ( 53.1) | 17.91 (13.57, 23.49) | 0.89 ( 0.66, 1.19) | 0.4156 | |
| | Age | | | | | | | 0.7137 |
| | <75 years | 35/ 71 ( 49.3) | 28.06 (15.05, NE ) | 42/ 90 ( 46.7) | 25.03 (14.82, NE ) | 0.92 ( 0.59, 1.44) | 0.7120 | |
| | >= 75 years | 55/105 ( 52.4) | 17.81 (11.66, NE ) | 52/ 87 ( 59.8) | 14.62 ( 9.03, 20.90) | 0.85 ( 0.58, 1.24) | 0.3994 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2395 |
| | Female | 11/ 18 ( 61.1) | 3.58 ( 1.18, NE ) | 10/ 20 ( 50.0) | 17.91 ( 8.90, NE ) | 1.56 ( 0.66, 3.71) | 0.3156 | |
| | Male | 79/158 ( 50.0) | 24.41 (17.51, NE ) | 84/157 ( 53.5) | 17.68 (13.54, 23.49) | 0.83 ( 0.61, 1.13) | 0.2304 | |
| | Region | | | | | | | 0.1528 |
| | Europe | 31/ 56 ( 55.4) | 17.81 ( 6.11, NE ) | 28/ 63 ( 44.4) | 23.49 (15.87, NE ) | 1.30 ( 0.78, 2.17) | 0.3127 | |
| | North America | 58/109 ( 53.2) | 19.22 (11.70, 29.27) | 64/108 ( 59.3) | 14.55 ( 9.40, 17.91) | 0.76 ( 0.53, 1.09) | 0.1324 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (24.41, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 8.90, NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9985 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1539 |
| | Variant | 20/ 42 ( 47.6) | 18.56 ( 5.65, NE ) | 15/ 43 ( 34.9) | NE (13.08, NE ) | 1.45 ( 0.74, 2.84) | 0.2811 | |
| | Wild-Type | 70/134 ( 52.2) | 23.26 (14.88, NE ) | 79/134 ( 59.0) | 16.92 (11.99, 22.11) | 0.80 ( 0.58, 1.11) | 0.1754 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4524 |
| | Class I+II | 64/121 ( 52.9) | 23.26 (15.38, NE ) | 65/114 ( 57.0) | 15.01 (11.89, 23.26) | 0.82 ( 0.58, 1.16) | 0.2696 | |
| | Class III | 26/ 55 ( 47.3) | 17.81 ( 6.11, NE ) | 29/ 63 ( 46.0) | 21.19 (14.62, 26.91) | 1.06 ( 0.62, 1.80) | 0.8360 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Asthenia | Overall | 16/176 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.60 ( 0.73, 3.55) | 0.2425 | |
| | Age | | | | | | | 0.1149 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 90 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 3.94 ( 0.82, 19.04) | 0.0876 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.37, 2.55) | 0.9605 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9250 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (22.01, NE ) | 1.04 ( 0.16, 6.87) | 0.9715 | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 1.59 ( 0.66, 3.86) | 0.3036 | |
| | Region | | | | | | | 0.9695 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2.12 ( 0.53, 8.49) | 0.2908 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.64 ( 0.59, 4.56) | 0.3458 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (22.01, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8068 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.84 ( 0.33, 10.10) | 0.4842 | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 1.53 ( 0.62, 3.76) | 0.3558 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0640 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.33, 2.32) | 0.7779 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 5.00 ( 1.06, 23.62) | 0.0424 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Chest discomfort | Overall | 8/176 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 9/177 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.32, 2.17) | 0.7093 | |
| | Age | | | | | | | 0.8793 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.24, 3.32) | 0.8623 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 87 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.21, 3.31) | 0.7842 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4291 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 1.42 ( 0.23, 8.90) | 0.7050 | |
| | Male | 5/158 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 7/157 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.20, 1.95) | 0.4100 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.35, 2.51) | 0.8948 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1843 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 3.11 ( 0.32, 29.93) | 0.3261 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.18, 1.66) | 0.2852 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7143 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.31, 2.53) | 0.8204 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.05, 5.98) | 0.6140 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Chest pain | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 7/177 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 1.18 ( 0.44, 3.17) | 0.7463 | |
| | Age | | | | | | | 0.7272 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.40 ( 0.38, 5.23) | 0.6143 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 87 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.23, 4.65) | 0.9658 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9909 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 7/157 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.31, 2.57) | 0.8414 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 7/108 ( 6.5) | NE ( NE , NE ) | 0.90 ( 0.31, 2.57) | 0.8415 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7975 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.15, 7.47) | 0.9600 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.40, 3.99) | 0.6922 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5981 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.35, 3.11) | 0.9375 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 2.14 ( 0.19, 24.02) | 0.5386 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Fatigue | Overall | 28/176 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 33/177 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.46, 1.26) | 0.2826 | |
| | Age | | | | | | | 0.6782 |
| | <75 years | 9/ 71 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 15/ 90 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.28, 1.48) | 0.3054 | |
| | >= 75 years | 19/105 ( 18.1) | NE ( NE , NE ) | 18/ 87 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.42, 1.55) | 0.5245 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8558 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.83, NE ) | 0.55 ( 0.09, 3.53) | 0.5289 | |
| | Male | 26/158 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 30/157 ( 19.1) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.45, 1.29) | 0.3137 | |
| | Region | | | | | | | 0.9052 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.09, 2.80) | 0.4393 | |
| | North America | 26/109 ( 23.9) | NE ( NE , NE ) | 29/108 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.45, 1.30) | 0.3174 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7109 |
| | Variant | 6/ 42 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.97 ( 0.31, 3.01) | 0.9535 | |
| | Wild-Type | 22/134 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 27/134 ( 20.1) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.41, 1.29) | 0.2779 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1217 |
| | Class I+II | 20/121 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 27/114 ( 23.7) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.34, 1.08) | 0.0910 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.65 ( 0.57, 4.79) | 0.3532 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Gait disturbance | Overall | 4/176 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.10, 1.01) | 0.0527 | |
| | Age | | | | | | | 0.8479 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.04, 3.79) | 0.4173 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.07, 0.98) | 0.0464 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9921 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.95, NE ) | NE | | |
| | Male | 4/158 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.14, 1.51) | 0.1967 | |
| | Region | | | | | | | 0.7430 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.05, 13.39) | 0.8955 | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.08, 1.21) | 0.0929 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 9.43, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9924 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.13, 1.37) | 0.1514 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8819 |
| | Class I+II | 3/121 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.09, 1.33) | 0.1230 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.04, 2.97) | 0.3238 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema | Overall | 11/176 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 19/177 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.25, 1.11) | 0.0897 | |
| | Age | | | | | | | 0.1396 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.22 ( 0.30, 4.89) | 0.7814 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.32 ( 0.13, 0.80) | 0.0143 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9879 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 18/157 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.26, 1.19) | 0.1314 | |
| | Region | | | | | | | 0.5261 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.16 ( 0.02, 1.34) | 0.0914 | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.26, 1.45) | 0.2695 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (24.41, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6864 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.06, 14.64) | 0.9487 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 18/134 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.24, 1.11) | 0.0905 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9243 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.23, 1.26) | 0.1531 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.10, 2.67) | 0.4297 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Oedema peripheral | Overall | 30/176 ( 17.0) | NE ( NE , NE ) | 31/177 ( 17.5) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.56, 1.54) | 0.7788 | |
| | Age | | | | | | | 0.7764 |
| | <75 years | 12/ 71 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 14/ 90 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.46, 2.16) | 0.9986 | |
| | >= 75 years | 18/105 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 17/ 87 ( 19.5) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.42, 1.61) | 0.5726 | |
| | Gender | | | | | | | 0.0283 |
| | Female | 7/ 18 ( 38.9) | NE ( 3.42, NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (23.66, NE ) | 4.37 ( 0.91, 21.08) | 0.0658 | |
| | Male | 23/158 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 29/157 ( 18.5) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.42, 1.26) | 0.2593 | |
| | Region | | | | | | | 0.8591 |
| | Europe | 18/ 56 ( 32.1) | NE (24.54, NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (23.49, NE ) | 0.98 ( 0.52, 1.85) | 0.9402 | |
| | North America | 12/109 ( 11.0) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.36 ( 0.57, 3.24) | 0.4934 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 8.90, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0743 |
| | Variant | 10/ 42 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 2.21 ( 0.75, 6.49) | 0.1498 | |
| | Wild-Type | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 26/134 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.40, 1.28) | 0.2542 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7366 |
| | Class I+II | 24/121 ( 19.8) | NE ( NE , NE ) | 25/114 ( 21.9) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.51, 1.56) | 0.6841 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.36, 3.48) | 0.8474 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: Peripheral swelling | Overall | 6/176 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 9/177 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.21, 1.70) | 0.3386 | |
| | Age | | | | | | | 0.9930 |
| | <75 years | 0/ 71 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.24, 2.35) | 0.6242 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9911 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 5/158 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.17, 1.50) | 0.2156 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.23, 1.91) | 0.4435 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6631 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.12, 6.00) | 0.8580 | |
| | Wild-Type | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.15, 1.75) | 0.2861 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5804 |
| | Class I+II | 5/121 ( 4.1) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 0.72 ( 0.22, 2.35) | 0.5808 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.31 ( 0.03, 3.04) | 0.3121 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: HEPATOBILIARY DISORDERS | Overall | 13/176 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 14/177 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.41, 1.85) | 0.7178 | |
| | Age | | | | | | | 0.8895 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 8/ 90 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.28, 2.36) | 0.7100 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.32, 2.86) | 0.9371 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9885 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 12/158 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.36, 1.71) | 0.5503 | |
| | Region | | | | | | | 0.1509 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.22 ( 0.65, 16.01) | 0.1532 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.20, 1.29) | 0.1548 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6911 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.10, 3.58) | 0.5685 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 0.92 ( 0.40, 2.14) | 0.8546 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9109 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.38, 2.04) | 0.7757 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.12, 4.46) | 0.7295 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS | Overall | 106/176 ( 60.2) | 14.95 (11.37, 18.23) | 102/177 ( 57.6) | 18.89 (14.29, 23.00) | 1.03 ( 0.79, 1.36) | 0.8046 | |
| | Age | | | | | | | 0.2962 |
| | <75 years | 42/ 71 ( 59.2) | 17.48 ( 9.33, 26.64) | 55/ 90 ( 61.1) | 18.89 (11.76, 24.11) | 0.89 ( 0.59, 1.33) | 0.5699 | |
| | >= 75 years | 64/105 ( 61.0) | 14.16 (10.51, 17.94) | 47/ 87 ( 54.0) | 19.12 (11.76, 24.25) | 1.22 ( 0.83, 1.78) | 0.3129 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1947 |
| | Female | 10/ 18 ( 55.6) | 15.24 ( 2.76, NE ) | 13/ 20 ( 65.0) | 6.08 ( 2.00, 16.30) | 0.57 ( 0.24, 1.33) | 0.1941 | |
| | Male | 96/158 ( 60.8) | 14.95 (11.10, 18.92) | 89/157 ( 56.7) | 19.91 (15.51, 24.11) | 1.10 ( 0.82, 1.46) | 0.5291 | |
| | Region | | | | | | | 0.1372 |
| | Europe | 32/ 56 ( 57.1) | 16.10 (10.97, 24.18) | 35/ 63 ( 55.6) | 19.12 ( 6.93, 25.23) | 0.97 ( 0.60, 1.57) | 0.8927 | |
| | North America | 65/109 ( 59.6) | 15.47 (10.97, 19.94) | 65/108 ( 60.2) | 17.87 (13.93, 23.69) | 0.96 ( 0.68, 1.36) | 0.8232 | |
| | Elsewhere | 9/ 11 ( 81.8) | 7.39 ( 0.46, 11.99) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 0.10, NE ) | 3.56 ( 0.62, 20.32) | 0.1530 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5346 |
| | Variant | 25/ 42 ( 59.5) | 14.36 ( 6.18, 18.14) | 25/ 43 ( 58.1) | 12.02 ( 5.98, 20.99) | 0.94 ( 0.54, 1.64) | 0.8301 | |
| | Wild-Type | 81/134 ( 60.4) | 15.47 (11.53, 19.94) | 77/134 ( 57.5) | 19.91 (15.28, 24.25) | 1.08 ( 0.79, 1.48) | 0.6174 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1737 |
| | Class I+II | 83/121 ( 68.6) | 14.23 (10.51, 17.38) | 68/114 ( 59.6) | 18.30 (11.76, 25.23) | 1.16 ( 0.84, 1.60) | 0.3540 | |
| | Class III | 23/ 55 ( 41.8) | NE ( 9.76, NE ) | 34/ 63 ( 54.0) | 19.52 (11.76, 23.75) | 0.75 ( 0.44, 1.28) | 0.2968 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Bronchitis | Overall | 21/176 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 19/177 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.56, 1.95) | 0.8909 | |
| | Age | | | | | | | 0.4185 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 11/ 90 ( 12.2) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.32, 2.01) | 0.6461 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 1.45 ( 0.60, 3.52) | 0.4148 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4890 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.10, 3.53) | 0.5572 | |
| | Male | 19/158 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 1.14 ( 0.58, 2.21) | 0.7091 | |
| | Region | | | | | | | 0.7931 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.31, 2.42) | 0.7942 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 10/108 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.54, 2.82) | 0.6275 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (29.04, NE ) | 0.63 ( 0.04, 10.31) | 0.7477 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4121 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.72 ( 0.16, 3.24) | 0.6704 | |
| | Wild-Type | 18/134 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 1.20 ( 0.60, 2.39) | 0.5975 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0283 |
| | Class I+II | 18/121 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.77 ( 0.80, 3.95) | 0.1605 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.10, 1.37) | 0.1393 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Cellulitis | Overall | 7/176 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.24, 1.53) | 0.2837 | |
| | Age | | | | | | | 0.6284 |
| | <75 years | 2/ 71 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.97 ( 0.16, 5.87) | 0.9692 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 9/ 87 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.16, 1.40) | 0.1740 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9901 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (28.42, NE ) | NE | | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.28, 1.94) | 0.5362 | |
| | Region | | | | | | | 0.9999 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.26, 1.78) | 0.4359 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8023 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.06, 15.12) | 0.9684 | |
| | Wild-Type | 6/134 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.21, 1.54) | 0.2640 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2061 |
| | Class I+II | 5/121 ( 4.1) | NE ( NE , NE ) | 4/114 ( 3.5) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.29, 4.03) | 0.9085 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.06, 1.37) | 0.1179 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Nasopharyngitis | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 17/177 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.36, 1.51) | 0.4094 | |
| | Age | | | | | | | 0.1104 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 11/ 90 ( 12.2) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.12, 1.19) | 0.0953 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.30 ( 0.47, 3.60) | 0.6163 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4029 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9985 | |
| | Male | 12/158 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.31, 1.38) | 0.2600 | |
| | Region | | | | | | | 0.3906 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.14, 1.45) | 0.1777 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 6/108 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.43, 3.59) | 0.6964 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (11.99, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 2.50, NE ) | 0.47 ( 0.06, 3.47) | 0.4611 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0942 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 3.73 ( 0.42, 33.50) | 0.2391 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 16/134 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.23, 1.14) | 0.1005 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0487 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 15/114 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.21, 1.09) | 0.0786 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 2.64 ( 0.51, 13.70) | 0.2479 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Pneumonia | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 1.17 ( 0.55, 2.51) | 0.6862 | |
| | Age | | | | | | | 0.9465 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.13 ( 0.36, 3.50) | 0.8358 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.22 ( 0.43, 3.47) | 0.7026 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9877 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 15/158 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 11/157 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.31 ( 0.60, 2.85) | 0.5012 | |
| | Region | | | | | | | 0.5373 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2.32 ( 0.60, 8.98) | 0.2236 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.35, 2.56) | 0.9207 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (23.23, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9360 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.41 ( 0.24, 8.47) | 0.7060 | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 1.14 ( 0.49, 2.64) | 0.7663 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3466 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.56 ( 0.58, 4.23) | 0.3805 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.19, 2.51) | 0.5825 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Sinusitis | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1/177 ( 0.6) | NE ( NE , NE ) | 9.12 ( 1.16, 71.47) | 0.0353 | |
| | Age | | | | | | | 0.9941 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 90 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 87 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 4.20 ( 0.48, 36.40) | 0.1929 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9996 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1/157 ( 0.6) | NE ( NE , NE ) | 9.17 ( 1.17, 71.82) | 0.0348 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 1/108 ( 0.9) | NE ( NE , NE ) | 9.01 ( 1.14, 70.93) | 0.0368 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9927 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1/134 ( 0.7) | NE ( NE , NE ) | 8.39 ( 1.06, 66.54) | 0.0441 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9935 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 1/114 ( 0.9) | NE ( NE , NE ) | 6.66 ( 0.83, 53.29) | 0.0741 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Upper respiratory tract infection | Overall | 16/176 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.46, 1.85) | 0.8270 | |
| | Age | | | | | | | 0.5549 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.40, 3.27) | 0.7993 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 9/ 87 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.30, 1.93) | 0.5672 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9872 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE (26.12, NE ) | NE | | |
| | Male | 16/158 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 15/157 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.49, 2.02) | 0.9935 | |
| | Region | | | | | | | 0.9999 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 16/109 ( 14.7) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.53, 2.30) | 0.7905 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1756 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.21 ( 0.02, 1.91) | 0.1661 | |
| | Wild-Type | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.54, 2.46) | 0.7180 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3250 |
| | Class I+II | 14/121 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.50, 2.44) | 0.7994 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.09, 2.37) | 0.3512 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: Urinary tract infection | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 26/177 ( 14.7) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.28, 0.99) | 0.0454 | |
| | Age | | | | | | | 0.5146 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 12/ 90 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.23, 1.55) | 0.2917 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 14/ 87 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.19, 1.07) | 0.0689 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1386 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 20 ( 30.0) | NE ( 6.77, NE ) | 0.12 ( 0.01, 1.06) | 0.0561 | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 20/157 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.33, 1.28) | 0.2122 | |
| | Region | | | | | | | 0.2001 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.21 ( 0.37, 3.99) | 0.7507 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 21/108 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.12, 0.69) | 0.0053 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (26.64, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7092 |
| | Variant | 6/ 42 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 11/ 43 ( 25.6) | NE (20.99, NE ) | 0.43 ( 0.16, 1.19) | 0.1035 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.24, 1.27) | 0.1653 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2732 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 0.68 ( 0.31, 1.51) | 0.3439 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 12/ 63 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.09, 0.91) | 0.0342 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS | Overall | 62/176 ( 35.2) | NE ( NE , NE ) | 63/177 ( 35.6) | NE (26.22, NE ) | 0.90 ( 0.64, 1.29) | 0.5774 | |
| | Age | | | | | | | 0.2679 |
| | <75 years | 25/ 71 ( 35.2) | NE (29.14, NE ) | 25/ 90 ( 27.8) | NE ( NE , NE ) | 1.13 ( 0.65, 1.97) | 0.6632 | |
| | >= 75 years | 37/105 ( 35.2) | NE (26.64, NE ) | 38/ 87 ( 43.7) | 24.18 (17.18, NE ) | 0.74 ( 0.46, 1.17) | 0.1910 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9580 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE ( 8.31, NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (13.01, NE ) | 1.01 ( 0.25, 4.09) | 0.9908 | |
| | Male | 58/158 ( 36.7) | NE (29.14, NE ) | 59/157 ( 37.6) | NE (25.82, NE ) | 0.90 ( 0.63, 1.30) | 0.5790 | |
| | Region | | | | | | | 0.1700 |
| | Europe | 18/ 56 ( 32.1) | NE (26.48, NE ) | 17/ 63 ( 27.0) | NE (28.22, NE ) | 1.18 ( 0.61, 2.29) | 0.6304 | |
| | North America | 38/109 ( 34.9) | NE (28.65, NE ) | 45/108 ( 41.7) | 26.28 (21.13, NE ) | 0.69 ( 0.45, 1.07) | 0.0996 | |
| | Elsewhere | 6/ 11 ( 54.5) | 17.28 ( 4.80, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE ( 8.74, NE ) | 4.23 ( 0.49, 36.39) | 0.1886 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7661 |
| | Variant | 10/ 42 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) | 9/ 43 ( 20.9) | NE (28.22, NE ) | 1.14 ( 0.46, 2.81) | 0.7786 | |
| | Wild-Type | 52/134 ( 38.8) | NE (28.65, NE ) | 54/134 ( 40.3) | NE (23.43, NE ) | 0.89 ( 0.61, 1.31) | 0.5500 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9578 |
| | Class I+II | 46/121 ( 38.0) | NE (30.16, NE ) | 42/114 ( 36.8) | NE (24.18, NE ) | 0.90 ( 0.59, 1.37) | 0.6349 | |
| | Class III | 16/ 55 ( 29.1) | NE (23.89, NE ) | 21/ 63 ( 33.3) | 27.63 (21.19, NE ) | 0.96 ( 0.50, 1.84) | 0.8978 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Contusion | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 5/177 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 2.05 ( 0.70, 6.05) | 0.1915 | |
| | Age | | | | | | | 0.8952 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 2/ 90 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 1.69 ( 0.28, 10.22) | 0.5666 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 87 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 2.13 ( 0.54, 8.30) | 0.2783 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9912 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 3/157 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 3.48 ( 0.95, 12.73) | 0.0594 | |
| | Region | | | | | | | 0.9135 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.06 ( 0.07, 17.01) | 0.9692 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 4/108 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 1.80 ( 0.52, 6.29) | 0.3552 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (29.37, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9918 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 2.58 ( 0.80, 8.30) | 0.1112 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4743 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 2/114 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 2.93 ( 0.61, 14.10) | 0.1806 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.21 ( 0.24, 6.05) | 0.8163 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: Fall | Overall | 35/176 ( 19.9) | NE ( NE , NE ) | 39/177 ( 22.0) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.53, 1.32) | 0.4312 | |
| | Age | | | | | | | 0.5295 |
| | <75 years | 11/ 71 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) | 13/ 90 ( 14.4) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.42, 2.09) | 0.8683 | |
| | >= 75 years | 24/105 ( 22.9) | NE ( NE , NE ) | 26/ 87 ( 29.9) | NE (26.32, NE ) | 0.70 ( 0.40, 1.23) | 0.2145 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6052 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (14.85, NE ) | 0.54 ( 0.09, 3.37) | 0.5087 | |
| | Male | 33/158 ( 20.9) | NE ( NE , NE ) | 36/157 ( 22.9) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.54, 1.40) | 0.5604 | |
| | Region | | | | | | | 0.7036 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.22 ( 0.41, 3.63) | 0.7267 | |
| | North America | 27/109 ( 24.8) | NE ( NE , NE ) | 33/108 ( 30.6) | NE (26.32, NE ) | 0.73 ( 0.44, 1.23) | 0.2363 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (26.02, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8125 |
| | Variant | 5/ 42 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.23, 2.55) | 0.6672 | |
| | Wild-Type | 30/134 ( 22.4) | NE ( NE , NE ) | 33/134 ( 24.6) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.52, 1.40) | 0.5289 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7656 |
| | Class I+II | 27/121 ( 22.3) | NE ( NE , NE ) | 26/114 ( 22.8) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.51, 1.50) | 0.6338 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 13/ 63 ( 20.6) | NE (26.71, NE ) | 0.74 ( 0.30, 1.80) | 0.5062 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS | Overall | 72/176 ( 40.9) | NE (20.63, NE ) | 85/177 ( 48.0) | 23.95 (20.67, 27.43) | 0.80 ( 0.58, 1.10) | 0.1674 | |
| | Age | | | | | | | 0.9713 |
| | <75 years | 29/ 71 ( 40.8) | NE (22.01, NE ) | 41/ 90 ( 45.6) | 26.12 (20.80, NE ) | 0.78 ( 0.48, 1.25) | 0.2984 | |
| | >= 75 years | 43/105 ( 41.0) | NE (17.61, NE ) | 44/ 87 ( 50.6) | 21.03 (15.61, 30.09) | 0.82 ( 0.54, 1.25) | 0.3637 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1606 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 6/ 20 ( 30.0) | NE (12.65, NE ) | 0.23 ( 0.04, 1.26) | 0.0899 | |
| | Male | 70/158 ( 44.3) | 29.93 (19.68, NE ) | 79/157 ( 50.3) | 23.39 (18.60, 27.27) | 0.85 ( 0.61, 1.17) | 0.3227 | |
| | Region | | | | | | | 0.8993 |
| | Europe | 20/ 56 ( 35.7) | NE (25.59, NE ) | 28/ 63 ( 44.4) | 27.43 (22.34, NE ) | 0.72 ( 0.40, 1.28) | 0.2647 | |
| | North America | 52/109 ( 47.7) | 19.81 (17.15, NE ) | 57/108 ( 52.8) | 20.70 (15.51, 24.41) | 0.88 ( 0.60, 1.29) | 0.5088 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6651 |
| | Variant | 12/ 42 ( 28.6) | NE (22.01, NE ) | 16/ 43 ( 37.2) | 27.27 (13.44, NE ) | 0.74 ( 0.35, 1.56) | 0.4266 | |
| | Wild-Type | 60/134 ( 44.8) | NE (19.68, NE ) | 69/134 ( 51.5) | 23.56 (17.97, 27.43) | 0.82 ( 0.58, 1.16) | 0.2656 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8536 |
| | Class I+II | 53/121 ( 43.8) | NE (19.81, NE ) | 56/114 ( 49.1) | 23.95 (17.97, 30.03) | 0.81 ( 0.55, 1.18) | 0.2694 | |
| | Class III | 19/ 55 ( 34.5) | NE (12.06, NE ) | 29/ 63 ( 46.0) | 24.21 (13.31, NE ) | 0.77 ( 0.43, 1.38) | 0.3769 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Blood creatinine increased | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 8/177 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.43, 2.90) | 0.8201 | |
| | Age | | | | | | | 0.7472 |
| | <75 years | 2/ 71 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.13, 4.66) | 0.7810 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 5/ 87 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 1.19 ( 0.38, 3.78) | 0.7629 | |
| | Gender | | | | | | | 1.0000 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 1.13 ( 0.44, 2.94) | 0.7993 | |
| | Region | | | | | | | 0.9976 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.06 ( 0.21, 5.25) | 0.9454 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 5/108 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 1.16 ( 0.35, 3.82) | 0.8097 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6063 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.01 ( 0.18, 22.18) | 0.5689 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.33, 2.70) | 0.9141 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9119 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 5/114 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.32, 3.42) | 0.9458 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.22, 5.52) | 0.9022 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Gamma-glutamyltransferase increased | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.31, 1.84) | 0.5423 | |
| | Age | | | | | | | 0.9808 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.25, 2.55) | 0.7143 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 87 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.22, 3.54) | 0.8493 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9893 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE (24.21, NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.34, 2.05) | 0.6866 | |
| | Region | | | | | | | 0.4110 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.13, 1.45) | 0.1721 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 3/108 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 1.59 ( 0.37, 6.76) | 0.5295 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9909 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.34, 2.10) | 0.7257 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2045 |
| | Class I+II | 8/121 ( 6.6) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.39, 3.23) | 0.8361 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.03, 2.24) | 0.2207 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Venous pressure jugular increased | Overall | 4/176 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 9/177 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.13, 1.34) | 0.1396 | |
| | Age | | | | | | | 0.2743 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.18 ( 0.02, 1.46) | 0.1079 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 3/ 87 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.17, 4.41) | 0.8751 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9998 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 4/158 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 9/157 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.13, 1.36) | 0.1482 | |
| | Region | | | | | | | 0.9999 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.08, 1.09) | 0.0669 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7396 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.03, 2.58) | 0.2516 | |
| | Wild-Type | 3/134 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 6/134 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.12, 1.87) | 0.2810 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2419 |
| | Class I+II | 2/121 ( 1.7) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.24 ( 0.05, 1.16) | 0.0752 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.15, 7.76) | 0.9387 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight decreased | Overall | 8/176 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 18/177 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.18, 0.94) | 0.0354 | |
| | Age | | | | | | | 0.5461 |
| | <75 years | 2/ 71 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.10, 2.92) | 0.4690 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 14/ 87 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.13, 0.86) | 0.0240 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5675 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.06, 16.09) | 0.9985 | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 17/157 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.16, 0.91) | 0.0301 | |
| | Region | | | | | | | 0.9526 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.12, 1.89) | 0.2857 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.14, 1.11) | 0.0787 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2726 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.18, 4.44) | 0.8893 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.11, 0.83) | 0.0209 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0873 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 0.23 ( 0.08, 0.71) | 0.0102 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.27, 4.40) | 0.8994 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: INVESTIGATIONS - PT: Weight increased | Overall | 13/176 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.49, 2.40) | 0.8340 | |
| | Age | | | | | | | 0.5391 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 90 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.75 ( 0.21, 2.66) | 0.6521 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.49, 3.88) | 0.5505 | |
| | Gender | | | | | | | 1.0000 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.49, 2.38) | 0.8443 | |
| | Region | | | | | | | 0.8768 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.12, 4.15) | 0.6859 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.31 ( 0.54, 3.22) | 0.5493 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 1.0000 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 1.09 ( 0.49, 2.40) | 0.8340 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9792 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.41, 2.95) | 0.8535 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.28, 3.87) | 0.9563 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS | Overall | 71/176 ( 40.3) | NE (27.37, NE ) | 106/177 ( 59.9) | 20.07 (16.56, 23.29) | 0.53 ( 0.39, 0.72) | <.0001 | |
| | Age | | | | | | | 0.4379 |
| | <75 years | 32/ 71 ( 45.1) | NE (19.81, NE ) | 50/ 90 ( 55.6) | 20.80 (15.54, 25.03) | 0.61 ( 0.39, 0.96) | 0.0323 | |
| | >= 75 years | 39/105 ( 37.1) | NE (27.37, NE ) | 56/ 87 ( 64.4) | 19.55 (12.71, 22.44) | 0.49 ( 0.32, 0.74) | 0.0006 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8679 |
| | Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE ( 5.09, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | 26.51 ( 6.97, NE ) | 0.54 ( 0.18, 1.58) | 0.2588 | |
| | Male | 65/158 ( 41.1) | NE (27.24, NE ) | 97/157 ( 61.8) | 19.94 (16.56, 23.00) | 0.52 ( 0.38, 0.72) | <.0001 | |
| | Region | | | | | | | 0.2998 |
| | Europe | 19/ 56 ( 33.9) | NE (27.56, NE ) | 25/ 63 ( 39.7) | 29.86 (21.82, NE ) | 0.74 ( 0.40, 1.34) | 0.3173 | |
| | North America | 49/109 ( 45.0) | 28.94 (24.18, NE ) | 76/108 ( 70.4) | 16.56 (11.53, 19.88) | 0.48 ( 0.33, 0.69) | <.0001 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (12.16, NE ) | 5/ 6 ( 83.3) | 23.46 ( 7.62, NE ) | 0.22 ( 0.04, 1.11) | 0.0664 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.8727 |
| | Variant | 14/ 42 ( 33.3) | NE (14.92, NE ) | 22/ 43 ( 51.2) | 17.15 ( 8.90, NE ) | 0.57 ( 0.29, 1.12) | 0.1011 | |
| | Wild-Type | 57/134 ( 42.5) | NE (26.84, NE ) | 84/134 ( 62.7) | 20.90 (16.72, 23.56) | 0.54 ( 0.38, 0.75) | 0.0003 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8752 |
| | Class I+II | 47/121 ( 38.8) | NE (28.94, NE ) | 64/114 ( 56.1) | 22.44 (19.29, 25.89) | 0.53 ( 0.36, 0.77) | 0.0009 | |
| | Class III | 24/ 55 ( 43.6) | 27.56 (11.96, NE ) | 42/ 63 ( 66.7) | 14.55 ( 9.07, 20.50) | 0.56 ( 0.34, 0.93) | 0.0262 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Decreased appetite | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 25/177 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.26, 0.97) | 0.0411 | |
| | Age | | | | | | | 0.7510 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 12/ 90 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.21, 1.47) | 0.2351 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 13/ 87 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.19, 1.12) | 0.0867 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4236 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.85, NE ) | 0.93 ( 0.18, 4.78) | 0.9263 | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 22/157 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.21, 0.89) | 0.0235 | |
| | Region | | | | | | | 0.4835 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.27, 2.90) | 0.8368 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 19/108 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) | 0.35 ( 0.15, 0.81) | 0.0143 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5747 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.21, 2.93) | 0.7179 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.43 ( 0.20, 0.92) | 0.0290 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8580 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 19/114 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.23, 1.02) | 0.0566 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.12, 1.96) | 0.3055 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid overload | Overall | 19/176 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 28/177 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.36, 1.16) | 0.1432 | |
| | Age | | | | | | | 0.0476 |
| | <75 years | 10/ 71 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.50, 3.06) | 0.6425 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 19/ 87 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) | 0.40 ( 0.18, 0.89) | 0.0254 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6310 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (29.73, NE ) | 0.67 ( 0.12, 3.84) | 0.6577 | |
| | Male | 16/158 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 25/157 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.33, 1.15) | 0.1258 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 19/109 ( 17.4) | NE ( NE , NE ) | 28/108 ( 25.9) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.37, 1.18) | 0.1619 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1115 |
| | Variant | 8/ 42 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE (30.42, NE ) | 1.42 ( 0.46, 4.40) | 0.5474 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 23/134 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.23, 0.99) | 0.0457 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3153 |
| | Class I+II | 12/121 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 12/114 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.39, 1.93) | 0.7217 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 16/ 63 ( 25.4) | NE (29.73, NE ) | 0.47 ( 0.19, 1.15) | 0.0978 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Fluid retention | Overall | 6/176 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.13, 0.88) | 0.0260 | |
| | Age | | | | | | | 0.9488 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.10, 1.34) | 0.1282 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.09, 1.39) | 0.1378 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9997 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 6/158 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 16/157 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.13, 0.88) | 0.0264 | |
| | Region | | | | | | | 0.6839 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 1.25 ( 0.08, 19.94) | 0.8759 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.10, 0.76) | 0.0131 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7739 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.05, 5.80) | 0.5992 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.12, 0.93) | 0.0356 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5092 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 12/114 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.09, 0.88) | 0.0295 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.11, 3.22) | 0.5410 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Gout | Overall | 17/176 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 29/177 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.29, 0.95) | 0.0342 | |
| | Age | | | | | | | 0.9373 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 14/ 90 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.21, 1.27) | 0.1478 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.23, 1.18) | 0.1197 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8939 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (26.51, NE ) | 0.17 ( 0.01, 3.29) | 0.2413 | |
| | Male | 16/158 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 27/157 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.28, 0.97) | 0.0405 | |
| | Region | | | | | | | 0.9878 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.16, 1.76) | 0.2993 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 21/108 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.26, 1.06) | 0.0738 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3853 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.26, 4.16) | 0.9575 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 25/134 ( 18.7) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.24, 0.91) | 0.0265 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2753 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 21/114 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.20, 0.87) | 0.0200 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.31, 2.57) | 0.8264 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyperkalaemia | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.32, 1.86) | 0.5609 | |
| | Age | | | | | | | 0.8338 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.15, 2.73) | 0.5545 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.25, 2.49) | 0.6923 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9754 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.02, 15.54) | 0.7470 | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.30, 1.92) | 0.5562 | |
| | Region | | | | | | | 0.8639 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 0.92 ( 0.06, 14.96) | 0.9525 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.25, 2.12) | 0.5602 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (21.78, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 7.62, NE ) | 0.40 ( 0.05, 3.32) | 0.3980 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2740 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.20 ( 0.23, 21.39) | 0.4964 | |
| | Wild-Type | 6/134 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.21, 1.58) | 0.2827 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7878 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.27, 2.60) | 0.7588 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.14, 2.62) | 0.5067 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyperuricaemia | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 7/177 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 1.25 ( 0.46, 3.36) | 0.6605 | |
| | Age | | | | | | | 0.4727 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.77 ( 0.50, 6.28) | 0.3782 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 3/ 87 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.16, 4.24) | 0.8296 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9999 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 7/157 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.47, 3.41) | 0.6416 | |
| | Region | | | | | | | 0.4015 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2.14 ( 0.53, 8.60) | 0.2820 | |
| | North America | 2/109 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/108 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.08, 2.65) | 0.3950 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7171 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.19 ( 0.20, 24.19) | 0.5230 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 6/134 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.38, 3.45) | 0.8010 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6363 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 5/114 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.33, 3.51) | 0.9113 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.78 ( 0.29, 10.78) | 0.5299 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hypokalaemia | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 17/177 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.41, 1.65) | 0.5855 | |
| | Age | | | | | | | 0.4514 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.20, 1.77) | 0.3466 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.41, 2.68) | 0.9259 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5206 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.02, 4.59) | 0.3877 | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 15/157 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.42, 1.83) | 0.7373 | |
| | Region | | | | | | | 0.9440 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.16, 3.31) | 0.6906 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 12/108 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.39, 2.00) | 0.7587 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (23.36, NE ) | 0.63 ( 0.04, 10.31) | 0.7477 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3749 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE (29.86, NE ) | 0.40 ( 0.07, 2.26) | 0.2996 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.45, 2.13) | 0.9589 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7882 |
| | Class I+II | 10/121 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.32, 1.81) | 0.5430 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.31, 3.37) | 0.9754 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: Hyponatraemia | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.32, 1.68) | 0.4659 | |
| | Age | | | | | | | 0.5306 |
| | <75 years | 2/ 71 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.07, 2.08) | 0.2717 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.31, 2.22) | 0.7072 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9551 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9985 | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.31, 1.73) | 0.4731 | |
| | Region | | | | | | | 0.9342 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.04, 5.35) | 0.5526 | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.32, 1.92) | 0.6010 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1013 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 0.17 ( 0.02, 1.43) | 0.1020 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 1.13 ( 0.43, 2.93) | 0.8090 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6447 |
| | Class I+II | 5/121 ( 4.1) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.61 ( 0.19, 1.93) | 0.3993 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.26, 2.90) | 0.8197 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS | Overall | 84/176 ( 47.7) | 26.68 (17.64, NE ) | 84/177 ( 47.5) | 20.07 (14.52, NE ) | 0.90 ( 0.67, 1.23) | 0.5154 | |
| | Age | | | | | | | 0.6375 |
| | <75 years | 32/ 71 ( 45.1) | 28.58 (17.64, NE ) | 39/ 90 ( 43.3) | 23.20 (15.54, NE ) | 0.95 ( 0.59, 1.52) | 0.8269 | |
| | >= 75 years | 52/105 ( 49.5) | 24.21 (12.52, NE ) | 45/ 87 ( 51.7) | 15.77 (10.35, NE ) | 0.83 ( 0.55, 1.24) | 0.3593 | |
| | Gender | | | | | | | 0.8983 |
| | Female | 8/ 18 ( 44.4) | 17.64 ( 3.02, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | 20.67 ( 5.52, NE ) | 0.95 ( 0.36, 2.50) | 0.9218 | |
| | Male | 76/158 ( 48.1) | 26.68 (19.91, NE ) | 75/157 ( 47.8) | 18.46 (14.00, NE ) | 0.90 ( 0.65, 1.24) | 0.5150 | |
| | Region | | | | | | | 0.3960 |
| | Europe | 27/ 56 ( 48.2) | 27.56 (17.61, NE ) | 23/ 63 ( 36.5) | NE (18.46, NE ) | 1.15 ( 0.66, 2.02) | 0.6219 | |
| | North America | 53/109 ( 48.6) | 23.75 (14.82, NE ) | 59/108 ( 54.6) | 14.00 (10.91, 23.20) | 0.77 ( 0.53, 1.12) | 0.1665 | |
| | Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE ( 8.11, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (11.60, NE ) | 1.36 ( 0.24, 7.75) | 0.7299 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0430 |
| | Variant | 21/ 42 ( 50.0) | 11.93 ( 8.94, NE ) | 15/ 43 ( 34.9) | 25.72 (19.06, NE ) | 1.66 ( 0.85, 3.25) | 0.1353 | |
| | Wild-Type | 63/134 ( 47.0) | 27.17 (23.06, NE ) | 69/134 ( 51.5) | 16.23 (12.02, NE ) | 0.77 ( 0.54, 1.08) | 0.1316 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4799 |
| | Class I+II | 62/121 ( 51.2) | 26.64 (16.16, NE ) | 61/114 ( 53.5) | 15.77 (12.85, 25.23) | 0.84 ( 0.59, 1.20) | 0.3414 | |
| | Class III | 22/ 55 ( 40.0) | 27.56 (17.51, NE ) | 23/ 63 ( 36.5) | NE (11.99, NE ) | 1.09 ( 0.61, 1.97) | 0.7615 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Arthralgia | Overall | 17/176 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 19/177 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.43, 1.58) | 0.5538 | |
| | Age | | | | | | | 0.4361 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.16 ( 0.34, 4.03) | 0.8098 | |
| | >= 75 years | 12/105 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 14/ 87 ( 16.1) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.29, 1.38) | 0.2523 | |
| | Gender | | | | | | | 0.4825 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.19 ( 0.09, 15.90) | 0.8963 | |
| | Male | 15/158 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 18/157 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.38, 1.51) | 0.4305 | |
| | Region | | | | | | | 0.3886 |
| | Europe | 4/ 56 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.98 ( 0.36, 10.87) | 0.4299 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 17/108 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 0.55 ( 0.26, 1.18) | 0.1254 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE ( 8.11, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5605 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.43 ( 0.24, 8.64) | 0.6988 | |
| | Wild-Type | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 17/134 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.76 ( 0.37, 1.54) | 0.4432 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3139 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 14/114 ( 12.3) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.30, 1.45) | 0.2995 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.40 ( 0.43, 4.62) | 0.5784 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Back pain | Overall | 17/176 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 24/177 ( 13.6) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.37, 1.29) | 0.2455 | |
| | Age | | | | | | | 0.7178 |
| | <75 years | 8/ 71 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 12/ 90 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.32, 1.90) | 0.5778 | |
| | >= 75 years | 9/105 ( 8.6) | NE ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.27, 1.51) | 0.3035 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1645 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (11.93, NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 2.60 ( 0.25, 27.05) | 0.4249 | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 23/157 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.30, 1.13) | 0.1113 | |
| | Region | | | | | | | 0.1483 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2.09 ( 0.52, 8.37) | 0.2987 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 19/108 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.24, 1.11) | 0.0919 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (15.61, NE ) | 0.45 ( 0.03, 5.85) | 0.5386 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.0311 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 2.56 ( 0.66, 9.91) | 0.1746 | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.21, 0.96) | 0.0377 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7802 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 15/114 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.29, 1.40) | 0.2639 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.27, 2.16) | 0.6145 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscle spasms | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 14/177 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.46, 2.00) | 0.9207 | |
| | Age | | | | | | | 0.4348 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.37, 5.13) | 0.6375 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 87 ( 11.5) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.29, 1.72) | 0.4463 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9877 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.38, 1.75) | 0.6069 | |
| | Region | | | | | | | 0.2793 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.06 ( 0.62, 15.19) | 0.1720 | |
| | North America | 9/109 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.73 ( 0.30, 1.77) | 0.4839 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (15.67, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1877 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 3.30 ( 0.36, 30.13) | 0.2896 | |
| | Wild-Type | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 0.74 ( 0.33, 1.66) | 0.4640 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5077 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.35, 1.89) | 0.6388 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.44 ( 0.32, 6.48) | 0.6315 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Muscular weakness | Overall | 5/176 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.35 ( 0.12, 0.98) | 0.0464 | |
| | Age | | | | | | | 0.3504 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.16 ( 0.02, 1.31) | 0.0878 | |
| | >= 75 years | 4/105 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.13, 1.64) | 0.2302 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9997 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 5/158 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 13/157 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 0.35 ( 0.12, 0.98) | 0.0456 | |
| | Region | | | | | | | 0.9985 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.30 ( 0.06, 1.56) | 0.1527 | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.09, 1.30) | 0.1142 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5127 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE (30.09, NE ) | 0.52 ( 0.08, 3.34) | 0.4929 | |
| | Wild-Type | 3/134 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.08, 1.00) | 0.0505 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7506 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.38 ( 0.12, 1.25) | 0.1105 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.03, 2.37) | 0.2336 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Musculoskeletal pain | Overall | 13/176 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 1.16 ( 0.51, 2.60) | 0.7249 | |
| | Age | | | | | | | 0.3785 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.15, 2.65) | 0.5289 | |
| | >= 75 years | 10/105 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.50 ( 0.54, 4.18) | 0.4364 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9882 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.55, 2.90) | 0.5788 | |
| | Region | | | | | | | 0.7482 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 2.07 ( 0.19, 22.97) | 0.5542 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 9/108 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.41, 2.55) | 0.9700 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (20.04, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (13.21, NE ) | 0.71 ( 0.04, 11.79) | 0.8092 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9909 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 1.08 ( 0.47, 2.48) | 0.8484 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0505 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.24, 1.73) | 0.3831 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 4.23 ( 0.85, 21.02) | 0.0775 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Osteoarthritis | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 7/177 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.41, 2.97) | 0.8463 | |
| | Age | | | | | | | 0.9285 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.20, 4.85) | 0.9797 | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 4/ 87 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.31, 3.97) | 0.8706 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9951 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 5/157 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.54 ( 0.51, 4.58) | 0.4425 | |
| | Region | | | | | | | 0.9995 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.20, 4.98) | 0.9976 | |
| | North America | 5/109 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 4/108 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.28, 3.94) | 0.9453 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE (20.24, NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 1.0000 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.41, 2.97) | 0.8463 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9943 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.44, 3.49) | 0.6824 | |
| | Class III | 0/ 55 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: Pain in extremity | Overall | 27/176 ( 15.3) | NE ( NE , NE ) | 20/177 ( 11.3) | NE ( NE , NE ) | 1.28 ( 0.72, 2.30) | 0.3971 | |
| | Age | | | | | | | 0.8529 |
| | <75 years | 9/ 71 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 9/ 90 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | 1.14 ( 0.45, 2.88) | 0.7816 | |
| | >= 75 years | 18/105 ( 17.1) | NE ( NE , NE ) | 11/ 87 ( 12.6) | NE ( NE , NE ) | 1.28 ( 0.60, 2.72) | 0.5267 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9502 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE ( 8.94, NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.67, NE ) | 1.34 ( 0.29, 6.13) | 0.7075 | |
| | Male | 23/158 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 17/157 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 1.25 ( 0.67, 2.34) | 0.4884 | |
| | Region | | | | | | | 0.5004 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.14, 2.54) | 0.4910 | |
| | North America | 24/109 ( 22.0) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 1.54 ( 0.80, 2.95) | 0.1948 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1830 |
| | Variant | 8/ 42 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 2.94 ( 0.78, 11.08) | 0.1119 | |
| | Wild-Type | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 17/134 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.53, 1.97) | 0.9501 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2242 |
| | Class I+II | 19/121 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 16/114 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.53, 2.02) | 0.9183 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 2.42 ( 0.73, 8.09) | 0.1502 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 11/177 ( 6.2) | NE ( NE , NE ) | 1.31 ( 0.60, 2.85) | 0.5027 | |
| | Age | | | | | | | 0.5543 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.24, 3.28) | 0.8477 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 1.59 ( 0.58, 4.34) | 0.3680 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9889 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (24.77, NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 11/158 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 11/157 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.42, 2.23) | 0.9317 | |
| | Region | | | | | | | 0.7112 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.16, 3.16) | 0.6510 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 7/108 ( 6.5) | NE ( NE , NE ) | 1.59 ( 0.61, 4.17) | 0.3445 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6065 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.11, 5.92) | 0.8393 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 1.43 ( 0.61, 3.36) | 0.4142 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5526 |
| | Class I+II | 11/121 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 1.55 ( 0.57, 4.19) | 0.3887 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.25, 3.58) | 0.9387 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS | Overall | 74/176 ( 42.0) | NE (18.99, NE ) | 88/177 ( 49.7) | 20.21 (14.75, 25.86) | 0.77 ( 0.56, 1.05) | 0.0960 | |
| | Age | | | | | | | 0.7121 |
| | <75 years | 31/ 71 ( 43.7) | NE (19.78, NE ) | 47/ 90 ( 52.2) | 20.21 (12.81, 25.86) | 0.69 ( 0.44, 1.09) | 0.1155 | |
| | >= 75 years | 43/105 ( 41.0) | NE (16.16, NE ) | 41/ 87 ( 47.1) | 20.80 (11.99, NE ) | 0.82 ( 0.53, 1.27) | 0.3762 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2205 |
| | Female | 6/ 18 ( 33.3) | NE (11.40, NE ) | 11/ 20 ( 55.0) | 15.18 ( 4.63, NE ) | 0.45 ( 0.17, 1.24) | 0.1233 | |
| | Male | 68/158 ( 43.0) | NE (18.89, NE ) | 77/157 ( 49.0) | 20.99 (15.05, 29.86) | 0.82 ( 0.59, 1.14) | 0.2421 | |
| | Region | | | | | | | 0.1743 |
| | Europe | 12/ 56 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 25/ 63 ( 39.7) | NE (20.21, NE ) | 0.44 ( 0.22, 0.88) | 0.0205 | |
| | North America | 59/109 ( 54.1) | 18.23 (11.40, 29.27) | 61/108 ( 56.5) | 15.05 (11.99, 21.59) | 0.91 ( 0.64, 1.31) | 0.6260 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE ( 6.44, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 7.20, NE ) | 0.77 ( 0.13, 4.72) | 0.7788 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7240 |
| | Variant | 16/ 42 ( 38.1) | NE (11.89, NE ) | 19/ 43 ( 44.2) | 17.54 ( 9.03, NE ) | 0.70 ( 0.36, 1.38) | 0.3057 | |
| | Wild-Type | 58/134 ( 43.3) | NE (18.89, NE ) | 69/134 ( 51.5) | 20.80 (14.59, 29.86) | 0.80 ( 0.56, 1.13) | 0.2067 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5335 |
| | Class I+II | 51/121 ( 42.1) | NE (19.78, NE ) | 59/114 ( 51.8) | 20.80 (14.75, 29.86) | 0.71 ( 0.49, 1.04) | 0.0769 | |
| | Class III | 23/ 55 ( 41.8) | 27.43 (11.40, NE ) | 29/ 63 ( 46.0) | 17.54 (11.70, NE ) | 0.91 ( 0.52, 1.57) | 0.7247 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Balance disorder | Overall | 15/176 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 2/177 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 7.45 ( 1.70, 32.65) | 0.0077 | |
| | Age | | | | | | | 0.4782 |
| | <75 years | 3/ 71 ( 4.2) | NE ( NE , NE ) | 1/ 90 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 3.47 ( 0.36, 33.80) | 0.2838 | |
| | >= 75 years | 12/105 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 1/ 87 ( 1.1) | NE ( NE , NE ) | 9.93 ( 1.29, 76.64) | 0.0278 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9926 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 13/158 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 2/157 ( 1.3) | NE ( NE , NE ) | 6.33 ( 1.43, 28.11) | 0.0153 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 2/108 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 6.87 ( 1.54, 30.71) | 0.0116 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9931 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 12/134 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 2/134 ( 1.5) | NE ( NE , NE ) | 5.86 ( 1.31, 26.27) | 0.0209 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9911 |
| | Class I+II | 10/121 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 2/114 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4.51 ( 0.99, 20.58) | 0.0520 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Dizziness | Overall | 25/176 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 33/177 ( 18.6) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.42, 1.18) | 0.1799 | |
| | Age | | | | | | | 0.0450 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 17/ 90 ( 18.9) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.10, 0.76) | 0.0130 | |
| | >= 75 years | 20/105 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 16/ 87 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.55, 2.08) | 0.8330 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3590 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (18.00, NE ) | 1.67 ( 0.28, 10.04) | 0.5767 | |
| | Male | 22/158 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 31/157 ( 19.7) | NE ( NE , NE ) | 0.65 ( 0.38, 1.13) | 0.1238 | |
| | Region | | | | | | | 0.4648 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.06, 1.33) | 0.1082 | |
| | North America | 23/109 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 26/108 ( 24.1) | NE ( NE , NE ) | 0.84 ( 0.47, 1.47) | 0.5376 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2207 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | NE (25.86, NE ) | 0.28 ( 0.05, 1.41) | 0.1217 | |
| | Wild-Type | 23/134 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 27/134 ( 20.1) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.46, 1.39) | 0.4261 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8559 |
| | Class I+II | 18/121 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 21/114 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) | 0.71 ( 0.38, 1.34) | 0.2926 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 12/ 63 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.26, 1.67) | 0.3767 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Headache | Overall | 8/176 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 10/177 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.31, 2.00) | 0.6192 | |
| | Age | | | | | | | 0.1689 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.57 ( 0.42, 5.85) | 0.5034 | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 6/ 87 ( 6.9) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.10, 1.66) | 0.2115 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9900 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.38, 2.68) | 0.9944 | |
| | Region | | | | | | | 0.6968 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.34 ( 0.04, 3.30) | 0.3522 | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 7/108 ( 6.5) | NE ( NE , NE ) | 1.02 ( 0.36, 2.93) | 0.9660 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4210 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.44 ( 0.24, 8.66) | 0.6920 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.20, 1.92) | 0.4106 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6333 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 6/114 ( 5.3) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.30, 2.92) | 0.9154 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.10, 3.13) | 0.5152 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Neuropathy peripheral | Overall | 3/176 ( 1.7) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 0.24 ( 0.07, 0.85) | 0.0265 | |
| | Age | | | | | | | 0.9907 |
| | <75 years | 0/ 71 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | >= 75 years | 3/105 ( 2.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 0.29 ( 0.08, 1.09) | 0.0677 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9928 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (15.18, NE ) | NE | | |
| | Male | 3/158 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.37 ( 0.10, 1.40) | 0.1425 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 11/108 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 0.25 ( 0.07, 0.90) | 0.0344 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9925 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 3/134 ( 2.2) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.09, 1.20) | 0.0928 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9110 |
| | Class I+II | 2/121 ( 1.7) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.26 ( 0.05, 1.23) | 0.0893 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.22 ( 0.03, 1.90) | 0.1686 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: Syncope | Overall | 7/176 ( 4.0) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.22, 1.45) | 0.2385 | |
| | Age | | | | | | | 0.0977 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.36, 4.30) | 0.7343 | |
| | >= 75 years | 2/105 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.22 ( 0.05, 1.06) | 0.0592 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9999 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.23, 1.50) | 0.2688 | |
| | Region | | | | | | | 0.6598 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.23 ( 0.03, 2.08) | 0.1915 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.27, 2.30) | 0.6696 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4459 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.20, 5.00) | 0.9915 | |
| | Wild-Type | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.13, 1.43) | 0.1725 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8129 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.51 ( 0.15, 1.74) | 0.2800 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.16, 2.76) | 0.5688 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS | Overall | 40/176 ( 22.7) | NE ( NE , NE ) | 42/177 ( 23.7) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.60, 1.44) | 0.7522 | |
| | Age | | | | | | | 0.4220 |
| | <75 years | 15/ 71 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 16/ 90 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 1.11 ( 0.55, 2.24) | 0.7746 | |
| | >= 75 years | 25/105 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) | 26/ 87 ( 29.9) | NE (28.09, NE ) | 0.81 ( 0.46, 1.40) | 0.4454 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1881 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 5/ 20 ( 25.0) | NE (16.16, NE ) | 0.28 ( 0.05, 1.53) | 0.1419 | |
| | Male | 38/158 ( 24.1) | NE ( NE , NE ) | 37/157 ( 23.6) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.65, 1.62) | 0.9140 | |
| | Region | | | | | | | 0.9040 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.99 ( 0.36, 2.73) | 0.9803 | |
| | North America | 29/109 ( 26.6) | NE ( NE , NE ) | 31/108 ( 28.7) | NE (28.09, NE ) | 0.92 ( 0.55, 1.53) | 0.7436 | |
| | Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE ( 5.55, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 7.49, NE ) | 0.67 ( 0.15, 3.05) | 0.6075 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1382 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 0.35 ( 0.09, 1.38) | 0.1350 | |
| | Wild-Type | 37/134 ( 27.6) | NE ( NE , NE ) | 35/134 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.66, 1.67) | 0.8394 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8677 |
| | Class I+II | 31/121 ( 25.6) | NE ( NE , NE ) | 29/114 ( 25.4) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.58, 1.59) | 0.8616 | |
| | Class III | 9/ 55 ( 16.4) | NE ( NE , NE ) | 13/ 63 ( 20.6) | NE (28.19, NE ) | 0.81 ( 0.34, 1.90) | 0.6229 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS - PT: Insomnia | Overall | 20/176 ( 11.4) | NE ( NE , NE ) | 22/177 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.47, 1.58) | 0.6235 | |
| | Age | | | | | | | 0.9378 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.30, 2.10) | 0.6483 | |
| | >= 75 years | 13/105 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.39, 1.92) | 0.7285 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9847 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE (26.09, NE ) | NE | | |
| | Male | 20/158 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 20/157 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.51, 1.78) | 0.8828 | |
| | Region | | | | | | | 0.8183 |
| | Europe | 3/ 56 ( 5.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.19, 3.87) | 0.8493 | |
| | North America | 14/109 ( 12.8) | NE ( NE , NE ) | 15/108 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) | 0.87 ( 0.42, 1.80) | 0.6991 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE ( 5.55, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 7.49, NE ) | 0.52 ( 0.10, 2.63) | 0.4312 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2020 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.22 ( 0.02, 1.96) | 0.1731 | |
| | Wild-Type | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 18/134 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.52, 1.91) | 0.9972 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8319 |
| | Class I+II | 16/121 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 17/114 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.83 ( 0.42, 1.65) | 0.6029 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.23, 3.34) | 0.8572 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS | Overall | 49/176 ( 27.8) | NE ( NE , NE ) | 66/177 ( 37.3) | NE (24.67, NE ) | 0.63 ( 0.44, 0.92) | 0.0167 | |
| | Age | | | | | | | 0.8171 |
| | <75 years | 18/ 71 ( 25.4) | NE ( NE , NE ) | 32/ 90 ( 35.6) | NE (25.89, NE ) | 0.56 ( 0.31, 1.00) | 0.0520 | |
| | >= 75 years | 31/105 ( 29.5) | NE ( NE , NE ) | 34/ 87 ( 39.1) | NE (18.60, NE ) | 0.65 ( 0.40, 1.07) | 0.0896 | |
| | Gender | | | | | | | 0.5790 |
| | Female | 4/ 18 ( 22.2) | NE (29.86, NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE (11.96, NE ) | 0.51 ( 0.09, 2.77) | 0.4312 | |
| | Male | 45/158 ( 28.5) | NE ( NE , NE ) | 62/157 ( 39.5) | 30.06 (23.59, NE ) | 0.60 ( 0.41, 0.89) | 0.0099 | |
| | Region | | | | | | | 0.3466 |
| | Europe | 17/ 56 ( 30.4) | NE (30.39, NE ) | 17/ 63 ( 27.0) | NE (27.17, NE ) | 0.91 ( 0.46, 1.80) | 0.7945 | |
| | North America | 29/109 ( 26.6) | NE ( NE , NE ) | 46/108 ( 42.6) | 27.01 (18.60, NE ) | 0.54 ( 0.33, 0.86) | 0.0094 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (11.07, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 0.56, NE ) | 0.44 ( 0.09, 2.31) | 0.3349 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9980 |
| | Variant | 12/ 42 ( 28.6) | NE (25.23, NE ) | 15/ 43 ( 34.9) | 22.51 (17.22, NE ) | 0.60 ( 0.28, 1.30) | 0.1964 | |
| | Wild-Type | 37/134 ( 27.6) | NE ( NE , NE ) | 51/134 ( 38.1) | NE (25.89, NE ) | 0.63 ( 0.41, 0.96) | 0.0325 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4374 |
| | Class I+II | 34/121 ( 28.1) | NE ( NE , NE ) | 46/114 ( 40.4) | NE (23.59, NE ) | 0.57 ( 0.36, 0.88) | 0.0123 | |
| | Class III | 15/ 55 ( 27.3) | NE (30.39, NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (19.35, NE ) | 0.80 ( 0.40, 1.57) | 0.5163 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Acute kidney injury | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 22/177 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.18, 0.82) | 0.0138 | |
| | Age | | | | | | | 0.4527 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.18, 1.52) | 0.2318 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.10, 0.81) | 0.0185 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6659 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE ( 8.90, NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9979 | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 19/157 ( 12.1) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.19, 0.91) | 0.0288 | |
| | Region | | | | | | | 0.0162 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 5.47 ( 0.66, 45.55) | 0.1162 | |
| | North America | 4/109 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 19/108 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) | 0.18 ( 0.06, 0.52) | 0.0017 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE ( 0.56, NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7510 |
| | Variant | 3/ 42 ( 7.1) | NE ( NE , NE ) | 7/ 43 ( 16.3) | NE ( NE , NE ) | 0.31 ( 0.08, 1.25) | 0.0990 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.17, 1.02) | 0.0550 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4765 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 15/114 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.13, 0.84) | 0.0204 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.14, 1.78) | 0.2853 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Haematuria | Overall | 8/176 ( 4.5) | NE ( NE , NE ) | 15/177 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.20, 1.14) | 0.0973 | |
| | Age | | | | | | | 0.9023 |
| | <75 years | 1/ 71 ( 1.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.04, 3.49) | 0.3795 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 12/ 87 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 0.42 ( 0.16, 1.08) | 0.0723 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6383 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.97 ( 0.05, 18.75) | 0.9850 | |
| | Male | 7/158 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.18, 1.09) | 0.0765 | |
| | Region | | | | | | | 0.9886 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 0.39 ( 0.03, 4.37) | 0.4428 | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.16, 1.09) | 0.0735 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.4110 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.21 ( 0.02, 1.92) | 0.1674 | |
| | Wild-Type | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 11/134 ( 8.2) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.22, 1.48) | 0.2464 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.2725 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.64 ( 0.24, 1.72) | 0.3760 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 0.17 ( 0.02, 1.43) | 0.1037 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS - PT: Urinary retention | Overall | 6/176 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 9/177 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.62 ( 0.22, 1.76) | 0.3730 | |
| | Age | | | | | | | 0.9927 |
| | <75 years | 0/ 71 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | >= 75 years | 6/105 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 5/ 87 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.28, 3.08) | 0.9100 | |
| | Gender | | | | | | | 0.7484 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 0.00 ( 0.00, Inf ) | 0.9986 | |
| | Male | 5/158 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 8/157 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.19, 1.74) | 0.3208 | |
| | Region | | | | | | | 0.9999 |
| | Europe | 0/ 56 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 6/109 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.24, 2.01) | 0.4984 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.6179 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.13, 6.71) | 0.9521 | |
| | Wild-Type | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 7/134 ( 5.2) | NE ( NE , NE ) | 0.52 ( 0.15, 1.78) | 0.2973 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5004 |
| | Class I+II | 4/121 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 7/114 ( 6.1) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.15, 1.71) | 0.2676 | |
| | Class III | 2/ 55 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.07 ( 0.15, 7.67) | 0.9493 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS | Overall | 28/176 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 23/177 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) | 1.12 ( 0.64, 1.94) | 0.6968 | |
| | Age | | | | | | | 0.6894 |
| | <75 years | 11/ 71 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.52, 2.89) | 0.6416 | |
| | >= 75 years | 17/105 ( 16.2) | NE ( NE , NE ) | 13/ 87 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.48, 2.07) | 0.9991 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9844 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 26/158 ( 16.5) | NE ( NE , NE ) | 23/157 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.59, 1.82) | 0.9009 | |
| | Region | | | | | | | 0.4430 |
| | Europe | 12/ 56 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 1.66 ( 0.68, 4.07) | 0.2675 | |
| | North America | 13/109 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 14/108 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.37, 1.72) | 0.5702 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (17.77, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (23.56, NE ) | 1.82 ( 0.19, 17.72) | 0.6074 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2866 |
| | Variant | 7/ 42 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE (29.77, NE ) | 1.82 ( 0.46, 7.24) | 0.3961 | |
| | Wild-Type | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 20/134 ( 14.9) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.52, 1.76) | 0.8797 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5296 |
| | Class I+II | 21/121 ( 17.4) | NE ( NE , NE ) | 18/114 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 1.00 ( 0.53, 1.89) | 0.9896 | |
| | Class III | 7/ 55 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.39 ( 0.43, 4.47) | 0.5760 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS - PT: Gynaecomastia | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 6/177 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 1.37 ( 0.49, 3.88) | 0.5476 | |
| | Age | | | | | | | 0.8577 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 1.55 ( 0.35, 6.96) | 0.5649 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 87 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 1.18 ( 0.27, 5.08) | 0.8235 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9999 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 6/157 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 1.42 ( 0.50, 4.00) | 0.5086 | |
| | Region | | | | | | | 0.7761 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2.17 ( 0.54, 8.68) | 0.2749 | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 3/108 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 1.04 ( 0.20, 5.55) | 0.9624 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.7744 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE (29.77, NE ) | 1.62 ( 0.29, 9.15) | 0.5871 | |
| | Wild-Type | 5/134 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 1.24 ( 0.33, 4.65) | 0.7520 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.5539 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 3/114 ( 2.6) | NE ( NE , NE ) | 1.82 ( 0.45, 7.31) | 0.3972 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.89 ( 0.17, 4.61) | 0.8854 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS | Overall | 73/176 ( 41.5) | NE (24.90, NE ) | 102/177 ( 57.6) | 17.25 (13.44, 20.76) | 0.61 ( 0.45, 0.82) | 0.0013 | |
| | Age | | | | | | | 0.6843 |
| | <75 years | 32/ 71 ( 45.1) | NE (12.06, NE ) | 53/ 90 ( 58.9) | 19.55 (13.44, 22.83) | 0.66 ( 0.43, 1.03) | 0.0690 | |
| | >= 75 years | 41/105 ( 39.0) | NE (27.17, NE ) | 49/ 87 ( 56.3) | 17.25 (11.27, 21.98) | 0.58 ( 0.38, 0.88) | 0.0105 | |
| | Gender | | | | | | | 0.6273 |
| | Female | 8/ 18 ( 44.4) | NE ( 3.35, NE ) | 9/ 20 ( 45.0) | 11.60 ( 8.97, NE ) | 0.88 ( 0.34, 2.31) | 0.8019 | |
| | Male | 65/158 ( 41.1) | NE (24.90, NE ) | 93/157 ( 59.2) | 17.74 (14.00, 20.99) | 0.59 ( 0.43, 0.81) | 0.0010 | |
| | Region | | | | | | | 0.6545 |
| | Europe | 23/ 56 ( 41.1) | NE (14.59, NE ) | 38/ 63 ( 60.3) | 19.55 ( 9.49, 22.83) | 0.53 ( 0.32, 0.90) | 0.0196 | |
| | North America | 46/109 ( 42.2) | 28.98 (14.75, NE ) | 62/108 ( 57.4) | 14.75 (11.93, 20.30) | 0.64 ( 0.43, 0.93) | 0.0210 | |
| | Elsewhere | 4/ 11 ( 36.4) | NE ( 1.77, NE ) | 2/ 6 ( 33.3) | NE (10.97, NE ) | 1.21 ( 0.22, 6.63) | 0.8271 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9179 |
| | Variant | 15/ 42 ( 35.7) | NE (11.89, NE ) | 21/ 43 ( 48.8) | 13.44 (11.60, 29.86) | 0.61 ( 0.31, 1.19) | 0.1438 | |
| | Wild-Type | 58/134 ( 43.3) | NE (17.61, NE ) | 81/134 ( 60.4) | 17.74 (13.60, 21.95) | 0.60 ( 0.43, 0.85) | 0.0037 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.4900 |
| | Class I+II | 52/121 ( 43.0) | NE (24.90, NE ) | 71/114 ( 62.3) | 18.10 (14.00, 21.95) | 0.56 ( 0.39, 0.80) | 0.0015 | |
| | Class III | 21/ 55 ( 38.2) | NE (12.06, NE ) | 31/ 63 ( 49.2) | 14.13 ( 9.79, NE ) | 0.73 ( 0.42, 1.27) | 0.2649 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Cough | Overall | 21/176 ( 11.9) | NE ( NE , NE ) | 30/177 ( 16.9) | NE ( NE , NE ) | 0.60 ( 0.34, 1.05) | 0.0755 | |
| | Age | | | | | | | 0.6616 |
| | <75 years | 10/ 71 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) | 15/ 90 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.31, 1.56) | 0.3819 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 15/ 87 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.53 ( 0.24, 1.17) | 0.1169 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3893 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.70, NE ) | 0.23 ( 0.02, 2.30) | 0.2110 | |
| | Male | 20/158 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 27/157 ( 17.2) | NE ( NE , NE ) | 0.66 ( 0.37, 1.18) | 0.1581 | |
| | Region | | | | | | | 0.9956 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 63 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.18, 1.73) | 0.3152 | |
| | North America | 15/109 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) | 22/108 ( 20.4) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.30, 1.11) | 0.1003 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.1047 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 11/ 43 ( 25.6) | NE (20.30, NE ) | 0.26 ( 0.08, 0.83) | 0.0234 | |
| | Wild-Type | 17/134 ( 12.7) | NE ( NE , NE ) | 19/134 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) | 0.81 ( 0.42, 1.57) | 0.5399 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.1210 |
| | Class I+II | 13/121 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 23/114 ( 20.2) | NE ( NE , NE ) | 0.45 ( 0.23, 0.90) | 0.0235 | |
| | Class III | 8/ 55 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1.15 ( 0.41, 3.23) | 0.7901 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea | Overall | 27/176 ( 15.3) | NE ( NE , NE ) | 51/177 ( 28.8) | NE (31.08, NE ) | 0.46 ( 0.29, 0.74) | 0.0012 | |
| | Age | | | | | | | 0.8027 |
| | <75 years | 11/ 71 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) | 24/ 90 ( 26.7) | NE (31.08, NE ) | 0.48 ( 0.23, 0.98) | 0.0450 | |
| | >= 75 years | 16/105 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) | 27/ 87 ( 31.0) | NE (23.29, NE ) | 0.45 ( 0.24, 0.85) | 0.0137 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9362 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | 31.08 (13.60, 31.08) | 0.40 ( 0.05, 2.93) | 0.3634 | |
| | Male | 25/158 ( 15.8) | NE ( NE , NE ) | 47/157 ( 29.9) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.28, 0.74) | 0.0017 | |
| | Region | | | | | | | 0.9992 |
| | Europe | 10/ 56 ( 17.9) | NE ( NE , NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (23.29, NE ) | 0.51 ( 0.24, 1.09) | 0.0802 | |
| | North America | 17/109 ( 15.6) | NE ( NE , NE ) | 31/108 ( 28.7) | NE (25.89, NE ) | 0.46 ( 0.25, 0.84) | 0.0117 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.2012 |
| | Variant | 6/ 42 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 6/ 43 ( 14.0) | 31.08 ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.26, 2.64) | 0.7417 | |
| | Wild-Type | 21/134 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) | 45/134 ( 33.6) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.24, 0.69) | 0.0008 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0484 |
| | Class I+II | 17/121 ( 14.0) | NE ( NE , NE ) | 38/114 ( 33.3) | NE (31.08, NE ) | 0.34 ( 0.19, 0.61) | 0.0003 | |
| | Class III | 10/ 55 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 13/ 63 ( 20.6) | NE ( NE , NE ) | 0.97 ( 0.42, 2.23) | 0.9447 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Dyspnoea exertional | Overall | 10/176 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 13/177 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 0.70 ( 0.30, 1.59) | 0.3917 | |
| | Age | | | | | | | 0.3300 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 10/ 90 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.54 ( 0.19, 1.59) | 0.2668 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 87 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 1.28 ( 0.30, 5.38) | 0.7392 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3754 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 1.80 ( 0.15, 20.85) | 0.6399 | |
| | Male | 8/158 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 12/157 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 0.59 ( 0.24, 1.45) | 0.2531 | |
| | Region | | | | | | | 0.4103 |
| | Europe | 7/ 56 ( 12.5) | NE ( NE , NE ) | 6/ 63 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.42, 3.76) | 0.6822 | |
| | North America | 3/109 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 7/108 ( 6.5) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.10, 1.58) | 0.1953 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3886 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 3/ 43 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.21 ( 0.02, 2.16) | 0.1905 | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 0.78 ( 0.32, 1.92) | 0.5896 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3395 |
| | Class I+II | 9/121 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 9/114 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.85 ( 0.34, 2.13) | 0.7220 | |
| | Class III | 1/ 55 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.20 ( 0.02, 1.82) | 0.1518 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Epistaxis | Overall | 12/176 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 14/177 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.38, 1.77) | 0.6085 | |
| | Age | | | | | | | 0.9834 |
| | <75 years | 5/ 71 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 7/ 90 ( 7.8) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.26, 2.61) | 0.7387 | |
| | >= 75 years | 7/105 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.82 ( 0.28, 2.35) | 0.7086 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9876 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.30, 1.52) | 0.3436 | |
| | Region | | | | | | | 0.8328 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.10, 3.10) | 0.5116 | |
| | North America | 10/109 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 10/108 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.39, 2.32) | 0.9179 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9894 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.30, 1.53) | 0.3436 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.0191 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 12/114 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 0.41 ( 0.15, 1.09) | 0.0741 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 3.77 ( 0.76, 18.73) | 0.1041 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: Pleural effusion | Overall | 14/176 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 31/177 ( 17.5) | NE ( NE , NE ) | 0.40 ( 0.21, 0.75) | 0.0042 | |
| | Age | | | | | | | 0.2864 |
| | <75 years | 6/ 71 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 11/ 90 ( 12.2) | NE ( NE , NE ) | 0.57 ( 0.21, 1.53) | 0.2616 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 20/ 87 ( 23.0) | NE ( NE , NE ) | 0.31 ( 0.13, 0.70) | 0.0052 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9851 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (20.70, NE ) | NE | | |
| | Male | 14/158 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 28/157 ( 17.8) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.23, 0.85) | 0.0135 | |
| | Region | | | | | | | 0.6961 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 10/ 63 ( 15.9) | NE ( NE , NE ) | 0.56 ( 0.20, 1.55) | 0.2647 | |
| | North America | 8/109 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 21/108 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.15, 0.75) | 0.0083 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3627 |
| | Variant | 1/ 42 ( 2.4) | NE ( NE , NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 0.18 ( 0.02, 1.53) | 0.1163 | |
| | Wild-Type | 13/134 ( 9.7) | NE ( NE , NE ) | 26/134 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) | 0.44 ( 0.23, 0.86) | 0.0164 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6479 |
| | Class I+II | 10/121 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 22/114 ( 19.3) | NE ( NE , NE ) | 0.36 ( 0.17, 0.76) | 0.0072 | |
| | Class III | 4/ 55 ( 7.3) | NE ( NE , NE ) | 9/ 63 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) | 0.48 ( 0.15, 1.60) | 0.2336 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS | Overall | 53/176 ( 30.1) | NE ( NE , NE ) | 51/177 ( 28.8) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.65, 1.42) | 0.8502 | |
| | Age | | | | | | | 0.1354 |
| | <75 years | 23/ 71 ( 32.4) | NE ( NE , NE ) | 21/ 90 ( 23.3) | NE ( NE , NE ) | 1.33 ( 0.73, 2.40) | 0.3520 | |
| | >= 75 years | 30/105 ( 28.6) | NE ( NE , NE ) | 30/ 87 ( 34.5) | NE (21.85, NE ) | 0.73 ( 0.44, 1.21) | 0.2223 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2614 |
| | Female | 5/ 18 ( 27.8) | NE (28.29, NE ) | 8/ 20 ( 40.0) | 20.67 (11.83, NE ) | 0.51 ( 0.16, 1.60) | 0.2488 | |
| | Male | 48/158 ( 30.4) | NE ( NE , NE ) | 43/157 ( 27.4) | NE ( NE , NE ) | 1.05 ( 0.69, 1.58) | 0.8334 | |
| | Region | | | | | | | 0.8277 |
| | Europe | 15/ 56 ( 26.8) | NE ( NE , NE ) | 14/ 63 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 1.14 ( 0.55, 2.37) | 0.7183 | |
| | North America | 33/109 ( 30.3) | NE ( NE , NE ) | 34/108 ( 31.5) | NE (27.56, NE ) | 0.85 ( 0.53, 1.38) | 0.5230 | |
| | Elsewhere | 5/ 11 ( 45.5) | NE (10.48, NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE (11.53, NE ) | 1.07 ( 0.25, 4.53) | 0.9227 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5837 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 11/ 43 ( 25.6) | NE (21.78, NE ) | 0.79 ( 0.33, 1.93) | 0.6083 | |
| | Wild-Type | 44/134 ( 32.8) | NE ( NE , NE ) | 40/134 ( 29.9) | NE ( NE , NE ) | 1.03 ( 0.67, 1.58) | 0.8987 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9860 |
| | Class I+II | 40/121 ( 33.1) | NE ( NE , NE ) | 35/114 ( 30.7) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.62, 1.54) | 0.9132 | |
| | Class III | 13/ 55 ( 23.6) | NE ( NE , NE ) | 16/ 63 ( 25.4) | NE (27.56, NE ) | 0.96 ( 0.46, 2.00) | 0.9089 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Pruritus | Overall | 12/176 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 15/177 ( 8.5) | NE ( NE , NE ) | 0.80 ( 0.37, 1.72) | 0.5700 | |
| | Age | | | | | | | 0.4302 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 4/ 90 ( 4.4) | NE ( NE , NE ) | 1.23 ( 0.31, 4.92) | 0.7728 | |
| | >= 75 years | 8/105 ( 7.6) | NE ( NE , NE ) | 11/ 87 ( 12.6) | NE ( NE , NE ) | 0.63 ( 0.25, 1.58) | 0.3269 | |
| | Gender | | | | | | | 0.3040 |
| | Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 20 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 3.93 ( 0.32, 48.00) | 0.2836 | |
| | Male | 10/158 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 14/157 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.69 ( 0.31, 1.56) | 0.3731 | |
| | Region | | | | | | | 0.0298 |
| | Europe | 6/ 56 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) | 1/ 63 ( 1.6) | NE ( NE , NE ) | 8.01 ( 0.96, 66.93) | 0.0546 | |
| | North America | 4/109 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.28 ( 0.09, 0.87) | 0.0276 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (11.37, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (11.53, NE ) | 1.15 ( 0.10, 12.77) | 0.9074 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9892 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0/ 43 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 10/134 ( 7.5) | NE ( NE , NE ) | 15/134 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) | 0.67 ( 0.30, 1.50) | 0.3303 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.8876 |
| | Class I+II | 7/121 ( 5.8) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.77 ( 0.28, 2.13) | 0.6172 | |
| | Class III | 5/ 55 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 7/ 63 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 0.86 ( 0.27, 2.72) | 0.8014 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: Rash | Overall | 6/176 ( 3.4) | NE ( NE , NE ) | 12/177 ( 6.8) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.18, 1.26) | 0.1336 | |
| | Age | | | | | | | 0.1560 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 5/ 90 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 0.94 ( 0.25, 3.50) | 0.9250 | |
| | >= 75 years | 2/105 ( 1.9) | NE ( NE , NE ) | 7/ 87 ( 8.0) | NE ( NE , NE ) | 0.24 ( 0.05, 1.15) | 0.0744 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9903 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 2/ 20 ( 10.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 6/158 ( 3.8) | NE ( NE , NE ) | 10/157 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 0.58 ( 0.21, 1.61) | 0.2997 | |
| | Region | | | | | | | 0.9390 |
| | Europe | 1/ 56 ( 1.8) | NE ( NE , NE ) | 3/ 63 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.03, 3.16) | 0.3344 | |
| | North America | 4/109 ( 3.7) | NE ( NE , NE ) | 8/108 ( 7.4) | NE ( NE , NE ) | 0.46 ( 0.14, 1.53) | 0.2037 | |
| | Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (24.11, NE ) | 0.67 ( 0.04, 11.00) | 0.7774 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9443 |
| | Variant | 2/ 42 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 4/ 43 ( 9.3) | NE ( NE , NE ) | 0.47 ( 0.09, 2.60) | 0.3895 | |
| | Wild-Type | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 8/134 ( 6.0) | NE ( NE , NE ) | 0.50 ( 0.15, 1.68) | 0.2626 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.3706 |
| | Class I+II | 3/121 ( 2.5) | NE ( NE , NE ) | 8/114 ( 7.0) | NE ( NE , NE ) | 0.33 ( 0.09, 1.27) | 0.1067 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 4/ 63 ( 6.3) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.20, 3.99) | 0.8720 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028
Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: VASCULAR DISORDERS | Overall | 43/176 ( 24.4) | NE ( NE , NE ) | 41/177 ( 23.2) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.64, 1.51) | 0.9300 | |
| | Age | | | | | | | 0.3511 |
| | <75 years | 23/ 71 ( 32.4) | NE (28.78, NE ) | 22/ 90 ( 24.4) | NE ( NE , NE ) | 1.21 ( 0.67, 2.17) | 0.5270 | |
| | >= 75 years | 20/105 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 19/ 87 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) | 0.88 ( 0.47, 1.66) | 0.6986 | |
| | Gender | | | | | | | 0.1201 |
| | Female | 3/ 18 ( 16.7) | NE (28.32, NE ) | 6/ 20 ( 30.0) | NE (15.11, NE ) | 0.30 ( 0.07, 1.27) | 0.1017 | |
| | Male | 40/158 ( 25.3) | NE ( NE , NE ) | 35/157 ( 22.3) | NE ( NE , NE ) | 1.10 ( 0.70, 1.73) | 0.6866 | |
| | Region | | | | | | | 0.8910 |
| | Europe | 12/ 56 ( 21.4) | NE ( NE , NE ) | 12/ 63 ( 19.0) | NE ( NE , NE ) | 0.95 ( 0.42, 2.12) | 0.8970 | |
| | North America | 28/109 ( 25.7) | NE ( NE , NE ) | 28/108 ( 25.9) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.58, 1.66) | 0.9356 | |
| | Elsewhere | 3/ 11 ( 27.3) | NE (19.61, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (14.26, NE ) | 2.11 ( 0.21, 21.72) | 0.5287 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.3484 |
| | Variant | 9/ 42 ( 21.4) | NE (28.32, NE ) | 5/ 43 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) | 1.63 ( 0.54, 4.90) | 0.3835 | |
| | Wild-Type | 34/134 ( 25.4) | NE ( NE , NE ) | 36/134 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) | 0.91 ( 0.57, 1.46) | 0.7011 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.7829 |
| | Class I+II | 31/121 ( 25.6) | NE ( NE , NE ) | 26/114 ( 22.8) | NE ( NE , NE ) | 1.01 ( 0.60, 1.70) | 0.9692 | |
| | Class III | 12/ 55 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) | 15/ 63 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) | 0.96 ( 0.45, 2.07) | 0.9269 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: Hypotension | Overall | 18/176 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) | 16/177 ( 9.0) | NE ( NE , NE ) | 1.06 ( 0.54, 2.09) | 0.8620 | |
| | Age | | | | | | | 0.8609 |
| | <75 years | 7/ 71 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 8/ 90 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 0.92 ( 0.33, 2.53) | 0.8661 | |
| | >= 75 years | 11/105 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) | 8/ 87 ( 9.2) | NE ( NE , NE ) | 1.21 ( 0.48, 3.03) | 0.6834 | |
| | Gender | | | | | | | 0.2104 |
| | Female | 1/ 18 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 20 ( 15.0) | NE (21.75, NE ) | 0.20 ( 0.02, 2.23) | 0.1908 | |
| | Male | 17/158 ( 10.8) | NE ( NE , NE ) | 13/157 ( 8.3) | NE ( NE , NE ) | 1.26 ( 0.61, 2.60) | 0.5321 | |
| | Region | | | | | | | 0.4235 |
| | Europe | 5/ 56 ( 8.9) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 2.67 ( 0.52, 13.81) | 0.2410 | |
| | North America | 11/109 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) | 13/108 ( 12.0) | NE ( NE , NE ) | 0.79 ( 0.35, 1.77) | 0.5647 | |
| | Elsewhere | 2/ 11 ( 18.2) | NE (20.34, NE ) | 1/ 6 ( 16.7) | NE (14.26, NE ) | 1.05 ( 0.09, 11.55) | 0.9706 | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.5218 |
| | Variant | 4/ 42 ( 9.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 43 ( 4.7) | NE ( NE , NE ) | 1.63 ( 0.29, 9.07) | 0.5749 | |
| | Wild-Type | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 14/134 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) | 0.98 ( 0.47, 2.07) | 0.9579 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.6142 |
| | Class I+II | 12/121 ( 9.9) | NE ( NE , NE ) | 11/114 ( 9.6) | NE ( NE , NE ) | 0.93 ( 0.41, 2.11) | 0.8572 | |
| | Class III | 6/ 55 ( 10.9) | NE ( NE , NE ) | 5/ 63 ( 7.9) | NE ( NE , NE ) | 1.43 ( 0.43, 4.69) | 0.5578 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

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

Version: Final

| SOC / PT | Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: Orthostatic hypotension | Overall | 9/176 ( 5.1) | NE ( NE , NE ) | 5/177 ( 2.8) | NE ( NE , NE ) | 1.77 ( 0.59, 5.33) | 0.3064 | |
| | Age | | | | | | | 0.7482 |
| | <75 years | 4/ 71 ( 5.6) | NE ( NE , NE ) | 3/ 90 ( 3.3) | NE ( NE , NE ) | 1.46 ( 0.33, 6.55) | 0.6189 | |
| | >= 75 years | 5/105 ( 4.8) | NE ( NE , NE ) | 2/ 87 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | 2.51 ( 0.48, 13.17) | 0.2771 | |
| | Gender | | | | | | | 0.9999 |
| | Female | 0/ 18 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 20 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Male | 9/158 ( 5.7) | NE ( NE , NE ) | 5/157 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.78 ( 0.59, 5.33) | 0.3046 | |
| | Region | | | | | | | 1.0000 |
| | Europe | 2/ 56 ( 3.6) | NE ( NE , NE ) | 0/ 63 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | North America | 7/109 ( 6.4) | NE ( NE , NE ) | 5/108 ( 4.6) | NE ( NE , NE ) | 1.38 ( 0.43, 4.41) | 0.5865 | |
| | Elsewhere | 0/ 11 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 0/ 6 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | TTR Genotype | | | | | | | 0.9920 |
| | Variant | 0/ 42 ( 0.0) | NE ( NE , NE ) | 1/ 43 ( 2.3) | NE ( NE , NE ) | NE | | |
| | Wild-Type | 9/134 ( 6.7) | NE ( NE , NE ) | 4/134 ( 3.0) | NE ( NE , NE ) | 2.21 ( 0.68, 7.24) | 0.1884 | |
| | NYHA Classification | | | | | | | 0.9211 |
| | Class I+II | 6/121 ( 5.0) | NE ( NE , NE ) | 3/114 ( 2.6) | NE ( NE , NE ) | 1.65 ( 0.41, 6.59) | 0.4810 | |
| | Class III | 3/ 55 ( 5.5) | NE ( NE , NE ) | 2/ 63 ( 3.2) | NE ( NE , NE ) | 1.77 ( 0.29, 10.63) | 0.5343 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G30: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse

Table 14.P2.4.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of SMQ Acute Renal Failure
Safety Population

Version: Final

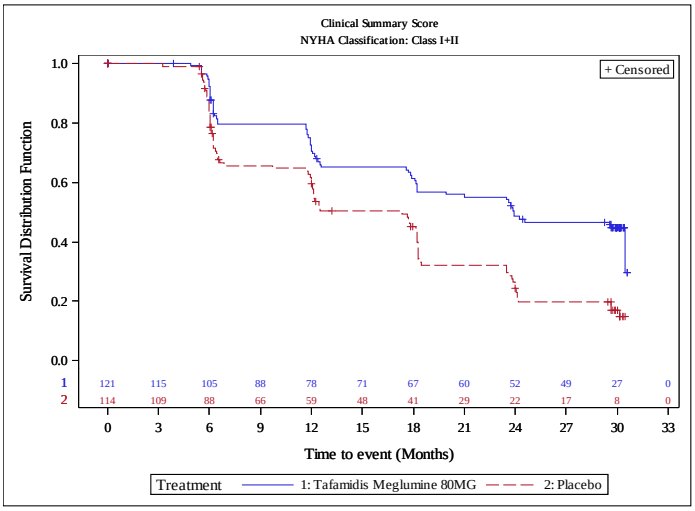
| Subgroup Level | Tafamidis Meglumine 80MG (N=176) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Placebo (N=177) n/ N (%) | Median (95% CI)[1] | Hazard Ratio (95% CI) | p-Value[2] | p-Value for interaction[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 39/176 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) | 60/177 ( 33.9) | NE (27.17, NE ) | 0.57 ( 0.38, 0.86) | 0.0068 | |
| Age | | | | | | | 0.5795 |
| <75 years | 15/ 71 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 26/ 90 ( 28.9) | NE (27.17, NE ) | 0.58 ( 0.31, 1.11) | 0.1000 | |
| >= 75 years | 24/105 ( 22.9) | NE ( NE , NE ) | 34/ 87 ( 39.1) | NE (20.70, NE ) | 0.53 ( 0.31, 0.91) | 0.0203 | |
| Gender | | | | | | | 0.6970 |
| Female | 2/ 18 ( 11.1) | NE ( NE , NE ) | 4/ 20 ( 20.0) | NE ( 8.90, NE ) | 0.10 ( 0.01, 1.06) | 0.0556 | |
| Male | 37/158 ( 23.4) | NE ( NE , NE ) | 56/157 ( 35.7) | NE (25.89, NE ) | 0.58 ( 0.38, 0.88) | 0.0103 | |
| Region | | | | | | | 0.3628 |
| Europe | 15/ 56 ( 26.8) | NE ( NE , NE ) | 20/ 63 ( 31.7) | NE (23.82, NE ) | 0.75 ( 0.38, 1.46) | 0.3961 | |
| North America | 23/109 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) | 37/108 ( 34.3) | NE (24.67, NE ) | 0.53 ( 0.32, 0.90) | 0.0193 | |
| Elsewhere | 1/ 11 ( 9.1) | NE ( NE , NE ) | 3/ 6 ( 50.0) | NE ( 0.56, NE ) | 0.18 ( 0.02, 1.72) | 0.1352 | |
| TTR Genotype | | | | | | | 0.5491 |
| Variant | 11/ 42 ( 26.2) | NE (30.39, NE ) | 13/ 43 ( 30.2) | NE (18.17, NE ) | 0.71 ( 0.32, 1.62) | 0.4203 | |
| Wild-Type | 28/134 ( 20.9) | NE ( NE , NE ) | 47/134 ( 35.1) | NE (26.78, NE ) | 0.52 ( 0.32, 0.83) | 0.0061 | |
| NYHA Classification | | | | | | | 0.0301 |
| Class I+II | 22/121 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) | 42/114 ( 36.8) | NE (26.78, NE ) | 0.41 ( 0.24, 0.69) | 0.0007 | |
| Class III | 17/ 55 ( 30.9) | NE (27.10, NE ) | 18/ 63 ( 28.6) | NE (23.82, NE ) | 0.98 ( 0.50, 1.93) | 0.9637 | |

Subjects without event were censored at treatment end date + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[1] Calculated using Kaplan-Meier method.
[2] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (variant and wild -type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.
[3] p-Value for interaction from a Cox Proportional Hazards model with terms for treatment, subgroup, TTR genotype, NYHA baseline classification and treatment-by-subgroup interaction.
Protocol: Pfizer Study: B3461028 Run Date: 12NOV2019

## Anhang 4-G31: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

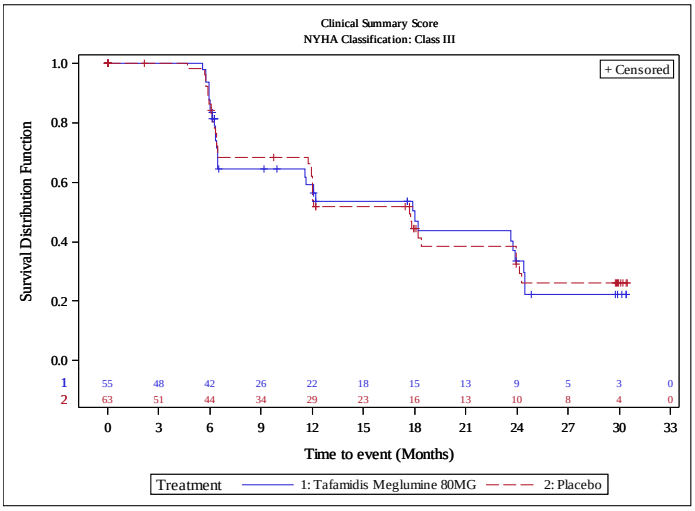



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final



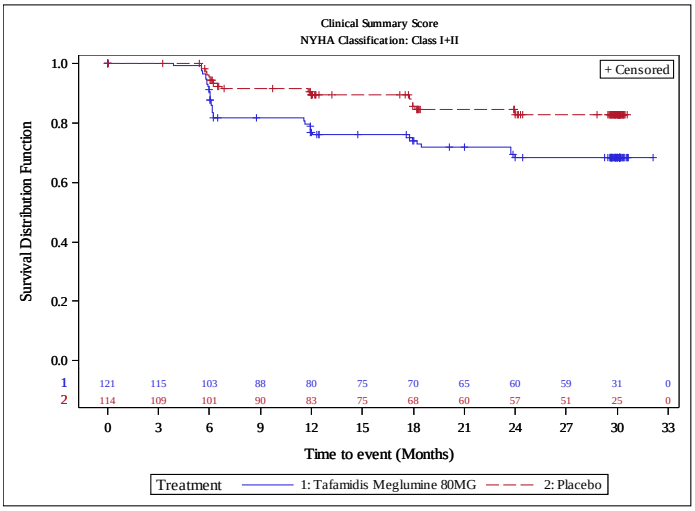

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

**Anhang 4-G32: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq$ 10 Punkte im KCCQ-CSS**

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final

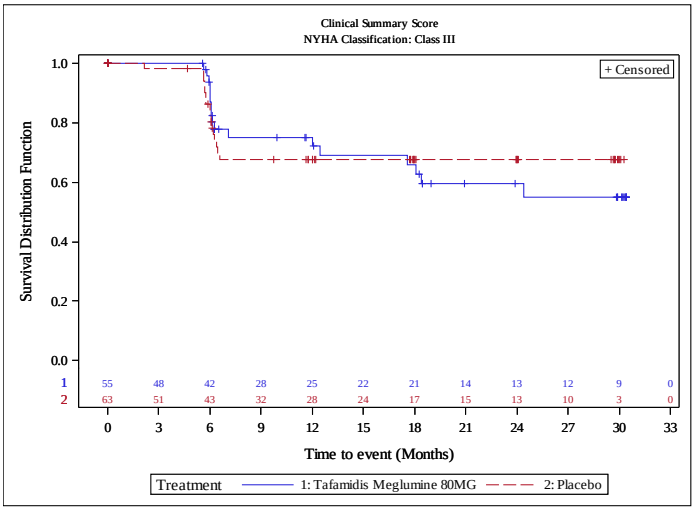



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.3.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to Improvement in KCCQ Scores by >=10 Points
Intent-to-Treat Population

Version: Final



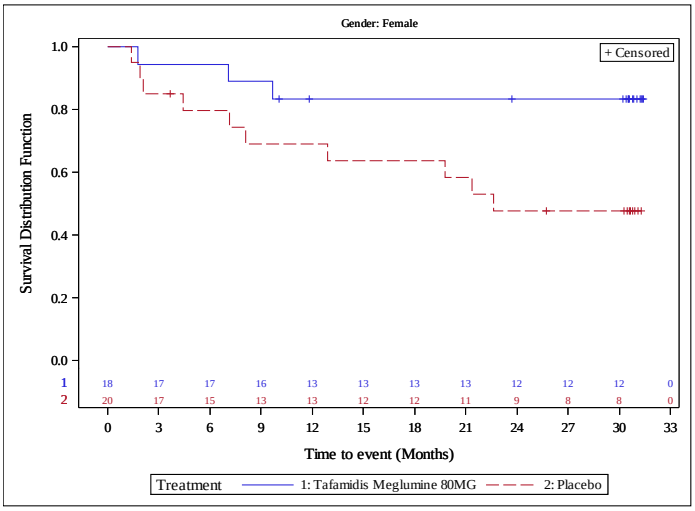

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G33: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten

Figure 14.P2.4.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug
Safety Population

Version: Final

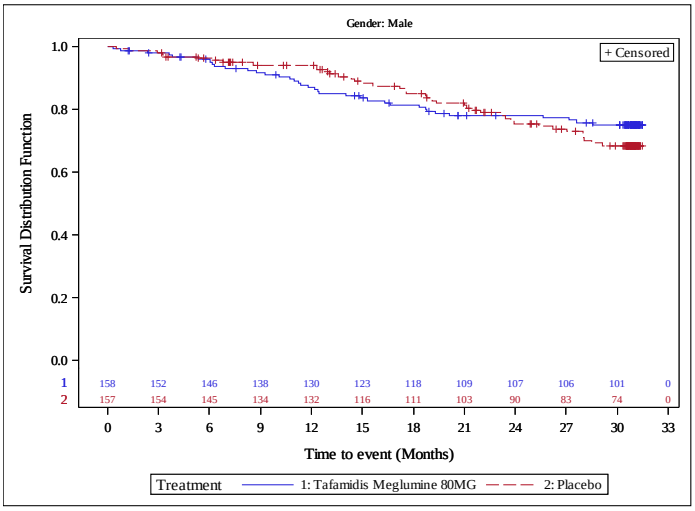



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.4.2.5
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug
Safety Population

Version: Final



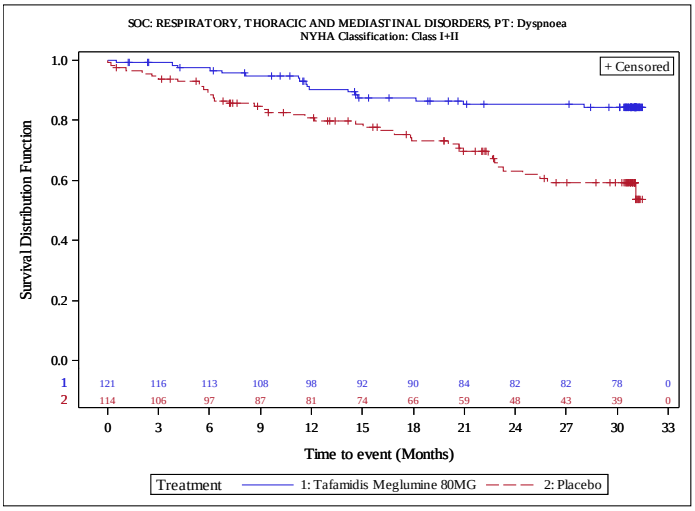

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

## Anhang 4-G34: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für Häufige UE nach SOC und PT

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

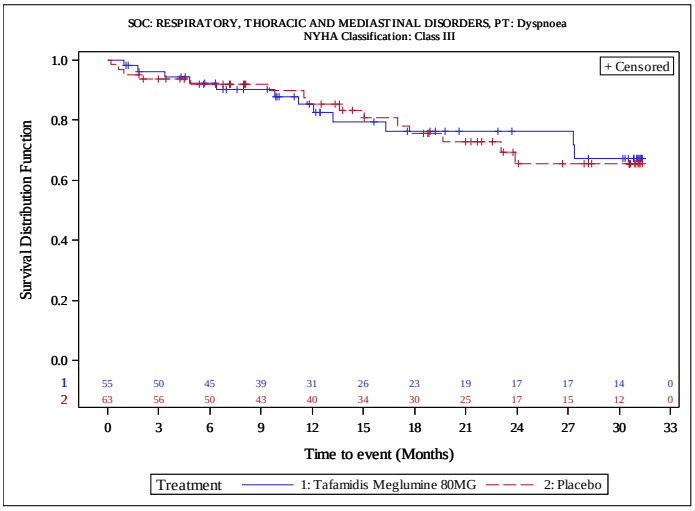



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

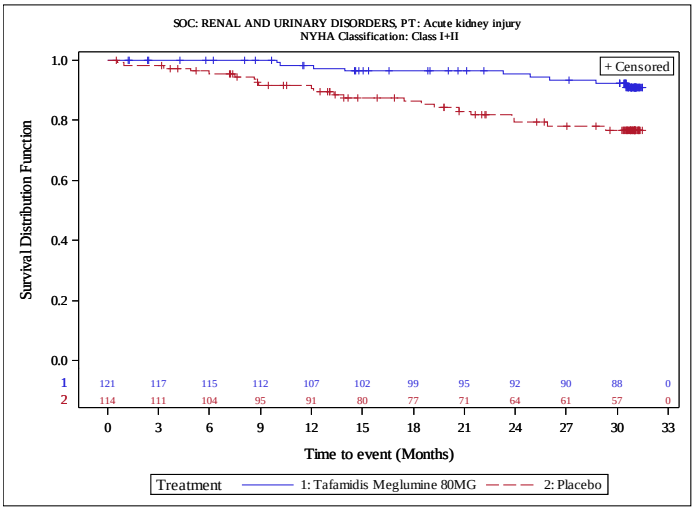



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

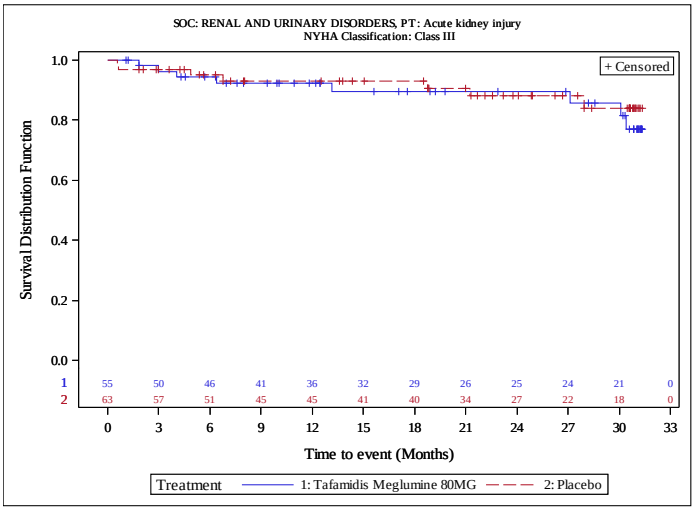



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

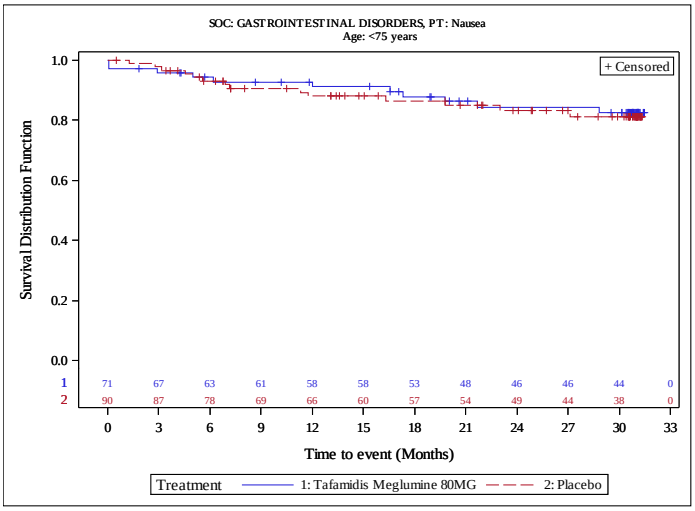



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

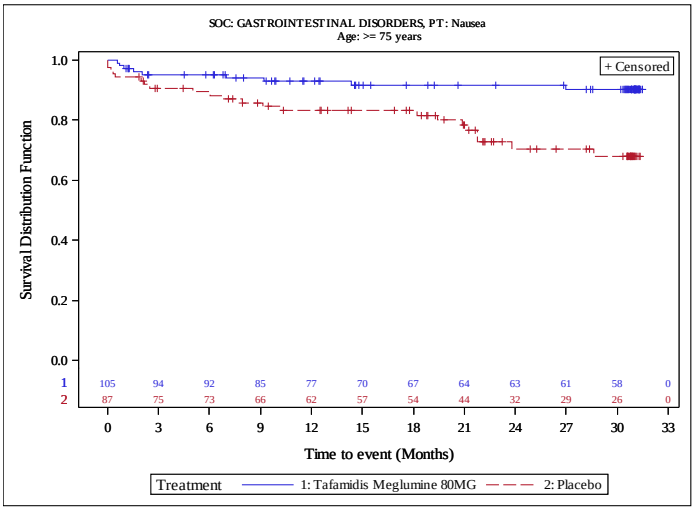



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

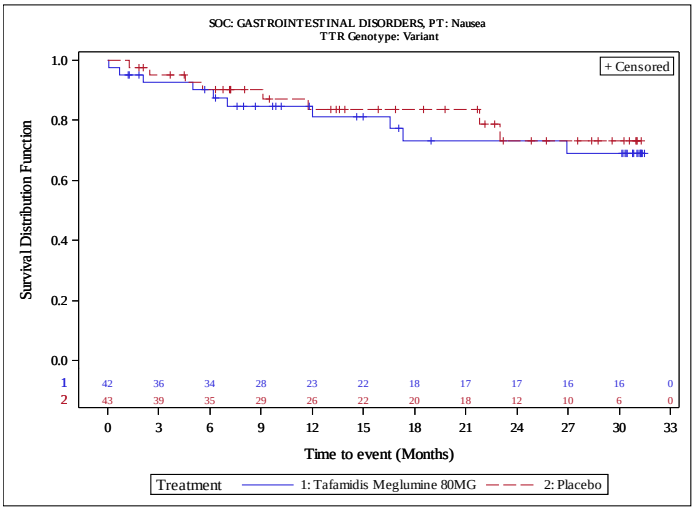



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

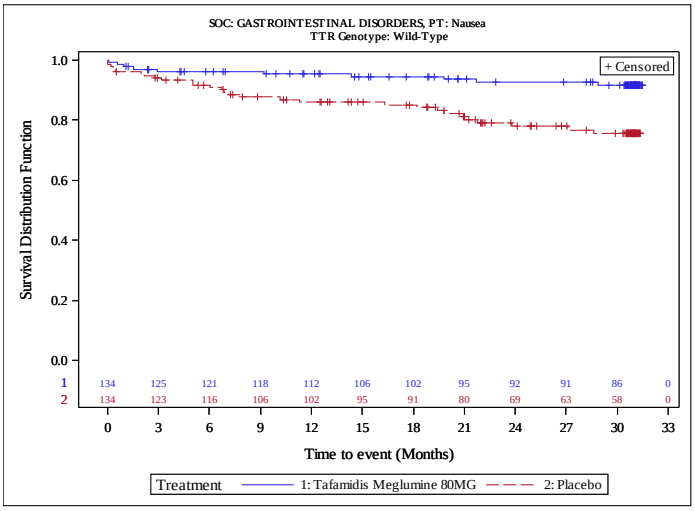



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.1
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

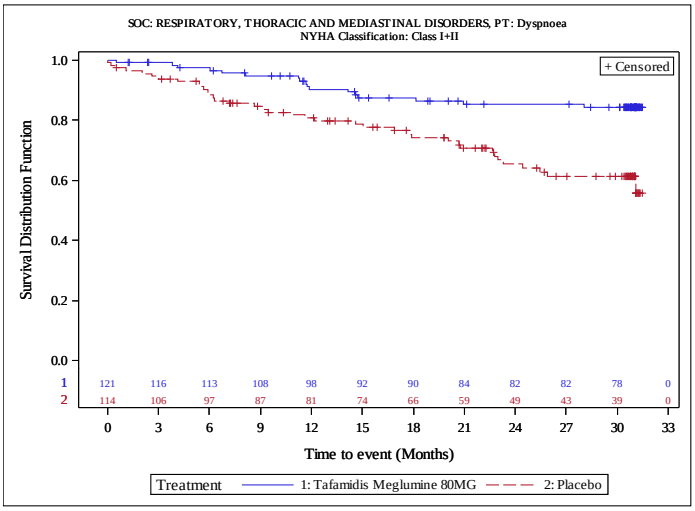



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

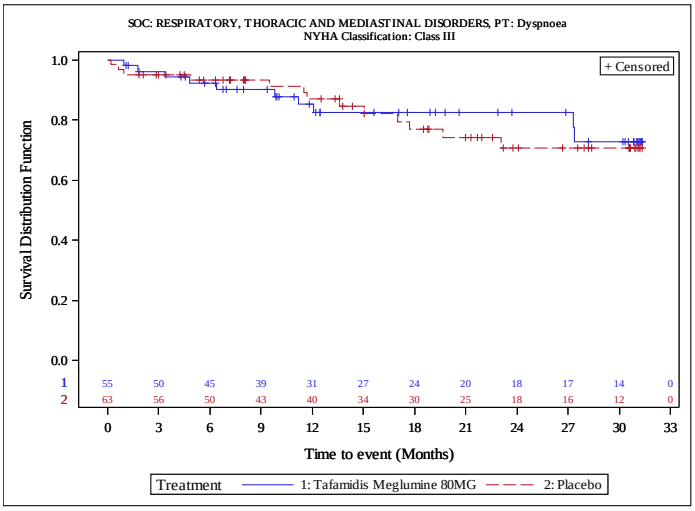
## Anhang 4-G35: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für Häufige nicht schwere UE nach SOC und PT

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



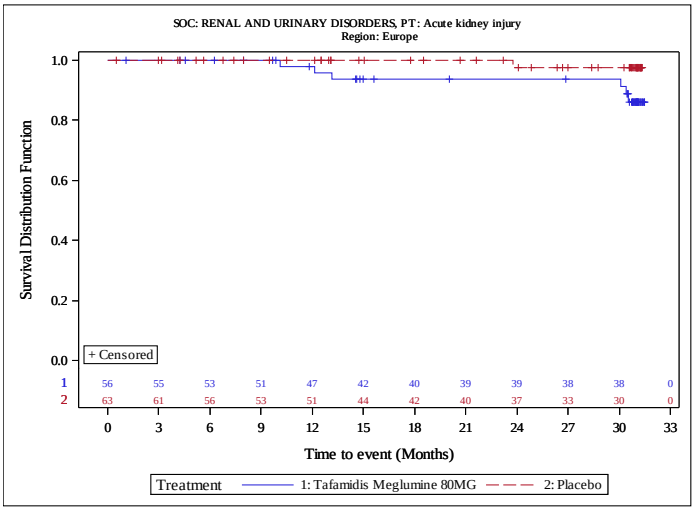

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



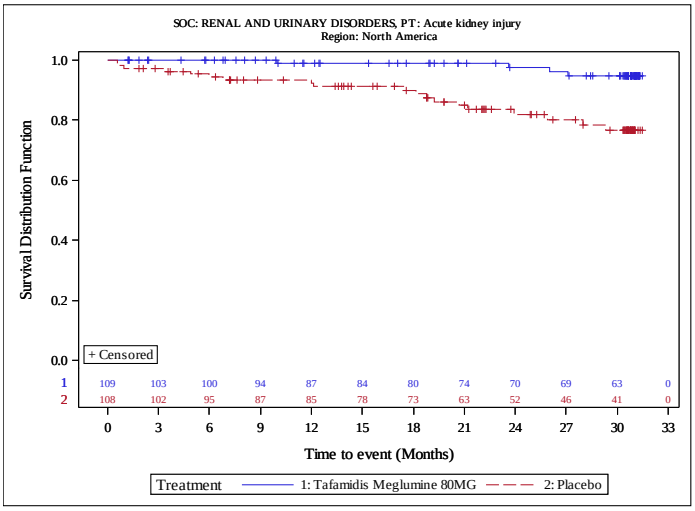

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



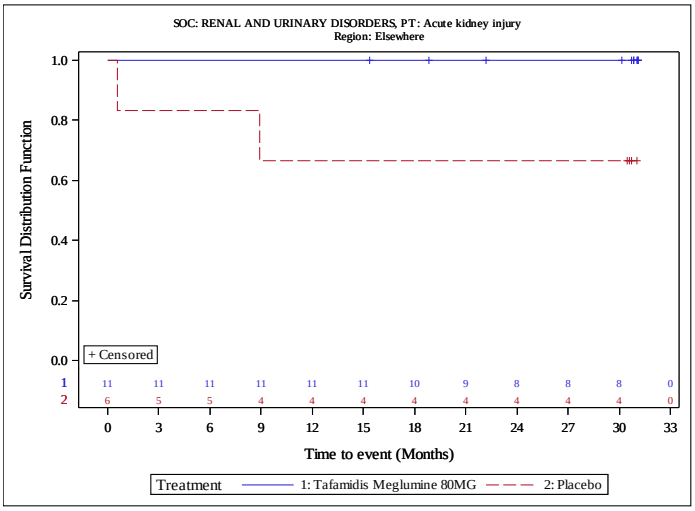

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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



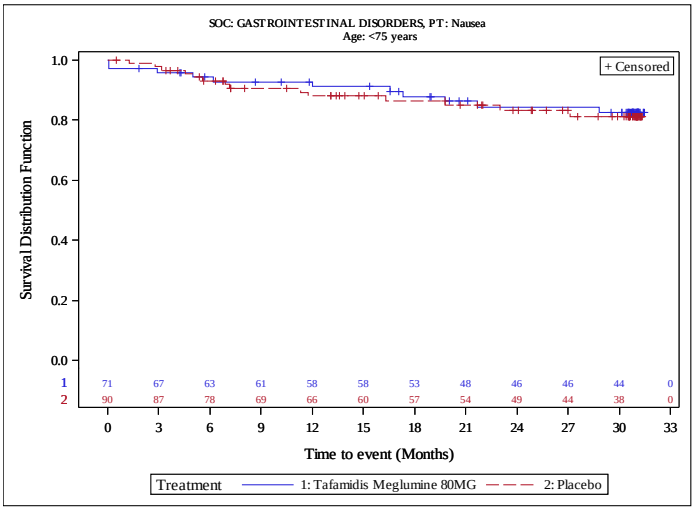

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

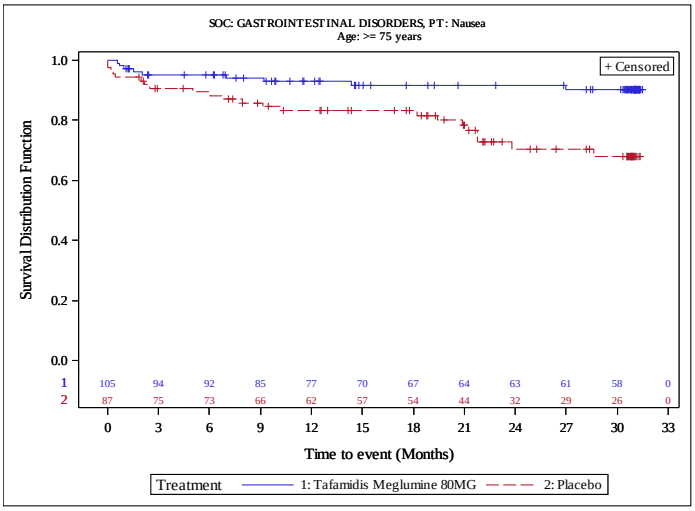
Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028 Version: Final
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028 Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final

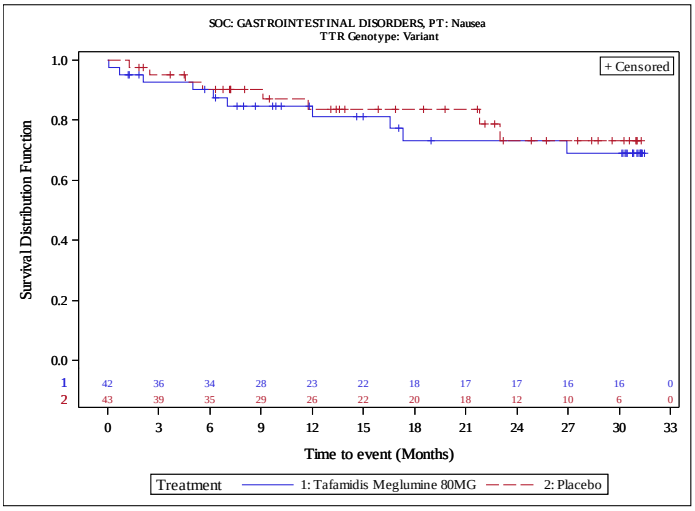



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

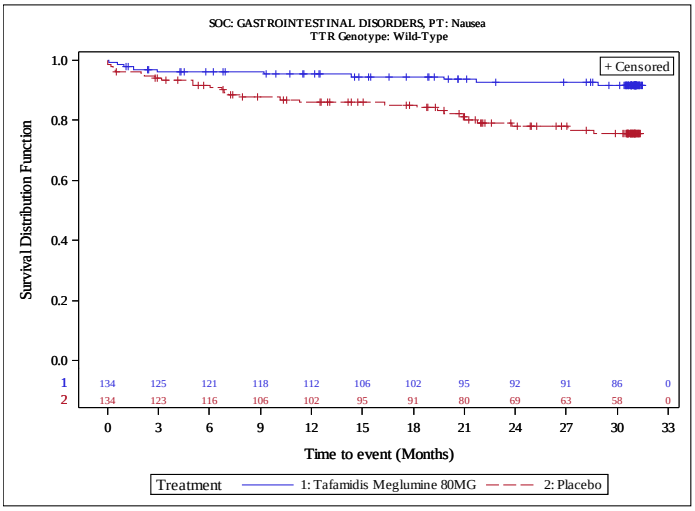
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

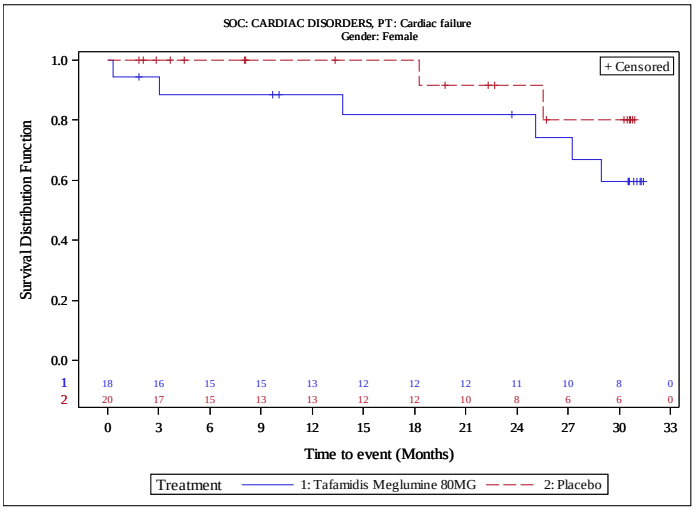
Run Date: 21JAN2020

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



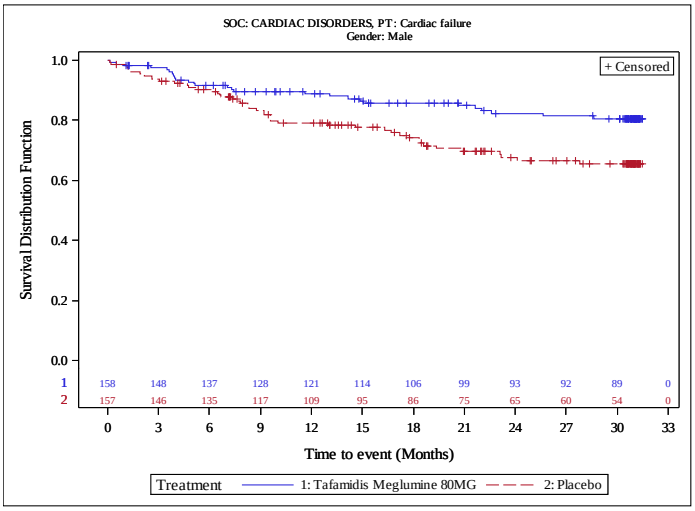

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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



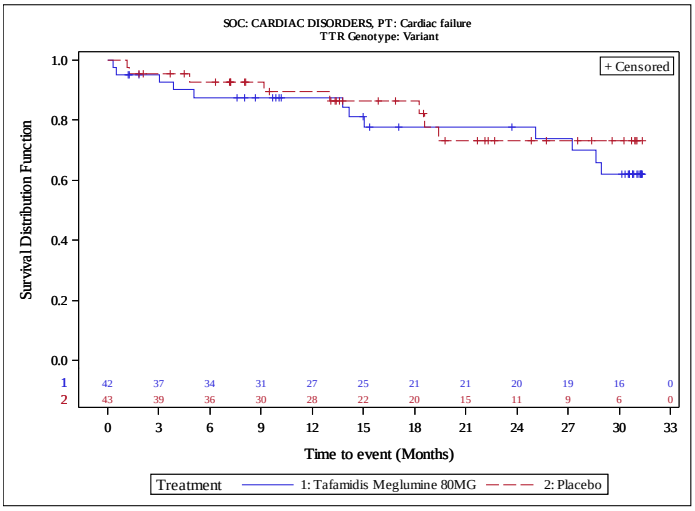

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

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




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

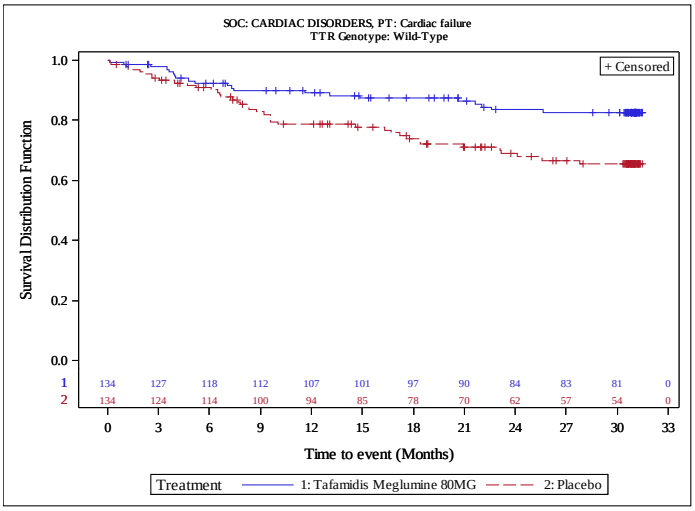
Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population
Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028
Run Date: 21JAN2020

Figure 14.P2.4.3.4
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

Version: Final



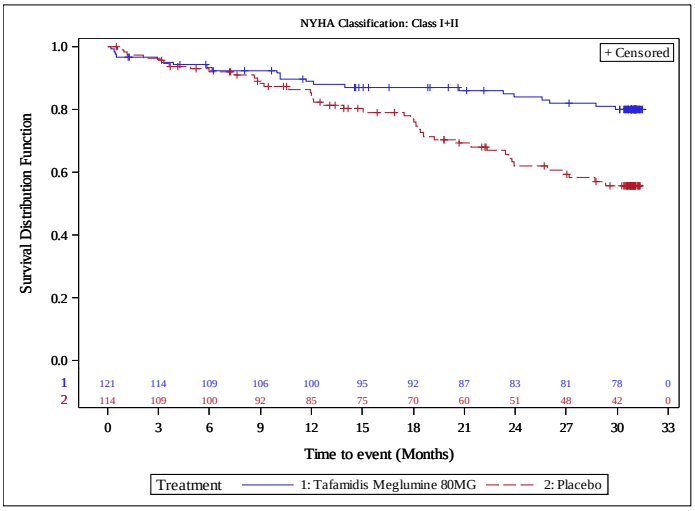

Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 21JAN2020

## Anhang 4-G36: Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse

Figure 14.P2.4.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of SMQ Acute Renal Failure
Safety Population

Version: Final

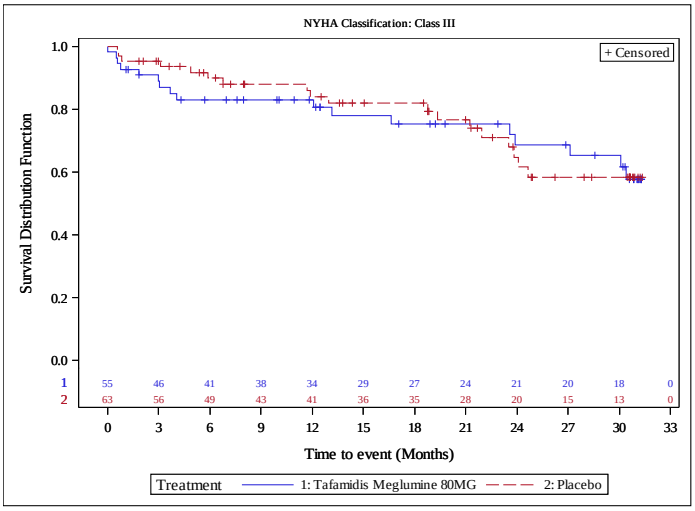



Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019

Figure 14.P2.4.2.7
Tafamidis Meglumine Protocol B3461028
Tafamidis 80mg vs. Placebo
Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of SMQ Acute Renal Failure
Safety Population

Version: Final




Protocol: Pfizer CONFIDENTIAL Study: B3461028

Run Date: 11NOV2019