

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Tafamidis (Vyndaqel®)

Datum der Veröffentlichung: 2. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte.....	15
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	15
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	16
2.4 Statistische Methoden	32
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	36
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	38
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation.....	38
3.2 Mortalität	43
3.3 Morbidität	46
3.4 Lebensqualität	50
3.5 Sicherheit.....	53
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	62
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tafamidis	62
4.2 Design und Methodik der Studie ATTR-ACT	62
4.3 Mortalität	65
4.4 Morbidität.....	66
4.5 Lebensqualität	69
4.6 Sicherheit.....	70
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	74
Referenzen	76
Anhang	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie ATTR-ACT (B3461028)	9
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ATTR-ACT	12
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie ATTR-ACT	13
Tabelle 5:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ATTR-ACT	15
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	16
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	29
Tabelle 10:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ATTR-ACT	32
Tabelle 11:	Analysepopulationen Studie ATTR-ACT	33
Tabelle 12:	Verzerrungspotential der Studie ATTR-ACT	36
Tabelle 13:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ATTR-ACT	37
Tabelle 14:	Allgemeine Angaben zur Studie ATTR-ACT	38
Tabelle 15:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ATTR-ACT	39
Tabelle 16:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ATTR-ACT	41
Tabelle 17:	Begleitinterventionen während der Studienbehandlung bei ≥ 15 % der Studienpopulation in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	42
Tabelle 18:	Angaben zu Todesfällen und Transplantationsstatus in der Studie ATTR-ACT	43
Tabelle 19:	Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population	44
Tabelle 20:	Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierungen“ in der Studie ATTR-ACT	47
Tabelle 22:	Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population	49
Tabelle 23:	KCCQ-OSS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population	50
Tabelle 25:	Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	54
Tabelle 26:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	55
Tabelle 27:	Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	59
Tabelle 28:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	60
Tabelle 29:	UE, die zum Therapieabbruch führten mit Inzidenz ≥ 5 % nach System- organklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	61
Tabelle 30:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ATTR-ACT	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT (ausschließlich Todesfälle als Ereignisse gewertet)	46
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte; ITT-Population	51
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte; ITT-Population	52
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE	78
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE	79
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE.....	80
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	81

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest (Six-Minute Walk Test)
ANCOVA	Analysis of Covariance
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-OSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures)
MWD	Mittelwertdifferenz
NYHA	New York Heart Association
PGAC	Patient Global Assessment of Change
PP	Per Protokoll
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHODD	World Health Organization Drug Dictionary

Hintergrund

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

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tafamidis in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 24. Februar 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Juni 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Tafamidis (Vyndaqel®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung eine Kapsel Vyndaqel® 61 mg (Tafamidis) einmal täglich. Dabei entspricht 61 mg Tafamidis einer Dosis von 80 mg Tafamidis-Meglumin. Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind somit auf Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar. Die Bioäquivalenz von 80 mg Tafamidis-Meglumin und 61 mg Tafamidis als freie Säure wurde von der Zulassungsbehörde akzeptiert, weshalb die Daten der Zulassungsstudie ATTR-ACT Für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zur Vereinfachung wird der Studienarm „Tafamidis-Meglumin 80 mg“ im Folgenden als Tafamidis bezeichnet.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
B3461028 ¹⁾ (ATTR-ACT)	Ja	Ja	Ja	-
B3461045	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Nein	Ergebnisse bislang nicht strukturiert berichtet; für die Extensionsstudie liegen weder ein Studienbericht noch eine detaillierte Publikation vor.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Die Studienunterlagen wurden vom pU auf Anfrage des G-BA nachgereicht; da die Studie noch läuft liegt kein Studienbericht vor.

³⁾ Der pU zieht Interimsdaten der Extensionsstudie B3461045 heran [6], um die Nachhaltigkeit des in Studie B3461028 gezeigten Effektes bei der Gesamtmortalität darzulegen.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Tafamidis wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Tafamidis [16]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ATTR-ACT (B3461028) [17,18,19]
- Zusatzanalysen zu Studie ATTR-ACT für das Nutzendossier [20]
- Publikationen zum Wirkstoff Tafamidis in der Indikation ATTR-CM [15]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tafamidis basieren auf der Zulassungsstudie B3461028 (ATTR-ACT). Die Studie und die Intervention werden in den Tabelle 2 bis Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ATTR-ACT (B3461028)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie ATTR-ACT ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multi-zentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Personen mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte stratifiziert nach TTR-Genotyp (hereditär oder Wildtyp) und Schwere der Erkrankung (NYHA-Klasse I oder NYHA-Klasse II + III) im Verhältnis 2:1:2 auf die Behandlungsarme „Tafamidis-Meglumin 80 mg“, „Tafamidis-Meglumin 20 mg“ und Placebo¹). Die Behandlungsdauer betrug 30 Monate. Das primäre Zielkriterium der Studie war eine Kombination aus Gesamtmortalität und der Häufigkeit von kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen. Zur Überprüfung bestimmter Endpunkte wurde ein unabhängiges Endpoint Adjudication Committee (EAC) eingesetzt.</p> <p>Die Studie lässt sich in folgende Phasen unterteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening von Tag -45 bis Tag -10 • Behandlungsphase (30 Monate (910 Tage)) • Nachbeobachtung zur Sicherheit (28 Tage) oder Übergang in die Extensionsstudie <p>Im Fall eines Studienabbruchs konnten auch noch nach Abbruch die Krankenakten gesichtet sowie Vitalstatus, Transplantationsstatus und der Status mechanischer Kreislaufunterstützungen bei der Hausärztin / beim Hausarzt oder aus Sterberegistern erhoben werden. Falls die Test- oder Kontaktperson nicht kontaktiert werden konnte, wurde versucht den Vitalstatus, den Transplantationsstatus und den Status mechanischer Kreislaufunterstützungen bis Monat 30 nach Baseline über nationale oder regionale Register oder Datenbanken zu erheben.</p>
Population	<p>Relevante Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 und ≤ 90 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung. • Vorerkrankung Herzinsuffizienz mit mindestens einem vorangegangenen Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz oder klinischem Nachweis einer Herzinsuffizienz (ohne Krankenhausaufenthalt) manifestiert durch Anzeichen oder Symptome einer Volumenüberlastung oder erhöhtem intrakardialen Druck, welche eine Behandlung mit einem Diuretikum zur Verbesserung erfordern. • Dokumentierte ATTR-CM gemäß den institutionellen Standards der Untersuchungsstandorte, definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hereditäre ATTR-CM definiert durch jedes der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorliegen eines mutierten TTR-Genotyps assoziiert mit einer Kardiomyopathie und mit einem Kardiomyopathie-Phänotyp. <ul style="list-style-type: none"> • TTR-Genotypisierung bei Screening, außer bei Vorlage der Dokumentation eines TTR-Genotyps. • Personen mit einer bestätigten Diagnose einer hereditären ATTR-CM mit gleichzeitiger monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) basierend auf der Feststellung von Immunglobulin-Leichtketten im Serum oder Urin sollten auf dieselbe Weise getestet werden wie im Fall von mehrdeutiger Immunhistochemie (IHC) bei Personen mit Wildtyp-ATTR-CM (siehe unten). ▪ Nachweis einer Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer enddiastolischen interventrikulären Septumwanddicke > 12 mm. ▪ Vorliegen von amyloiden Ablagerungen im Biopsie-Gewebe, wie etwa Fettaspirat, Speicheldrüse, medianes Bindegewebe der Nervenscheide oder kardial.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wildtyp-ATTR-CM definiert durch alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abwesenheit eines hereditären TTR-Genotyps. ▪ Nachweis von Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer enddiastolischen interventrikulären Septumwanddicke > 12 mm. ▪ Vorliegen von amyloiden Ablagerungen im Biopsie-Gewebe, wie etwa im Fettaspirat, Speicheldrüse, medianes Bindegewebe der Nervenscheide oder kardial. ▪ TTR-Vorläuferproteinidentifikation durch IHC, Szintigraphie oder Massenspektrometrie. <ul style="list-style-type: none"> • Im Fall eines mehrdeutigen IHC-Ergebnisses wie bei Färbungen, die auf Lambda- oder Kappa-Leichtketten hinweisen, war eine zusätzliche Testung notwendig, um die Diagnose der ATTR-CM zu bestätigen. Dieser bestätigende Test konnte mittels einer der folgenden Methoden durchgeführt werden: (a) Massenspektrometrie, (b) IHC mit Elektronenmikroskopie oder Immunelektronenmikroskopie oder Immungold-Mikroskopie, (c) Knochenszintigraphie mit Tracern. • Eine Biopsie, um das Vorliegen von Amyloid festzustellen und zur Demonstration des TTR-Vorläuferproteins, musste während des Screenings durchgeführt werden oder bei vorheriger Durchführung dokumentiert sein. • Fähigkeit die Muttersprache zu lesen und einen Fragebogen selbstständig und unabhängig auszufüllen. • Optimale Behandlung und klinische Stabilität der Herzinsuffizienz-Symptome ohne kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalt innerhalb von 2 Wochen vor Baseline (beurteilt durch Studienleitung). • NT-proBNP-Konzentration ≥ 600 pg/ml bei Screening. • Fähigkeit zum Zeitpunkt des Screenings mehr als 100 m im 6MWT zu absolvieren. <p>Relevante Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome, die beim Screening oder der Baseline-Untersuchung auf NYHA-Klasse IV hinwiesen. • Echokardiogrammbeurteilung beim Screening, die von der zentralen, auswertenden Person für die Messung der Wanddicke als nicht interpretierbar erachtet wurde. • Einnahme von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAID) welche laut Protokoll 30 Tage vor Baseline nicht erlaubt waren. • $mBMI^{(1)}$ unter 600. • Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 5 Jahre, welcher der Meinung des Prüfpersonals nach die Einhaltung des Studienablaufs oder der Nachuntersuchungen beeinträchtigt hätte. • Gegenwärtige Einnahme oder Einnahme von Tafamidis in der Vergangenheit. • Personen, die eine Behandlung mit Kalziumkanalblockern oder Digitalis benötigen. • Bestehende primäre (Leichtketten-)Amyloidose. • Erhaltene Herz- oder Lebertransplantation oder implantierte mechanische Kreislaufunterstützung. • Bekannte oder vermutete Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C, HIV oder positive Serologie für Hepatitis B (HBsAg), Hepatitis C (Anti-HCV) oder HIV. • Personen mit Nierenversagen, welche eine Dialyse benötigen und/oder eine $eGFR < 25$ ml/min/1,73 m² aufweisen. • Abnormitäten beim Leberfunktionstest (Alanin- und/oder Aspartat-Aminotransferase) größer als zweimal die obere Grenze des Normalbereichs, für die eine reduzierte Leberfunktion oder eine aktive Lebererkrankung als Ursache gesehen wurde. • Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn oder während der Studienteilnahme, welche das Studienmedikament inkludierten (Phase I–IV). Diese Zeitspanne gilt auch für Diflunisal, Tauroursodeoxycholat und Doxycyclin.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> Bestehende, anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder fehlgeschlagene ventrikuläre Fibrillierung oder vorherige Dysfunktion von Atrioventrikular- oder Sinuatrialknoten, für die ein Herzschrittmacher indiziert ist aber nicht eingesetzt wurde. Bestehende Herzinsuffizienz, welche der Meinung des Prüfpersonals nach auf Basis ischämischer Herzerkrankung oder nicht korrigierter Herzklappenerkrankung entstanden ist und nicht primär durch ATTR-CM.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Screening: n = 548 Randomisiert: n = 441 80 mg Tafamidis-Meglumin: n = 176 20 mg Tafamidis-Meglumin: n = 88²⁾ Placebo: n = 177</p> <p>Da Tafamidis mit einer Dosierung von 20 mg nicht von der Zulassung umfasst ist, werden im Folgenden nur die Studienarme Tafamidis 80 mg und Placebo berücksichtigt.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Kanada (1), Tschechien (3), Frankreich (2), Deutschland (2), Italien (3), Japan (3), Niederlande (1), Spanien (2), Schweden (2), Vereinigtes Königreich (2), USA (25).</p> <p>Erste Visite erste/r Patient/in: 09.12.2013 Letzte Visite letzte/r Patient/in: 07.02.2018 Studienbericht Version 1: 31.07.2018 Studienbericht, finale Version: 28.08.2018 (keine relevanten Änderungen) Erratum zum finalen Studienbericht vom 17.05.2019: Nachmeldung einiger UE und Informationen zu Begleitmedikationen aufgrund einer fehlerhaften Datenquelle.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen.</p> <p>Sekundäre Hauptendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Gehstrecke im 6MWT zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline Veränderung im KCCQ-OSS zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtmortalität Kardiovaskuläre Mortalität Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen TTR-Stabilisierung zu Monat 1 <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und der Anzahl kardiovaskulär bedingter Tage in Hospitalisierung Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingter Mortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen Häufigkeit von Hospitalisierungen jeglicher Ursache Anzahl der Tage in kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung Anzahl der Tage in Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache TTR-Stabilisation zu allen weiteren Zeitpunkten TTR-Konzentration³⁾ Veränderung im 6MWT zu allen weiteren Zeitpunkten Veränderung im KCCQ-OSS zu allen weiteren Zeitpunkten Veränderung in den Domänen des KCCQ³⁾ Veränderung im EQ-5D³⁾ Globale Einschätzung der Veränderung durch den Patienten (PGAC)³⁾ NYHA-Klassifikation³⁾

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im mBMI²⁾³⁾ • Veränderung der NT-proBNP-Konzentration³⁾ • TTR-Oligomer-Konzentration³⁾ • Echokardiographische Parameter • Sicherheit
Subgruppenanalysen	<p>A priori geplant Folgende Subgruppen waren im SAP präspezifiziert⁴⁾ (Stratifizierungsvariablen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTR-Genotyp (hereditär vs. Wildtyp) • NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III) <p>Für das Dossier zusätzlich ausgewertete Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Region (Nordamerika [Kanada, USA] vs. Europa [Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich] vs. Rest der Welt [Brasilien, Japan])

¹⁾ mBMI entspricht dem BMI multipliziert mit der Serum-Albumin-Konzentration (g/l).

²⁾ Tafamidis-Meglumin mit einer Dosierung von 20 mg ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von der Zulassung umfasst. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich die Studienarme „Tafamidis-Meglumin 80 mg“ und Placebo relevant. Zur Vereinfachung wird der Studienarm „Tafamidis-Meglumin 80 mg“ im Folgenden als Tafamidis bezeichnet.

³⁾ Untersucht wurde jeweils die Veränderung zu jeglichem Zeitpunkt.

⁴⁾ Diese Subgruppen werden im SAP bei der Analyse des primären Endpunktes sowie einigen weiteren statistischen Analysemethoden genannt. Unklar ist, ob die Subgruppenanalysen regelhaft für alle Endpunkte geplant waren.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogen; IHC: Immunhistochemie; KCCQ(-OSS): Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (- Overall Summary Score); mBMI: modifizierter BMI; NSAID: Nichtsteroidale Antirheumatika; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PGAC: Patient Global Assessment of Change; SAP: Statistischer Analyseplan; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Im Studienprotokoll der Studie ATTR-ACT werden 3 Amendments beschrieben. Alle Protokolländerungen traten nach Einschluss der ersten Person in die Studie (9. Dezember 2013) in Kraft. Wie viele Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren ist nicht bekannt. Die relevanten Änderungen finden sich nachfolgend in Tabelle 3.

Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ATTR-ACT

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 1 (16.04.2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Streichung des zweiten 6MWT während des Screenings, um die Belastung der Visite zu reduzieren. • Klarstellung der Einschlusskriterien für die Extensionsstudie, sodass die Teilnahme in der vorliegenden Studie mindestens 896 Tage betrug. • Durchführung weiterer diagnostischer Evaluationen mittels IHC und Szintigraphie zur Bestärkung der Diagnose TTR-CM. • Aufnahme von Untersuchungen zur Bestätigung einer TTR-Kardiomyopathie bei TTR-Genotyp-positiven Personen mit erhöhtem Kappa- und Lambda-Lichtketten-Wert. • Aufnahme von Tauroursodeoxycholat und Doxycyclin auf die Liste der nicht erlaubten Begleitmedikationen sowie deren Absetzung 30 Tage vor Baseline-Visite. • Bestimmung, dass Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) 30 Tage vor Baseline-Visite abgesetzt werden müssen. • Veränderter Wortlaut für "vorherigen Myokardinfarkt", um Personen auszuschließen, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals nicht an einer durch TTR-Kardiomyopathie verursachten Herzinsuffizienz leiden.

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass sich alle Folgebesuche auf das Datum der Baseline-Visite beziehen müssen und dass die voraussichtliche Studiendauer 910 Tage beträgt. • Klarstellung des Begriffs "Zensierung" von Personen für die kombinierten Endpunkte der Studie im statistischen Teil.
Amendment 2 (26.02.2015)	Probanden, die sich einer Operation zur Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems unterziehen, werden in der Analyse gleichermaßen behandelt wie Probanden, die eine Herztransplantation erhalten.
Amendment 3 (24.05.2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass Probanden, die nicht an der Extentionsstudie teilnehmen, bis 28 Kalendertage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zur Erfassung von UE nachverfolgt werden. Probanden, die an der Extentionsstudie teilnehmen, werden weiterhin auf UE innerhalb der Extentionsstudie überwacht. • Zur besseren Beschreibung der geplanten Analysen des KCCQ in Bezug auf die Symptome der Patientinnen und Patienten, wurde die Subdomäne „Symptome“ aufgespalten in „Symptomfrequenz“ und „Symptomlast“. • Aufnahme einer Regelung zur Einstellung der Aufnahme von Probanden mit Wildtyp-Genotyp, um die Zahl der Probanden mit hereditärem Genotyp zu erhöhen (Implementiert im administrativen Protokoll-Änderungsbrief vom 30.06.2015). Rationale für diese Änderung war, dass gemäß Studienprotokoll anteilig mindestens 30 % Personen eines jeden Genotyps in die Studie eingeschlossen werden sollten. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden wesentlich mehr Testpersonen mit Wildtyp-Genotyp eingeschlossen. • Klarstellung, dass Ereignisse, die zu einer Organtransplantation oder einem mechanischen Herzunterstützungssystem führen, als "medizinisch wichtig" betrachtet und daher als SUE gemeldet werden sollten. • Überarbeitete Definition der Baseline-Gruppen für die funktionale NYHA-Klassifikation für die Wirksamkeitsanalysen. Probanden mit NYHA-Klasse I + II werden zusammen gruppiert, um sie mit NYHA-Klasse III zu vergleichen. Zuvor sollten NYHA-Klassen II + III zusammen gruppiert werden. Dies wird damit begründet, dass nur sehr wenige Personen mit NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen wurden (9,1 bzw. 7,3 % im Arm Tafamidis 80 mg bzw. im Placebo-Arm).

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; IHC: Immunhistochemie; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie ATTR-ACT

Tafamidis	Placebo
80 mg Tafamidis-Meglumin einmal täglich (QD) zur oralen Einnahme zusätzlich zum Behandlungsstandard bestehend aus 4 Softgel-Kapseln mit jeweils 20 mg Tafamidis	Placebo einmal täglich (QD) zur oralen Einnahme zusätzlich zum Behandlungsstandard bestehend aus 4 Softgel-Kapseln mit Placebo
<p>Die Einnahme soll jeden Tag morgens zu einer konstanten Uhrzeit mit einem Glas Wasser und ohne die Kapseln zu verkauen oder anderweitig zu manipulieren erfolgen.</p> <p>Sofern Nebenwirkungen auftraten, die mit Tafamidis assoziiert sein könnten und die Adhärenz beeinflussen könnten, bestand die Möglichkeit einer verblindeten Dosisreduktion auf 40 mg Tafamidis-Meglumin in der 80-mg-Behandlungsgruppe. Bei bestehender schlechter Tolerabilität konnte die Studienmedikation abgebrochen und die Studie beendet werden.</p> <p>Personen, die sich während der Studie einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation unterzogen sowie denen eine mechanische Kreislaufunterstützung implantiert wurde, mussten die Einnahme der Studienmedikation einstellen und ihre Studienteilnahme vor dem Eingriff abbrechen.</p>	

Tafamidis	Placebo
<p>Arzneimittel, die als Standardtherapie gelten, sollten mindestens 4 Wochen vor Baseline stabil gehalten und im CRF dokumentiert werden. Davon ausgenommen sind Diuretika, deren Dosierung auch 4 Wochen vor Baseline verändert werden kann.</p> <p>Begleitmedikation Arzneimittel, die innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eingenommen wurden, werden als vorangegangene Medikation dokumentiert. Nach der ersten Dosis der Studienmedikation eingenommene Arzneimittel werden als Begleitmedikation dokumentiert, definiert als laufende oder neu zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline (Tag 1) bis zur finalen Studienvisite initiierte Arzneimittel. Sie umfassen jegliche verschreibungspflichtige und freiverkäufliche Medikamente sowie Vitamine und pflanzliche Arzneimittel.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID), ausgenommen sind: Acetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen, Nimesulid, Piroxicam und Sulindac. Andere NSAR bedürfen der Zustimmung des Sponsors oder der medizinischen Überwachung. (Absetzen von Diflunisal mindestens 30 Tage vor Baseline (Visite 1)) • Jeglicher neuartige Therapieansatz • Diflunisal oder jegliche weiteren Prüfpräparate • Tauroursodeoxycholat und Doxycyclin • Digitalis- und Kalziumkanalblocker (z. B. Verapamil, Diltiazem); Beendigung der Einnahme mindestens 30 Tage vor Baseline <p>Erlaubte Begleitmedikation Supplemente und Medikationen sind erlaubt, ausgenommen aller explizit nicht erlaubten Begleitmedikationen.</p>	

Abkürzungen: CRF: Case Report Form.

2.3 Endpunkte

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt.

2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 5: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ATTR-ACT

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Mortalität	Mortalität	Ja	Ja
Mortalität und Hospitalisierungen ¹⁾²⁾	Morbidität	Ja	Ja
Hospitalisierungen		Ja	Ja
Gehstrecke (6MWT)		Ja	Ja
TTR-Stabilisierung		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
PGAC ³⁾		Ja	Ja
NYHA-Klassifikation		Ja	Ja
KCCQ	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁴⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie ATTR-ACT.

²⁾ Die Analyse dieses kombinierten Endpunktes erfolgt mittels verschiedenster Operationalisierungen, wie z. B. Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen, Gesamtmortalität und Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen sowie kardiovaskulär bedingte Mortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen.

³⁾ Der Endpunkt wird vom pU mit Patient Global Assessment (PGA) bezeichnet. Die Abfrage entspricht jedoch einer Veränderungsmessung und wird fortan mit Patient Global Assessment of Change (PGAC) bezeichnet.

⁴⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New-York-Heart-Association; PGAC: Patient Global Assessment of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TTR: Transthyretin.

Mit dem Dossier zu Tafamidis legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

TTR-Stabilisierung

Der pU stellt den Endpunkt „TTR-Stabilisierung“ im Nutzendossier supportiv in der Endpunktkategorie Morbidität dar. Die Konzentration an Transthyretin (TTR) im Blut wird ausschließlich mittels labordiagnostischer Verfahren bestimmt und basiert auf Blutproben, die zu Baseline sowie zu den Monaten 1, 6, 12, 18, 24 und 30 oder bei vorzeitigem Studienabbruch entnommen wurden. Eine

Validierung des Wertes als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt ebenfalls nicht vor. Aus diesem Grund wird der Endpunkt „TTR-Stabilisierung“ als nicht patientenrelevant bewertet und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 5) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 9.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtmortalität
Operationalisierung	<p>Die <u>Gesamtmortalität</u> ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Die <u>kardiovaskuläre Mortalität</u> wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei wurden folgende Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse angesehen: Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Gründe, die nicht zu den gelisteten Ereignissen zählen, aber dennoch eine spezifische Ursache haben (z. B. Lungenembolie, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, periphere Embolie, Venenthrombose oder andere vaskuläre Gründe oder Komplikationen). Die spezifischen Kriterien für die einzelnen Ereignisse sind im EAC-Charter definiert. Ob ein Ereignis kardiovaskulär bedingt war, wurde von dem unabhängigen EAC beurteilt. Waren bei einem Ereignis ungenügende Information verfügbar, wurde dieses Ereignis auf „unbestimmt“ gesetzt. Diese Ereignisse gingen ebenfalls als kardiovaskulär bedingte Ereignisse in die Analyse ein.</p> <p>Für die primäre Analyse dieses Endpunkts wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. Für die Sensitivitätsanalyse wurden laut Studienunterlagen Personen zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufgrund dieser Ereignisse zensiert. Personen, die aus anderen Gründen aus der Nachbeobachtung ausschieden (Lost to Follow-up), wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten. Des Weiteren wurden Personen zensiert, wenn sie zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten.</p> <p>Um die Nachverfolgung des Vitalstatus / von Transplantationen / von mechanischer Kreislaufunterstützung bei der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt oder in Sterberegistern zu ermöglichen, füllten die Studienteilnehmenden ein Formular zur Freigabe medizinischer Informationen (Release of Medical Information Form) aus. Sofern die entsprechende Person oder eine alternativ benannte Kontaktperson (d. h. die im Formular zur Freigabe medizinischer Informationen angegebene Person) nicht erreicht werden konnte, wurde versucht Vitalstatus / Transplantationsstatus / Informationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung über entsprechende nationale oder regionale Register oder andere relevante Datenbanken bis Monat 30 nach Baseline zu ermitteln.</p> <p>Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar ist jedoch, wie Personen in den Analysen gewertet wurden, die nach Studienabbruch eine Herztransplantation oder eine kombinierte Herz-Lebertransplantation oder eine Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung erhielten.</p> <p>Validität Laut primärer Analyse dieses Endpunkts gemäß Studienunterlagen wurde der Studienabbruch aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. Für die Sensitivitätsanalyse laut Studienunterlagen wurden Personen zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufgrund dieser Ereignisse zensiert. Für die Nutzenbewertung wird primär die Analyse herangezogen, für die Personen, die aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung aus der Studie ausschieden, zensiert werden, da nicht plausibel erscheint sie mit einem Todesfall gleichzusetzen.</p> <p>Es existieren insgesamt 5 Versionen der EAC-Charter (Inkrafttreten der Versionen zwischen 25.11.2013 und 27.09.2016), in denen definiert ist, welche Ereignisse als kardiovaskulär bedingte Todesfälle angesehen werden. In den verschiedenen Versionen wurden teilweise andere Ereignisse als kardiovaskulär angesehen, teilweise änderte sich die Definition der einzelnen Ereignisse. Der Einfluss dieser Änderungen auf die Anzahl an kardiovaskulär bedingten Todesfällen kann nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Für die kardiovaskuläre Mortalität wurden keine Analysen identifiziert, für die Studienabbrüche aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung nicht wie das Ereignis „Tod“ gewertet wurden. Auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtmortalität ist allerdings darauf zu schließen, dass nur wenige Ereignisse auf diese Studienabbrüche zurückzuführen sind. Für die Gesamtmortalität sind dies 8 von 54 Ereignissen (14,8 %) im Tafamidis-Arm und 4 von 76 Ereignissen (5,3 %) im Placebo-Arm. Für die kardiovaskuläre Mortalität ist der Anteil nicht nachvollziehbar, da diese Daten nicht identifiziert werden konnten. Des Weiteren war die Mehrzahl der gesamten Todesfälle (inkl. der Studienabbrüche aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung) kardiovaskulär bedingt (Tafamidis-Arm: 45 von 54 (83,3 %); Placebo-Arm: 63 von 76 (82,9 %)). Der prozentuale Anteil zwischen beiden Behandlungsarmen war vergleichbar. Da die Gesamtmortalität die Mortalität unabhängig von der Todesursache abbildet und somit umfassender ist als die kardiovaskulär bedingte Mortalität, wird die Gesamtmortalität für die Nutzenbewertung primär herangezogen.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EAC: Endpoint Adjudication Committee; ITT: Intention-to-Treat.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung
Operationalisierung	<p>Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung stellt den primären Endpunkt der Studie dar. Die Operationalisierung der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts kann den Operationalisierungen der jeweiligen Endpunkte entnommen werden.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt wurde hierarchisch mittels Finkelstein-Schoenfeld-Test analysiert. Dieser Test basiert auf dem Prinzip, dass jede Person des Tafamidis-Arms mit jeder Person des Placebo-Arms innerhalb jedes Stratums (NYHA-Klassifikation, TTR-Genotyp) paarweise verglichen wird. Die Methode erkennt dabei die höhere Wichtigkeit des Endpunktes Mortalität, da der Vergleich hierarchisch erfolgt. Es wird zunächst verglichen, ob beide Personen bei Studienende noch leben. Sofern nur noch eine der beiden Personen lebt, hat diese den Vergleich gewonnen. Sofern beide Personen verstorben sind, hat diejenige Person mit der längeren Überlebenszeit den Vergleich gewonnen. Sofern beide Personen bei Studienende noch leben, wird die Anzahl an kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen verglichen. Diejenige Person mit der geringeren Anzahl an kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen gewinnt den Vergleich. Sofern eine Person für die Gesamtmortalität zensiert wird, bevor die andere Person verstorben ist, wird die Anzahl an kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen zum letzten Zeitpunkt verglichen, zu dem sich beide Personen noch in der Nachbeobachtung befanden.</p> <p>Für die primäre Analyse dieses Endpunkts gemäß Studienunterlagen wurde der Studienabbruch aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. Für die Sensitivitätsanalyse laut Studienunterlagen wurden Personen zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufgrund dieser Ereignisse zensiert.</p> <p>Des Weiteren wurden einige explorative Analysen durchgeführt. Für eine dieser Analysen werden ausschließlich solche Hospitalisierungen als kardiovaskulär bedingt angesehen, die vom EAC eindeutig als kardiovaskulär bedingt bestimmt wurden („unbestimmte“ Hospitalisierungen werden somit bei dieser Analyse nicht berücksichtigt). Darüber hinaus wurden verschiedene weitere Kombinationen von Endpunkten explorativ untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität und Häufigkeit aller Hospitalisierungen • Gesamtmortalität und Tage kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen • Kardiovaskulär bedingte Mortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen <p>Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Der primäre Endpunkt der Studie stellt eine hierarchische Kombination aus den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung dar. Es handelt sich somit um einen kombinierten Endpunkt mit Einzelkomponenten aus den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtmortalität) und Morbidität (kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung). Für beide Einzelkomponenten des Endpunkts liegen separate Ergebnisse vor. Die Einzelkomponenten werden dem zusammengesetzten Endpunkt vorgezogen, da die Interpretation der Einzelergebnisse plausibler erscheint und durch die Analyse des kombinierten Endpunkts keine für die Nutzenbewertung über die Analyse der Einzelkomponenten hinausreichenden Erkenntnisse gewonnen werden. Ein Maß zur Quantifizierung des Effektes der Analyse des kombinierten Endpunkts liegt nicht vor.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Allein auf Basis des p-Werts des Finkelstein-Schoenfeld-Tests lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Patientenrelevanz Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt mit patientenrelevanten Einzelkomponenten aus den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtmortalität) und Morbidität (kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung). Aufgrund der beschriebenen Limitationen des kombinierten Endpunkts vor dem Hintergrund der Zielstellung der Nutzenbewertung und dem Vorhandensein der Ergebnisse der Einzelkomponenten, werden die patientenrelevanten Einzelkomponenten für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf die Darstellung der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung wird verzichtet.</p>
Endpunkt	Hospitalisierungen
Operationalisierung	<p>Hospitalisierungen waren definiert als jegliche nicht-elektive Aufnahme in eine Akutklinik zur medizinischen Behandlung, die zu einem stationären Aufenthalt von mindestens 24 Stunden oder über Nacht führten. Die Anzahl der Hospitalisierungen sowie die Ursache wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studienvisite erhoben.</p> <p>Aufnahmen in folgende Bereiche wurde nicht als Hospitalisierung gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rehabilitationseinrichtungen • Hospiz • Entlastungspflege (z. B. Entlastung der pflegenden Person) • Einrichtungen der qualifizierten Pflege • Pflegeheime • Routineeinweisungen in die Notaufnahme (weniger als 24 Stunden) • Ambulante Operationen <p>Eine <u>kardiovaskuläre Hospitalisierung</u> ist definiert als eine Hospitalisierung mit einer Entlassungsdiagnose, die den Krankenhausaufenthalt auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückführt. Dabei wurden folgende Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse angesehen: Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken sowie andere kardiovaskuläre Gründe, die nicht zu den gelisteten Ereignissen zählen, aber dennoch eine spezifische Ursache haben (z. B. Lungenembolie, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, periphere Embolie, Venenthrombose oder andere vaskuläre Gründe oder Komplikationen). Die spezifischen Kriterien für die einzelnen Ereignisse sind in einer EAC-Charter definiert.</p> <p>Die Hospitalisierungen wurde von einem unabhängigen EAC untersucht. Jede einzelne Hospitalisierung bzw. die kumulierten Tage einer einzelnen Hospitalisierung wurden nur einem einzigen Ereignis zugeordnet und waren somit entweder kardiovaskulär bedingt oder nicht kardiovaskulär bedingt. Falls keine ausreichenden Informationen vorlagen, um eine Zuordnung der Hospitalisierung vornehmen zu können, wurde sie als „unbestimmt“ klassifiziert. Im Rahmen des Bewertungsverfahrens werden Fälle, bei denen zumindest einige Informationen auf eine zugrundeliegende kardiovaskuläre Ursache hinweisen, einschließlich nicht eindeutiger Fälle, als "kardiovaskulär bedingt" eingestuft.</p> <p>Zu den kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen wurden neben Hospitalisierungen mit kardiovaskulärer Ursache auch alle Hospitalisierungen gezählt, deren kardiovaskuläre Ursache nicht abschließend bestätigt werden konnte („unbestimmt“).</p> <p>Auswertung In Modul 4 gibt der pU an, die Häufigkeit der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen anhand der Personen mit mindestens einer Hospitalisierung, der durchschnittlichen Hospitalisierung pro Person sowie der jährlichen durchschnittlichen Hospitalisierungen pro Person während der 30-monatigen Behandlungsphase zu untersuchen. Häufigkeit war definiert als die Anzahl der Ereignisse während der Studienperiode und wurde als jährliche Rate angegeben. Die jährliche Rate errechnete sich aus der Anzahl der Hospitalisierungen pro Person dividiert durch die Patientenjahre unter Beobachtung.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Darüber hinaus wurde die Anzahl der hospitalisierten Tage (jegliche Ursache und kardiovaskulär bedingt) untersucht. Zusätzlich erfolgten für die kardiovaskulären Hospitalisierungen Sensitivitätsanalysen, wobei zum einen als „unbestimmt“ klassifizierte Ereignisse aus der Analyse ausgeschlossen und zum anderen fehlende Daten mittels Multipler Imputation ersetzt wurden.</p> <p>Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nicht vollständig nachvollziehbar. Neben den jährlichen Raten präsentiert der Hersteller eine adjustierte Rate. Aus den Studienunterlagen und den Ausführungen in Modul 4 geht nicht eindeutig hervor, ob sich die Raten auf alle Personen eines Studienarms beziehen oder lediglich Personen mit mindestens einer Hospitalisierung im Studienverlauf. Der Bezug auf alle, sich im Studienarm befindlichen Personen wird jedoch angenommen.</p> <p>Validität Hospitalisierungen wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studienvsiste erhoben. Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Eine Stratifikation der Randomisierung nach Ländern oder Zentren war nicht vorgesehen. Zudem finden sich keine Informationen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Validität des Endpunktes kann somit abschließend nicht beurteilt werden. Ein unabhängiges EAC prüft auf Basis der Entlassungsdiagnosen, ob der Krankenhausaufenthalt auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückzuführen ist. Bei unzureichender Informationslage wird die Ursache als „unbestimmt“ klassifiziert. Dieses Vorgehen erscheint plausibel. Die Kriterien sind in einer EAC-Charter festgeschrieben. Es existieren insgesamt 5 Versionen der EAC-Charter (Inkrafttreten der Versionen zwischen 25.11.2013 und 27.09.2016), in denen definiert ist, welche Ereignisse als kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen angesehen werden. In den verschiedenen Versionen wurden teilweise andere Ereignisse als kardiovaskulär angesehen, teilweise änderte sich die Definition der einzelnen Ereignisse. Der Einfluss dieser Änderungen auf die Anzahl an kardiovaskulär bedingten Todesfällen kann nicht abschließend beurteilt werden. Für die Nutzenbewertung sind primär die Hospitalisierungen jeglicher Ursache relevant. Aufgrund des hohen Alters der Patientenpopulation von ca. 75 Jahren im Mittel ist von vielen Hospitalisierungen auszugehen, die nicht in Verbindung mit der Morbidität der vorliegenden Indikation ATTR-CM in Zusammenhang stehen. Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen werden aus diesem Grund zusätzlich dargestellt. Der pU stellt die Anzahl der hospitalisierten Tage mit kardiovaskulärer Ursache in Modul 4 lediglich deskriptiv dar, um die Konsistenz der Ergebnisse zu zeigen. Die Anzahl der hospitalisierten Tage, sowohl gesamt als auch kardiovaskulär bedingt, wird für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der starken Abhängigkeit von den Gegebenheiten der länderspezifischen Versorgungssysteme und -strukturen nicht berücksichtigt.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Gehstrecke (6-Minuten Gehstest)
Operationalisierung	<p>Leistungsfähigkeit wurde mithilfe des 6MWT erfasst. Die Durchführung erfolgte nach den Vorgaben der American Thoracic Society (ATS) [13]. So sollte der Gehstest im Innenbereich entlang eines langen, flachen, geraden und abgeschlossenen Korridors auf einer harten Oberfläche erfolgen, die nur selten benutzt wird. Der Parcours sollte 30 Meter (100 Fuß) lang sein. Wegmarkierungen sollten alle 3 Meter gesetzt werden, mit einer deutlichen Kennzeichnung der Startmarkierung mittels farbigem Tape. Von einem Laufband wurde explizit abgeraten. Ein Training und die Durchführung unter externer Aufsicht war vorgesehen, bevor das Studienpersonal den Test selbstständig durchführte.</p> <p>Personen, die nicht in der Lage waren eine Distanz von 100 Metern zu erreichen, wurden als Screening-Fehler gewertet und nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Gemäß Studienprotokoll war eine Auswertung der mittleren Veränderung der Gehstrecke von Baseline bis Monat 30 geplant.</p> <p>Zusätzlich erfolgte post hoc für das Nutzendossier eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Verbesserung um 36 m und 45 m. Eine Zensierung erfolgte bei der letzten verfügbaren Messung.</p> <p>Auswertungspopulation</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Ob die Durchführung des Tests zu einer einheitlichen Tageszeit erfolgte, wie gemäß Vorgaben der ATS zur Reduktion der Variabilität gefordert, ist unklar.</p> <p>Validität</p> <p>Der 6MWT wurde entwickelt zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten bzw. körperlichen Fitness [13]. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren, das zu Diagnostik und Verlaufskontrolle bei einer Vielzahl von Indikationen zum Einsatz kommt. Bei Erfassung und Erhebung des Endpunktes sind mehrere potentielle Einflussfaktoren bzw. Quellen für Variation der Testergebnisse des 6MWT zu berücksichtigen. Hierzu zählen zum einen Patientencharakteristika (Alter, Körpergröße und -gewicht, Geschlecht) als auch äußere Faktoren wie Motivation, Schulung des Studienpersonals, standardisierte Formulierung der Ermutigungen nach bestimmten Zeiteinheiten, Messung durch die gleiche Person, ein bis zwei Testläufe. Laut Studienprotokoll wurden diese Maßnahmen mehrheitlich umgesetzt. Ein Testlauf für die Studienteilnehmenden, um möglichen Trainingseffekten zu begegnen, war allerdings nicht vorgesehen. Der Baseline-Visite ging jedoch eine Screening-Visite voraus, bei der der 6MWT ebenfalls durchgeführt wurde.</p> <p>Spezifische Untersuchungen in der Indikation ATTR-CM konnten nicht identifiziert werden. Allerdings existieren viele Untersuchungen an Personen mit Herzinsuffizienz. Eine bestehende Herzinsuffizienz ist ein wesentliches Einschlusskriterium der vorliegenden Studie.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Der pU wertet den Endpunkt post hoc mittels Time-to-Event-Analysen aus, wobei als Schwellen für eine klinisch relevante Veränderung 36 m und 45 m verwendet wurden. Sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen wurden untersucht. Eine zusätzliche, im Studienprotokoll jedoch prädefinierte Analyse, basiert auf der mittleren Veränderung der Gehstrecke zu Monat 30.</p> <p>Bei der unteren Relevanzschwelle bezieht sich der pU auf eine Kohortenstudie, in der die MID von 36 m mittels verteilungsbasiertem Verfahren von 1 SEM (Standard Error of Measurement) bei Personen mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz bestimmt wurde [25]. Der alleinige Bezug auf ein verteilungsbasiertes Verfahren zur Bestimmung der MID ist kritisch zu sehen, da sich der so ermittelte Wert ausschließlich auf die Varianz einer stabilen Patientenkohorte bezieht. Ein Veränderungswert, der sich jenseits der natürlichen Variation der Testergebnisse befindet, stellt nicht zwangsweise eine (minimale) klinisch relevante Veränderung für die betroffene Person dar.</p> <p>Zur Begründung der höher gelegenen Relevanzschwelle von 45 m zieht der pU eine systematische Übersichtsarbeit heran, in der ebenfalls Personen mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht wurden [23]. Dabei kamen mit Standardabweichungen, ROC-Kurven und Effektgrößen verschiedene Methoden zur Bestimmung einer MID zum Einsatz. Hochwertige, ankerbasierte Methoden, die zur Herleitung einer minimalen klinisch relevanten Veränderung eine Veränderung in einem anderen, validen Instrument heranziehen, wurden jedoch nicht angewendet. In Bezug auf die ermittelte klinische Relevanzschwelle zeigten sich zudem teilweise erheblich Schwankungen zwischen den herangezogenen Primärstudien.</p> <p>Allgemein ist davon auszugehen, dass eine Schwelle für klinisch relevante Veränderungen im 6MWT erkrankungs- bzw. populationsspezifisch abzuleiten ist, wobei sowohl die Art der Erkrankung, die Erkrankungsschwere als auch individuelle Eigenschaften wie Alter, Geschlecht und Anthropometrie einen relevanten Einfluss auf die klinische Relevanzschwelle haben können. Die Gehstrecken im 6MWT zu Baseline in der vorliegenden Studie ATTR-ACT variierte stark zwischen den Patientinnen und Patienten (MW zu Baseline: Tafamidis: 345 m (SD: 120); Placebo: 353 m (SD: 125)). Vor diesem Hintergrund ist fraglich, ob eine relative Schwelle, beispielsweise in Prozent des Baseline-Wertes, eine klinisch relevante Veränderung besser abbilden könnte und somit zu bevorzugen wäre. Aufgrund der genannten Limitationen der verwendeten Relevanzschwellen werden stattdessen die prädefinierten Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT als eine zentrale körperliche Funktion des alltäglichen Lebens ist geeignet zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p>
Endpunkt	EQ-5D-VAS
Operationalisierung	<p>Der EQ-5D beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine VAS sowie einen Gesamtnutzwert. In der Studie ATTR-ACT kommt die EQ-5D-Version 3L zum Einsatz. Die EQ-5D-VAS erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala. Die Extreme sind „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und „denkbar schlechtester Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Befragten markieren eine Stelle auf der Skala, die ihren Gesundheitszustand wiedergibt, und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Die 5 Dimensionen beschreiben jeweils einen unterschiedlichen Gesundheitsaspekt und sind in Version 3L in jeweils 3 Level unterteilt: keine Probleme, einige Probleme und</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>extreme Probleme. Die Befragten sind angehalten das jeweilige Level anzukreuzen, welches ihrem Gesundheitszustand am besten entspricht. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.</p> <p>Für das vorliegende Dossier zieht der pU ausschließlich die Ergebnisse der EQ-5D-VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands der behandelten Personen heran. Ausgewertet wurde die mittlere Veränderung auf der EQ-5D-VAS von Baseline bis Monat 30 mittels MMRM-Analyse. Zusätzlich dazu präsentiert der pU zwei post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen, wobei fehlende Daten mittels Pattern-Mixture-Modellen imputiert wurden, basierend auf ihrem Drop-out-Status und ihren sonstigen fehlenden Werten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Personen, die zum Zeitpunkt Monat 30 einen Wert haben, gegenüber allen Personen, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 30 haben. • Alle Personen, die zum Zeitpunkt Monat 15 oder später einen Wert haben, gegenüber allen Personen, die keinen Wert zum Zeitpunkt Monat 15 oder später haben. <p>Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Der pU stellt im Dossier lediglich Ergebnisse zur EQ-5D-VAS dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die EQ-5D-VAS ist ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes, das bereits in verschiedenen Indikationen evaluiert und eingesetzt wurde, darunter auch bei Personen mit Herzerkrankungen [5]. Responderanalysen zur Auswertung des Endpunktes wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>
Endpunkt	Patient Global Assessment of Change (PGAC)
Operationalisierung	<p>Die Erhebung des globalen Gesundheitszustandes erfolgte mittels einer 7-Punkte-Skala, bei der die Patientinnen und Patienten angehalten waren die Veränderung ihres Gesundheitszustandes seit Beginn der Einnahme der Studienmedikation zu bewerten. Die befragte Person sollte dabei ihre Kardiomyopathie explizit berücksichtigen. Die Antwortmöglichkeiten der Skala reichten von (1) sehr stark verbessert über (4) keine Veränderung bis (7) sehr stark verschlechtert.</p> <p>Zusätzlich dazu sollten die Studienteilnehmenden zu Baseline ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer 7-Punkte-Skala von (1) überhaupt nicht krank bis (7) sehr schwer krank angeben.</p> <p><u>Auswertung</u> Die Auswertung in Modul 4 erfolgte als Responderanalyse über die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich zu Monat 30 nicht verschlechtert hatten und dem entsprechend einen Skalenwert von 1 bis 4 aufwiesen. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. In einer Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte nicht imputiert. Eine weitere Auswertung bezog sich auf die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, wobei Verschlechterungen als Skalenwerte von 5 bis 7 definiert waren. Eine Zensurierung erfolgte zur letzten verfügbaren Messung.</p> <p>Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar. Detaillierte Angaben zur Berücksichtigung der Baseline-Angabe zum Gesundheitszustand bei der Auswertung konnten nicht identifiziert werden. Informationen oder Hinweise, dass die Erhebung als eine Art Gedankenstütze fungierte, konnten den Studienunterlagen ebenfalls nicht entnommen werden. Insofern entspricht die Erhebung eher einer Veränderungs-messung des globalen Gesundheitszustandes.</p> <p>Validität</p> <p>Mit der PGAC wird der Gesundheitszustand erfasst und bewertet, inwieweit sich seit Beginn der Therapie eine Verbesserung oder Verschlechterung des Gesundheitszustandes einstellte. Dazu sollten die Patientinnen und Patienten an den geplanten Erhebungszeitpunkten die Veränderung des Gesamtzustandes vor dem Hintergrund ihrer Kardiomyopathie im Vergleich zu Baseline einschätzen. Die Bewertung erfolgte auf einer 7-stufigen Skala von (1) sehr stark verbessert bis (7) sehr stark verschlechtert. Die Erfassung des Endpunktes erscheint standardisiert.</p> <p>Informationen zur Validität der Skala in dem vorliegenden Indikationsgebiet ATTR-CM konnten weder aus den Unterlagen des pU noch mittels orientierender Literaturrecherche identifiziert werden, sodass eine abschließende Bewertung nicht getroffen werden kann.</p> <p>Die Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels PGAC erscheint im vorliegenden Fall jedoch adäquat, da es sich um ein eindimensionales, standardisiertes Instrument mit nur eine Abfrage handelt. Ob sich eine Person dabei an ihren Gesundheitszustand zu Baseline erinnern musste oder ihr ihre Baseline-Angabe zu jedem Erhebungszeitpunkt als Gedankenstütze vorgelegt wurde, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Sollte diese Wiedervorlage nicht erfolgt sein, besteht womöglich ein Erinnerungsbias aufgrund der langen Studiendauer von 30 Monaten.</p> <p>Die Auswertung erfolgt über eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) sowie eine Responderanalyse, in der Personen ohne Verschlechterung zu Monat 30 betrachtet werden, wobei fehlende Werte mittels Non-Responder-Imputation (NRI) imputiert wurden. Eine Begründung für die Auswahl dieser Post-hoc-Analysemethoden liegt nicht vor. „Keine Verschlechterung“ wurde dabei post hoc als Skalenausprägung 1–4 definiert, also Personen, deren Gesundheitszustand sich verbessert hat oder bei denen keine Veränderung eintrat. Informationen zur Validität bzw. klinischen Relevanz dieser Klassifikation liegen nicht vor. Insbesondere ist fraglich, ob keine Veränderung für die Patientinnen und Patienten relevant ist.</p> <p>Insgesamt ist unklar, ob die Baseline-Messung bei der Erhebung des PGAC, z. B. als Gedankenstütze, berücksichtigt wurde und ob sie in die Auswertung mit einging. Sofern das nicht der Fall ist, besteht aufgrund des langen Studienzeitraums die Gefahr eines Recall Bias. Für die Auswertung wurden unterschiedliche, nicht präspezifizierte Analysemethoden durchgeführt, mit post hoc gewählten Responderkriterien, die zudem nicht ausreichend begründet wurden. Hinzu kommen unklare Rücklaufquoten in Bezug auf alle zu Monat 30 noch lebenden Personen sowie unklare Zensierungsgründe bei den Ereigniszeitanalysen. Aus den genannten Gründen wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird bereits über die EQ-5D-VAS erfasst. Aufgrund der beschriebenen Limitationen und Unklarheiten wird der PGAC in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Leistungsfähigkeit gemessen mittels NYHA-Klassifikation
Operationalisierung	<p>Der Endpunkt Veränderung der NYHA-Klasse wird vom pU im Dossier supportiv zum Endpunkt 6MWT dargestellt. Mittels NYHA-Klassifikation soll die körperliche Leistungsfähigkeit von Personen mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von symptomatischen Einschränkungen durch klinisches Personal erfasst und mit aufsteigender Schwere wie folgt kategorisiert werden:</p> <p><u>Klasse I</u> Herzerkrankung ohne körperliche Limitation bei körperlicher Belastung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</p> <p><u>Klasse II</u> Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</p> <p><u>Klasse III</u> Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</p> <p><u>Klasse IV</u> Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und sogar in Ruhe. Verstärkte Beschwerden bei jeglicher physischen Aktivität.</p> <p>Ausgewertet wurde die Zeit bis zur kardialen Verschlechterung bzw. Verbesserung, definiert als eine Veränderung um jeweils eine NYHA-Klasse.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung erfolgte bei der Screening-Visite sowie zu Monat 6, 12, 18, 24 und 30 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Eine Verbesserung oder Verschlechterung ist in den Studienunterlagen definiert als Veränderung um jeweils eine NYHA-Klasse. Daraus geht nicht eindeutig hervor, ob es sich um eine Veränderung um mindestens eine Klasse handelt und somit auch Personen von dieser Definition umfasst sind, die sich um 2 Klassen verändert haben. Weiterhin ist unklar, wie die Einschätzung der NYHA-Klasse durch das Prüfpersonal erfolgte und ob hierfür eine regelhafte und standardisierte Befragung der Patientinnen und Patienten durch die klassifizierende Person zu ihrer Einstufung erfolgte, oder ob die NYHA-Klasse auf Basis des äußeren Erscheinungsbildes vergeben wurde.</p> <p>Validität Die NYHA-Klassifikation stellt ein Schema zur Einteilung der Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Herzinsuffizienz in 4 verschiedene Stadien nach definierten Kriterien dar. Es existieren verschiedene Versionen und Übersetzungen der NYHA-Klassifikation, die sich im Wortlaut geringfügig unterscheiden. Die Einstufung erfolgt fremdbewertet durch klinisches Personal und orientiert sich ausschließlich an der Leistungsfähigkeit der betroffenen Person. Sie geht auf die Empfehlungen der New York Heart Association zurück und ist ein etabliertes Klassifikationssystem bei Herzinsuffizienz und wird häufig zur Therapiesteuerung herangezogen [2]. Das Instrument kommt ebenfalls vielfach zur Evaluation von Therapieeffekten in klinischen Studien zum Einsatz.</p> <p>Die psychometrischen Gütekriterien der NYHA-Klassifikation bei Personen mit Herzkrankungen sind bereits mehrfach untersucht worden, mit heterogenen Ergebnissen. Dabei wird von Autoren eine starke Subjektivität und eine mangelhafte Evidenz für die Reproduzierbarkeit/Reliabilität der Einstufung kritisiert, insbesondere, falls die Bewertung durch unterschiedliche Personen erfolgt [1]. Einer standardisierten Erhebung zur Gewährleistung der Inter-Rater-Reliabilität kommt somit eine übergeordnete Bedeutung zu [22]. Vorgaben, ob eine regelhafte und standardisierte Befragung der Patientinnen</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>und Patienten durch die klassifizierende Person zu ihrer Einstufung erfolgte, oder ob die NYHA-Klasse auf Basis des äußeren Erscheinungsbildes vergeben wurde, sind den Studienunterlagen jedoch nicht zu entnehmen.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Zweifel daran, dass die NYHA-Klassifikation adäquat zwischen funktionalen Einschränkungen unterschiedlicher Schweregrade bei Personen mit Herzinsuffizienz diskriminieren kann [4]. Es ist zudem fraglich, ob die NYHA-Klassifikation die Herzinsuffizienz-bedingte Morbidität umfassend abbildet und spezifisch genug ist, um Veränderungen im Zeitverlauf zu erfassen.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Aufgrund der dargestellten Limitationen wird die Leistungsfähigkeit gemessen mittels NYHA-Klassifikation nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Zudem liegt mit dem 6MWT ein valides und reliables Instrument zur Erfassung der Herzinsuffizienz-bedingten Leistungsfähigkeit vor.</p>

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ATS: American Thoracic Society; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; EAC: Endpoint Adjudication Committee; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association; PGAC: Patient Global Assessment of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROC: Receiver Operating Characteristic; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
Operationalisierung	<p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Personen mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Personen selbst ausgefüllt wird. Betrachtet werden die beiden vergangenen Wochen. Das Instrument besteht aus 23 Items, die sich in die folgenden 6 Domänen unterteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Einschränkungen (6 Items) • Symptome bestehend aus Symptommhäufigkeit und -last (7 Items) • Symptomstabilität (1 Item) • Soziale Beeinträchtigung (4 Items) • Selbstwirksamkeit (2 Items) • Lebensqualität (3 Items) <p>Die Antwortoptionen befinden sich auf einer Likert-Skala von 5 bis 7 Punkten, abhängig vom jeweiligen Item. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Die einzelnen Domänen lassen sich über ihren Mittelwert zu zwei aggregierten Gesamtwerten zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-CSS (Clinical Summary Score): bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen und Symptome. • KCCQ-OSS (Overall Summary Score): bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen, Symptome, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität. <p>Die Veränderung des KCCQ-OSS-Gesamtwertes zu Monat 30 war ein sekundärer Hauptendpunkt der Studie ATTR-ACT. Darüber hinaus wurde die Veränderung der Domänenwerte sowie der Domänen-Gesamtwerte KCCQ-OSS und KCCQ-CSS als explorative Endpunkte mittels MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert.</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>Zusätzlich legt der pU post hoc folgende Auswertungen vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 5, ≥ 6 und ≥ 10 Punkte im KCCQ-OSS. • Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 5, ≥ 6 und ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS. • Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 5, ≥ 6 und ≥ 10 Punkte in den Domänenwerten des KCCQ. <p>Eine Zensurierung erfolgte bei der letzten verfügbaren Messung.</p> <p>Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Fraglich ist, ob fehlende Werte einzelner Items bei der Berechnung der Domänenscores durch den Mittelwert der beantworteten Items ersetzt wurden, wie es die Originalpublikation vorsieht, oder ob eine andere Imputationsmethode vorgesehen war. Eine Zensurierung von Non-Respondern war bei der letzten verfügbaren Messung vorgesehen. Dieses Vorgehen erscheint adäquat. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, ob es sich bei den Ereigniszeitanalysen um die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung handelt oder um eine dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung. Zusammengefasst lag die Ereigniszahl aller Verbesserungen oder Verschlechterungen um mindestens 5 Punkte über der Personenzahl der jeweiligen Studienarme, sodass sich einige Personen sowohl verschlechtert als auch verbessert haben. Dadurch ist davon auszugehen, dass die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ausgewertet wurde.</p> <p>Validität Die Lebensqualität in der Studie wird anhand des KCCQ erhoben, einem patientenberichteten, krankheitsspezifischen Fragebogen, der aus 23 Items besteht, die sich in 6 Domänen zusammenfassen lassen. Als Methoden zur Entwicklung des Instruments sind neben einer Sichtung bestehender Publikationen auch Fokusgruppen mit an Herzinsuffizienz erkrankten Personen und klinischen Experten genannt [10]. Detaillierte Informationen zu Item-Generierung, Wahl der Antwortoptionen und Methodik der Erzeugung der Domänen liegen nicht vor. Eine Prüfung der faktoriellen Validität konnten die Domänen nur mit Einschränkungen reproduzieren [8]. Eine weitere Untersuchung dieses psychometrischen Gütekriteriums führte ebenfalls zu einer leicht abweichenden Fragebogenstruktur [14]. Somit ist fraglich, ob die gewählte und ausgewertete Struktur des KCCQ optimal ist. In der Originalpublikation und der deutschen Validierungsstudie wurden jeweils zwei divergente Patientenpopulationen in der Indikation Herzinsuffizienz untersucht. Klinisch stabile Personen wurden zur Messung der Reliabilität herangezogen. Personen, deren Erkrankung sich verändert hatte, gingen in die Messungen der Änderungssensitivität ein. Die Test-Retest-Reliabilität und die interne Konsistenz des KCCQ-OSS sowie der einzelnen Domänen konnte nachgewiesen werden [10] [8]. Die Validität des KCCQ-OSS und seiner Domänen wurde anhand von Korrelationen zu validen, verwandten Konstrukten und Instrumenten – wie dem SF-36, dem 6MWT und der NYHA-Klassifikation – untersucht. Auch hier zeigten sich mehrheitlich zufriedenstellende Ergebnisse. Anhand von Personen mit Herzinsuffizienz, deren Erkrankungsstatus sich über die Zeit verändert hat, konnte dem KCCQ zudem Änderungssensitivität nachgewiesen werden [10]. Eine Validierung des Fragebogens an Personen mit ATTR-CM konnte nicht identifiziert werden. Da die Studienpopulation der vorliegenden Studie jedoch unter Herzinsuffizienz litt, erscheint der Einsatz im vorliegenden Anwendungsgebiet der ATTR-CM plausibel. Im Studienprotokoll waren neben der Auswertung des KCCQ-OSS und des KCCQ-CSS auch Auswertungen für die einzelnen Domänen geplant. Der CSS des KCCQ wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die darin enthaltenen Domänen bereits Bestandteil des KCCQ-OSS sind. Auch die beiden Domänen „Symptomstabilität“ und</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität

„Selbstwirksamkeit“ werden nicht berücksichtigt. „Symptomstabilität“ besteht aus nur einem Item und Symptome gehen bereits in den KCCQ-OSS mit ein. Darüber hinaus handelt es sich bei der „Symptomstabilität“ um eine Veränderungsabfrage, bezogen auf den individuellen Zustand vor zwei Wochen. Somit bezieht sich die Veränderungsmessung nur auf einen kurzen Abschnitt der gesamten Studiendauer. In beiden Fragen der Domäne „Selbstwirksamkeit“ wird die persönliche Fähigkeit der betroffenen Person erfasst, mit der Erkrankung umzugehen. Veränderungen in der Domäne „Selbstwirksamkeit“ sind eher aufgrund von Wissensvermittlung zu erwarten, als aufgrund der Wirksamkeit einer medikamentösen Intervention. Aspekte, die für die Fragestellung der Nutzenbewertung keine direkte Relevanz besitzen. Zudem weist die Domäne Schwächen bei der Reliabilität auf und kann nicht gut zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung (NYHA-Klassifikation) diskriminieren [8]. Weiterhin erfolgt keine Darstellung der einzelnen Domänenwerte, da diese bereits in einem validen Gesamtwert, dem KCCQ-OSS, abgebildet sind. In der Nutzenbewertung wird damit allein der KCCQ-OSS berücksichtigt.

Der pU verwendet im Dossier eine individuelle Responseschwelle von primär 5 Punkten für Veränderungen im KCCQ-OSS und bezieht sich dabei auf drei unterschiedliche Publikationen [9,12,24]. Lediglich bei Spertus et al. handelt es sich um eine Studie, die die Validierung einer MID zum Ziel hatte [24]. Die Ableitung des Schwellenwertes von 5 Punkten erfolgte primär auf Basis eines ankerbasierten Verfahrens, das sich auf minimale Veränderungen bei der Arzteinschätzung bezieht. Die Verwendung eines einzelnen, fremdeingeschätzten Ankers wird nach dem aktuellen Stand des wissenschaftlichen Diskurses als nicht ausreichend zur Ableitung einer MID gesehen. Sensitivitätsanalysen, die als Anker zusätzlich einen PGIC und den 6MWT einbeziehen, führen nach Angabe der Autorengruppe zu vergleichbaren Ergebnissen. Die Daten dazu wurden jedoch nicht publiziert.

In einer weiteren Studie an 415 Personen mit Herzinsuffizienz, für die die patientenberichtete Einschätzung der Veränderung durch Patientinnen und Patienten (PGIC) als Anker herangezogen wurde, wurden MIDs separat für Verbesserung und Verschlechterung für verschiedene Zeiträume (4 bzw. 24 Wochen im Vergleich zu Baseline) ermittelt [3]. Dazu wurde die Differenz aus dem Mittelwert derjenigen gebildet, die sich gemäß PGIC leicht verbesserten bzw. verschlechterten, und denjenigen, deren Zustand sich nicht veränderte. Für Verbesserungen zeigte sich eine MID von 3,6 (nach 4 Wochen) bzw. 4,3 Punkten (nach 24 Wochen). Für Verschlechterungen zeigte sich eine MID von -0,4 (nach 4 Wochen) bzw. -5,0 Punkten (nach 24 Wochen); allerdings basierend auf nur sehr wenigen Personen, sodass die ermittelten Werte für Verschlechterung mit größeren Unsicherheiten behaftet sind. Wenn ausschließlich die Veränderung jener Personen betrachtet wird, die sich gemäß Anker im Vergleich zu Baseline leicht verbesserten, ergibt sich für den Zeitraum von 4 Wochen ein Wert von 7,1 Punkten. Ein Wert für den Zeitraum von 24 Wochen wird in der Publikation nicht explizit ausgewiesen, den Abbildungen zufolge liegt dieser Wert zwischen 5 und 10 Punkten. Für Verschlechterungen finden sich solche Angaben in der Publikation nicht. Da vom pU zusätzlich zur primären Analyse mit einer MID von 5 Punkten Sensitivitätsanalysen für Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten eingereicht wurden und insbesondere auch unter Berücksichtigung, dass die MID von 5 Punkten bereits in vorangegangenen Verfahren berücksichtigt wurde, werden die Ereigniszeitanalysen basierend auf diesen Schwellenwerten in der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch in diesem Falle herangezogen.

Die kumulierten Ereigniszahlen aus den Studienarmen für Verbesserungen (n = 105 und n = 128) und Verschlechterungen (n = 76 und n = 61) im KCCQ-OSS um mindestens 5 Punkte bei einer Studienpopulation von n = 176 und n = 177 lassen erkennen, dass sich einzelne Personen im Studienverlauf sowohl verbessert als auch verschlechtert haben müssen. Die Veränderungen, die in die Ereigniszeitanalysen als Ereignisse eingehen, scheinen zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen. Auf wie viele Personen dies zutrifft ist nicht bekannt. Es ist fraglich wie relevant solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen für die Patientinnen und Patienten

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>sind. Aufgrund dieser Limitationen werden die Ergebnisse zum KCCQ-OSS aus den MMRM-Analysen zusätzlich dargestellt.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p>

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ITT: Intention-to-Treat; KCCQ(-CSS / -OSS): Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (- Clinical Summary Score / - Overall Summary Score); MID: Minimal Important Difference; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; NYHA: New York Heart Association; PGIC: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form 36.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Ein UE war definiert als jegliches ungewöhnliches medizinisches Ereignis bei einem Studienteilnehmenden. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung oder der Einnahme stehen.</p> <p>Jegliche UE, schwerwiegend und nicht schwerwiegend, sollten vom Zeitpunkt der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach Behandlungsende im CRF erfasst werden.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> Als SUE waren im Studienprotokoll jegliche medizinisch unerwünschten Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führten, • lebensgefährdend waren, • zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten, • zu einer anhaltenden o. schwerwiegenden Behinderung/Beeinträchtigung führten, • zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten. <p>Ein wichtiges medizinisches Ereignis muss nicht unmittelbar lebensbedrohlich sein und/oder zum Tod oder zur Einweisung ins Krankenhaus führen. Wenn jedoch festgestellt wird, dass das Ereignis die Person gefährden kann oder eine weitere Intervention erfordert, um andere UE zu verhindern, sollte das wichtige medizinische Ereignis als schwerwiegend berichtet werden.</p> <p>SUE innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation der Studie ATTR-ACT bei Personen, die in die Extentionsstudie B3461045 eingeschlossen wurden, sollten ausschließlich in der Extentionsstudie erfasst werden.</p> <p>Folgende Ereignisse mussten als medizinisch wichtig eingeschätzt werden und unterlagen denselben Berichtspflichten wie SUE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amyloidose oder Herzinsuffizienz, die zu einer Organtransplantation führt (unabhängig davon, ob die Person vor Studienbeginn dafür vorgesehen war oder auf einer Warteliste für ein Organ stand); • Amyloidose oder Herzinsuffizienz, die zur Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems führt (unabhängig davon, ob Eingriff im Voraus geplant). <p>Zusätzlich wurden potentielle Fälle von Medikamenten-induzierten Leberschäden untersucht. Sofern a priori definierte Kriterien (erhöhte Laborparameter und ggf. Symptome) eintraten, wurden sie als medizinisch bedeutsame Fälle angesehen und weiteren Untersuchungen unterzogen. Alle bestätigten Fälle ohne andere potentielle Ursachen für abweichende Leberwerte sollten als SUE berichtet werden.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit
Hospitalisierungen

Hospitalisierungen sind definiert als jede Ersteinweisung (auch weniger als 24 Stunden) in ein Krankenhaus oder gleichwertige Gesundheitseinrichtung oder die Verlängerung einer bestehenden Einweisung. Eine Aufnahme umfasst auch die Verlegung innerhalb eines Krankenhauses auf eine Akut-/Intensivstation (z. B. von psychiatrischer Einheit zu medizinischer Station, von medizinischer Station zu Koronarstation oder von neurologischer Station zu Tuberkulose-Einheit). Ein Besuch in der Notaufnahme stellt nicht notwendigerweise einen Krankenhausaufenthalt dar; das Ereignis, das zum Besuch der Notaufnahme führt, sollte jedoch auf seine medizinische Bedeutung hin überprüft werden.

Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, ohne ein auslösendes, klinisches UE, entspricht keinem SUE.

Eine Aufnahme in folgende Einrichtungen wurde nicht als Hospitalisierung gewertet:

- Rehabilitationseinrichtung
- Hospiz
- Entlastungspflege (z. B. Entlastung der pflegenden Person)
- Einrichtungen der qualifizierten Pflege
- Pflegeheim
- Ambulante Operation

Diagnostisch und therapeutisch nicht-invasive und invasive Prozeduren sollten nicht als UE berichtet werden. Allerdings sollte die Krankheit, aufgrund der das Verfahren angewendet wird, berichtet werden, falls es der Definition eines UE entspricht.

Schweregrad von UE

Das Studienpersonal soll die maximale Intensität des UE mittels folgender Intensitätsgrade beschreiben:

- Mild: Beeinträchtigt die alltägliche Funktionalität der Person nicht.
- Moderat: Beeinträchtigt bis zu einem gewissen Grad die alltägliche Funktion der Person.
- Schwer: Beeinträchtigt die alltägliche Funktion der Person erheblich.

UE von besonderem Interesse

In den Studienunterlagen wurde keine Definition von UE von besonderem Interesse identifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers wird der SMQ „Nierenversagen“ als UE von besonderem Interesse aufgeführt. Im Studienbericht waren dagegen „Diarrhö“ und „Harnwegsinfektionen“ als klinisch relevante UE genannt.

Auswertung

In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und der Beendigung der Studienteilnahme auftraten (Treatment-Emergent Adverse Events). Gemäß SAP wurden UE nach MedDRA (Version 20.1) kodiert.

Der pU argumentiert, dass aufgrund der unterschiedlich langen medianen Beobachtungsdauern in den Studienarmen (30,6 vs. 28,0 Monate) die Auswertung der UE mittels Ereigniszeitanalysen erfolgt.

Eine Sensitivitätsanalyse klammerte alle Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzkrankungen“ aus der Analyse aus, um Ereignisse auszuschließen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können.

Aufgrund einer fehlerhaften Datenquelle wurden einige UE nicht an das Studienzentrum gemeldet und gingen nicht in den Studienbericht ein. Da keine Auswirkungen auf die Dateninterpretation erwartet wurde, wurden die Datensätze zu den UE nicht mit den zusätzlichen Ereignissen aktualisiert. Gemäß Angabe des pU bleibt die Anzahl der in Modul 4 dargestellten häufigen UE nach MedDRA unter Berücksichtigung der neu erfassten UE unverändert. Der pU erwartet zudem keine Veränderungen bei der statistischen Signifikanz der im Modul 4 präsentierten Analysen bezüglich der Zeit bis zum ersten UE.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Analysepopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die alle Personen enthält, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Die Einteilung der UE nach Schweregrad basiert auf der Einschätzung des Studienpersonals und erfolgt in Abhängigkeit der Beeinträchtigung der alltäglichen Funktionalität der/des Studienteilnehmenden. Diese Einteilung ist nicht an spezifische Kriterien geknüpft und unterliegt einer (starken) Subjektivität. In den Studienunterlagen wurde keine Definition von UE von besonderem Interesse identifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers wird das SMQ „Nierenversagen“ als UE von besonderem Interesse bezeichnet. Die Auswahl war nicht präspezifiziert und die Relevanz dieses SMQ ist nicht weiter begründet, weshalb die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht gesondert berücksichtigt werden. UE von klinischer Bedeutung („events of clinical importance“) sollten laut Studienprotokoll in einem separaten Safety Review Plan definiert werden; gemäß Studienbericht waren dies „Diarrhö“ und „Harnwegsinfektionen“. Der Safety Review Plan konnte in den Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden. Zudem waren „Diarrhö“ und „Harnwegsinfektionen“ weder im Studienprotokoll noch im SAP prädefiniert. Daher wird auf eine gesonderte Darstellung dieser UE ebenfalls verzichtet. Für eine Sensitivitätsanalyse wurden die UE um die Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ bereinigt, um das Fortschreiten der Grunderkrankung von der Analyse auszuklammern. Unklar ist, ob dies alle Preferred Terms betrifft, die der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ allgemein zugeordnet sind, oder nur jene mit einer primären Zuordnung zur Systemorganklasse „Herzerkrankungen“. Insgesamt ist fraglich, ob lediglich über das Ausklammern aller Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ ein hinreichender Ausschluss aller mit der Grunderkrankung assoziierten UE gelingen kann. So enthalten auch andere Systemorganklassen solche Preferred Terms, die Bestandteil oder Folge der Grunderkrankung sein könnten.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CRF: Case Report Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SMQ: Standardised MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- Mortalität einschließlich kardiovaskulärer Mortalität
- Hospitalisierungen einschließlich kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen
- Gehfähigkeit gemessen anhand des 6MWT (6-Minuten-Gehtest)
- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens)
- Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score)
- Unerwünschte Ereignisse

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ATTR-ACT

Studienvisite	Screening	Baseline	Wo. 2 ¹⁾	Mo. 1	Mo. 3	Mo. 6	Mo. 9	Mo. 12	Mo. 15	Mo. 18	Mo. 21	Mo. 24	Mo. 27	Mo. 30 ²⁾
Mortalität ³⁾		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hospitalisierungen		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6MWT	X	X				X		X		X		X		X
EQ-5D-VAS ⁴⁾		X				X		X		X		X		X
KCCQ ⁴⁾		X				X		X		X		X		X
Unerwünschte Ereignisse ⁵⁾		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹⁾ Visite fand entweder im Studienzentrum oder telefonisch statt.

²⁾ Entspricht Tag 910, erfolgt auch im Fall eines vorzeitigen Studienabbruchs.

³⁾ Bei der Erfassung des Vitalstatus soll die Testperson gefragt werden, ob sie sich einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen unterzogen hatte oder eine mechanische Kreislaufunterstützung implantiert bekam. Wenn eine Testperson angibt, einem der genannten Eingriffe unterzogen worden zu sein, sollte sie aus der Studie ausgeschlossen werden. Im Fall eines Studienabbruchs wurde versucht Vitalstatus, Transplantationsstatus und Status mechanischer Kreislaufunterstützungen bis Monat 30 nach Baseline über die Hausärztin / den Hausarzt, die Testperson, regionale oder nationale Register oder Datenbanken zu erheben.

⁴⁾ Die Instrumente sollten in der folgenden Abfolge ausgefüllt werden: KCCQ, EQ-5D-VAS

⁵⁾ Bei allen Personen, die nicht in die Extentionsstudie B3461045 wechselten, erfolgte eine Follow-up-Visite 4 Wochen (28 Tage) nach Einnahme der letzten Studienmedikation zur Erfassung von UE. Die Visite konnte telefonisch durchgeführt werden.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; Mo.: Monat; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; Wo.: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Bei der Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Überlegenheit von Tafamidis gegenüber Placebo. Die Analyse der Studie ATTR-ACT erfolgte auf Basis des finalen SAP vom 30. Januar 2018. Für das Dossier legt der pU außerdem Zusatzanalysen vor, die nicht a priori geplant waren.

Analysepopulationen

Gemäß SAP waren folgende Analysepopulationen definiert:

Intention-to-Treat (ITT)-Population:

Die ITT-Population beinhaltet alle Personen der Sicherheitspopulation, für die mindestens eine Wirksamkeitserhebung nach Baseline dokumentiert ist, definiert als Hospitalisierung nach Baseline, Studienvisite oder Todeszeitpunkt. Diese Definition entspricht einer Modifizierung der ITT-Population im eigentlichen Sinne.

Per-Protokoll (PP)-Population:

Die PP-Population beinhaltet alle Personen der ITT-Population, die gegen keine Ein- und Ausschlusskriterien verstoßen haben und für die keine Protokollverletzungen dokumentiert sind, die die Interpretation des primären Wirksamkeitseindpunktes beeinflussen könnten.

Sicherheitspopulation:

Die Sicherheitspopulation beinhaltet alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Tabelle 11: Analysepopulationen Studie ATTR-ACT

Analysepopulation	Tafamidis N	Placebo N
Randomisiert	176	177
ITT	176	177
PP	171	169
Sicherheit	176	177

¹⁾ 5 Personen aus der Gruppe Tafamidis 80 mg und 8 Personen aus der Placebo-Gruppe wurden vor dem Schließen der Datenbank aus der PP-Population ausgeschlossen. Gründe waren die Einnahme nicht-erlaubter Begleitmedikationen (n = 2 Tafamidis, n = 3 Placebo) und fehlende Compliance bei der Einnahme der Studienmedikation < 80 % (n = 3 Tafamidis, n = 5 Placebo).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protokoll.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt und die sekundären Hauptendpunkte wurden gemäß SAP für die ITT- und die PP-Population ausgewertet. Alle weiteren Endpunkte wurden nur für die ITT-Population analysiert. Die Analyse der Sicherheit erfolgt an der Sicherheitspopulation.

Gemäß SAP war die Auswertung aller Endpunkte in erster Linie für beide Tafamidis-Behandlungsgruppen kombiniert geplant. Für viele Endpunkte waren jedoch zusätzliche explorative Analysen nach verabreichter Dosis vorgesehen. In Modul 4 wurden für alle Endpunkte Analysen für den Vergleich von Tafamidis 80 mg vs. Placebo vorgelegt.

Statistische Analysen

Ereigniszeitanalysen

Mortalität, Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS und Unerwünschte Ereignisse (UE) werden mittels Ereigniszeitanalysen über den SAS Proc Lifetest ausgewertet, mit p-Werten aus dem Log-Rank-Test. Kaplan-Meier-Überlebenskurven werden zusammen mit den medianen Überlebenszeiten für jede Behandlungsgruppe dargestellt und Kaplan-Meier-Produktgrenzwertschätzer präsentiert.

Mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertete Endpunkte werden über Cox-Proportional-Hazard-Modelle mit Behandlung, TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline als Faktoren analysiert.

Mortalität

Gesamtmortalität sowie kardiovaskulär bedingte Mortalität wurden analysiert. Studienabbrecher aufgrund einer Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation sowie der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung werden in der gleichen Weise gewertet wie Tod.

In einer Sensitivitätsanalyse wurden alle Personen, die die Studie aufgrund einer Transplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung abbrachen, zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert. Im SAP waren zusätzliche, explorative, Analysen getrennt nach Dosierung, TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline geplant.

KCCQ

Für das Modul 4 wertet der pU den Endpunkt post hoc über Ereigniszeitanalysen aus.

Gemäß SAP sollte die Veränderung im KCCQ-OSS zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline mittels ANCOVA (MMRM) ausgewertet werden. Ergänzend waren Pattern-Mixture-Analysen, die Personen nach Studienabbruch oder fehlenden Daten gruppiert, zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse geplant. Explorativ war zudem eine ANCOVA (MMRM) an jedem weiteren Erhebungszeitpunkt geplant. Zusätzlich waren, ebenfalls explorativ, Analysen getrennt nach Dosierung, TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline geplant.

Sicherheit

Gemäß SAP sollten UE, die während der Behandlung auftraten (Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)) lediglich deskriptiv nach Anteilen dargestellt werden. Post hoc wurde in Modul 4 die Zeit bis zum ersten UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), UE mit Therapieabbruch mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression (Hazard Ratio (HR)) mit Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp als Faktoren analysiert. Personen ohne Ereignis wurden 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.

Eine Sensitivitätsanalyse klammerte alle Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzkrankungen“ aus den Analysen aus, um Ereignisse auszuschließen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können.

MMRM-Analysen

Endpunkte, wie der 6MWT und die EQ-5D-VAS, die zu mehreren Zeitpunkten erhoben wurden, werden mittels ANCOVA (MMRM) mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix (falls geeignet) analysiert; mit Zentrum und Person-im-Zentrum als zufällige Effekte; Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und Interaktion von Visite zu Behandlung als fixe Effekte und dem jeweiligen Baseline-Score als Kovariate. Endpunkte, die zu Baseline erhoben werden, gehen mit ihren jeweiligen Baseline-Scores als geeignete Kovariate in die MMRM-Analyse ein. Bei Endpunkten ohne Baseline-Erhebung kann die NYHA-Klassifikation zu Baseline als Indikator fungieren.

Bei Gruppenvergleichen mit kontinuierlich skalierten Werten wurde im Falle eines statistisch signifikanten Ergebnisses zur Überprüfung der klinischen Relevanz post hoc im Dossier zusätzlich ein Hedges' g berechnet.

Für die Analysen nach TTR-Genotyp werden vergleichbare Modellspezifikationen verwendet, unter Berücksichtigung der Interaktion zwischen TTR-Genotyp und Behandlung sowie der Interaktion zwischen TTR-Genotyp, Behandlung und Visite.

6MWT

Die Veränderung der Gehstrecke im 6MWT zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline wird mittels ANCOVA (MMRM) ausgewertet.

EQ-5D-VAS

Die Veränderung in der EQ-5D-VAS zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline wird mittels ANCOVA (MMRM) ausgewertet.

Post hoc wurden zudem 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wobei fehlende Daten mittels Pattern-Mixture-Modellen imputiert wurden, die sich auf den Drop-out-Status und -Zeitpunkt beziehen.

Poisson-Regression bei Häufigkeiten

Die Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen und die Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen wurde mittels Poisson-Regressionsanalyse mit Behandlung, TTR-Genotyp, NYHA-Klassifikation zu Baseline, Interaktion zwischen Behandlung und TTR-Genotyp und der Interaktion zwischen Behandlung und NYHA-Klassifikation zu Baseline als Faktoren analysiert, adjustiert für die Behandlungsdauer.

Im SAP waren zusätzliche, explorative, Analysen getrennt nach Dosierung, TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline geplant.

Zusätzlich erfolgten für die kardiovaskulären Hospitalisierungen Sensitivitätsanalysen, wobei zum einen als „unbestimmt“ klassifizierte Ereignisse aus der Analyse ausgeschlossen wurden und zum anderen fehlende Daten mittels Multipler Imputation ersetzt wurden.

Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppen waren im Studienprotokoll präspezifiziert (Stratifizierungsvariablen):

- TTR-Genotyp (hereditär vs. Wildtyp)
- NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III)

Post hoc wurden für das Dossier zusätzlich folgende Subgruppen definiert, die nicht im Protokoll präspezifiziert waren:

- Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

Mit dem Herstellerdossier reicht der pU Post-hoc-Subgruppenanalysen inklusive Interaktionstests zu allen in Modul 4 dargestellten Endpunkten mit den genannten Subgruppenmerkmalen ein. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als ein Beleg für eine Effektmodifikation gewertet.

Umgang mit fehlenden Werten

Eine Imputation fehlender Werte bei Endpunkten, die mittels MMRM analysiert wurden, war gemäß SAP nicht vorgesehen. Zusätzliche Analysen der für die beiden sekundären Hauptendpunkte adressieren fehlende Werte über Pattern-Mixture-Modelle.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie ATTR-ACT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Testperson	Verblindung behandelnde Person	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ATTR-ACT	Unklar ¹⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Ja	Nein	Nein ⁴⁾	Gering

¹⁾ Die Randomisierung der Studie erfolgte im Verhältnis 2:1:2 auf die Studienarme Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg und Placebo stratifiziert nach TTR-Genotyp und Krankheitsschwere basierend auf der NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I vs. Klasse II + III). Laut Modul 4 erfolgte die Randomisierung in Blöcken. Diesbezüglich bzw. zur Generierung der Randomisierungssequenz konnten keine Informationen in den Studienunterlagen identifiziert werden.

²⁾ Alle Testpersonen erhielten vor Studienbeginn eine eindeutige Identifikationsnummer durch ein IRT-System. Weitere Informationen zur Gruppenzuteilung konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

³⁾ Die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung war in der Placebo-Gruppe mit 37 Personen (20,9 %) deutlich höher als in der Interventionsgruppe mit 17 Personen (9,7 %). Weitere Hinweise, dass dieser Unterschied Ursache einer Entblindung der Testpersonen sein könnte, existieren jedoch nicht.

⁴⁾ Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach TTR-Genotyp und Krankheitsschwere nach NYHA-Klassifikation (Klasse I vs. Klasse II + III kombiniert). Die Einteilung war ursprünglich auch als Stratifikationsfaktor für die Wirksamkeitsanalysen vorgesehen. In Amendment 3 des Studienprotokolls wurden diese NYHA-Klassifikationen für die Wirksamkeitsanalysen regroupiert in Klasse I + II vs. Klasse III mit der Begründung, dass nur wenige Personen der NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen werden konnten. Da die einzelnen NYHA-Klassen zu Baseline zwischen den Studienarmen ausgeglichen waren, wird nicht von einem Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: IRT: Interactive Response Technology; NYHA: New York Heart Association; TTR: Transthyretin;

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ATTR-ACT

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtmortalität	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ²⁾³⁾	Unklar
Morbidität					
Hospitalisierungen	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ⁴⁾	Unklar
6MWT	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Unklar
EQ-5D-VAS	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Unklar
Lebensqualität					
KCCQ	Ja	Ja ¹⁾	Ja ⁶⁾	Ja ⁵⁾⁷⁾	Unklar
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Unklar ⁶⁾	Ja ⁷⁾	Unklar

¹⁾ Die Definition der ITT-Population in der Studie ATTR-ACT entspricht nicht der einer ITT-Population im eigentlichen Sinne. Statt auf alle randomisierten Personen, bezieht es sich auf alle Personen der Sicherheitspopulation mit mindestens einer Wirksamkeitserhebung nach Baseline. Da alle Studienteilnehmenden mindestens eine Dosis der richtigen Studienmedikation erhielten und eine Wirksamkeitserhebung nach Baseline vorlag, waren Sicherheitspopulation und ITT-Population deckungsgleich.

²⁾ Gemäß den allgemeinen Angaben brachen bis Studienende 25 Personen (14 %) der Tafamidis-Gruppe und 38 (22 %) der Placebo-Gruppe die Studie aufgrund von Todesfällen ab. In die Analyse zur Gesamtmortalität gingen dagegen 46 Ereignisse (26 %) in der Interventionsgruppe und 72 Ereignisse (41 %) in der Placebo-Gruppe ein. Die Anzahl an Todesfällen während der Studie in der Interventionsgruppe ist im Studienbericht mit 49 angegeben und liegt somit um 3 höher als die Anzahl der Todesfälle, die in die Analysen zur Gesamtmortalität eingingen. Eine Begründung für diese Diskrepanzen liegt nicht vor.

³⁾ Personen, die sich während der Studie einer Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation unterzogen oder eine implantierte, mechanische Kreislaufunterstützung erhielten, wurden in den Analysen des pU entweder als Todesfälle gewertet oder zensiert. Eine Analyse, die diese Personen über die Studiendauer hinweg im Hinblick auf das Überleben weiterbeobachtet, liegt nicht vor.

⁴⁾ Für die Analyse der Häufigkeit wurde die jährliche Rate jeglicher Hospitalisierungen bzw. kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen aus der jeweiligen Anzahl der Hospitalisierungen pro Person und der Jahre unter Beobachtung errechnet. Die jährliche Rate und die adjustierte Rate weichen dabei stark voneinander ab. Unklar ist weiterhin, warum die Behandlungsdauer statt der Beobachtungsdauer mit in das Modell zur statistischen Analyse einging.

⁵⁾ Die Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zu jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind unklar.

⁶⁾ Die Auswertung des KCCQ erfolgte primär über Ereigniszeitanalysen, deren Responseschwellen nicht a priori definiert waren. Der Einfluss auf das Verzerrungspotential wird jedoch als gering erachtet, da die gewählte Schwelle von 5 Punkten in Validierungsstudien ermittelt wurde und bereits in vorangegangenen Verfahren Berücksichtigung fand. Weiterhin liegen konsistente Ergebnisse für die zusätzlich dargestellten Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten vor.

⁷⁾ Anzahl und Gründe für Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

⁸⁾ Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen (30,64 Monate unter Tafamidis und 27,96 Monate unter Placebo im Median) führt der pU Ereigniszeitanalysen durch, die nicht a priori geplant waren. Dies ist nur bedingt nachvollziehbar, da der Unterschied mit 2,68 Monaten weniger als 10 % der medianen Beobachtungsdauer beträgt. Weitere Auswertungen zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse (Relatives Risiko) liegen nicht vor.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Insgesamt wurden 548 Personen in Hinblick auf den Studieneinschluss geprüft. Davon wurden 441 Personen im Verhältnis 2:1:2 auf die Studienarme Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg und Placebo randomisiert. Da für die Nutzenbewertung nur die Behandlungsgruppen Tafamidis 80 mg und Placebo relevant sind, wird der Studienarm Tafamidis 20 mg im Folgenden nicht weiter betrachtet.

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

Tabelle 14: Allgemeine Angaben zur Studie ATTR-ACT

Studie ATTR-ACT	Tafamidis n (%)	Placebo n (%)
Randomisiert	176	177
ITT-Population, n (%)	176 (100)	177 (100)
PP-Population, n (%) ¹⁾	171 (97)	169 (95)
Sicherheitspopulation, n (%)	176 (100)	177 (100)
<i>Beendigung der Studie, n (%)</i>		
Abgeschlossen ²⁾	113 (64,2)	85 (48,0)
Studienabbruch	38 (21,6)	54 (30,5)
Tod	25 (14,2)	38 (21,5)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%)	63 (35,8)	92 (52,0)
aufgrund von UE ³⁾	12 (6,8)	11 (6,2)
Lost to Follow-up	1 (0,6)	0
Tod	25 (14,2)	38 (21,5)
Protokollverletzung	1 (0,6)	1 (0,6)
Nicht weiter bereit an Studie teilzunehmen	17 (9,7)	37 (20,9)
Organtransplantation	5 (2,8)	5 (2,8)
Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung	2 (1,1)	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	k.A.	k.A.
Jegliche relevante Protokollverletzung, n (%)	k.A.	k.A.
<i>Behandlungsdauer (Monate)⁴⁾</i>		
MW (SD)	23,8 (9,6)	22,0 (9,7)
Median (min; max)	29,8 (0,3; 30,6)	27,9 (0,5; 30,6)
<i>Beobachtungsdauer ITT-Population (Monate)⁵⁾</i>		
MW (SD)	25,6 (8,1)	24,8 (7,9)
Median (min; max)	29,9 (1,1; 32,1)	29,7 (0,5; 31,4)

Studie ATTR-ACT	Tafamidis n (%)	Placebo n (%)
<i>Beobachtungsdauer Sicherheitspopulation, Monate</i>		
MW (SD)	24,6 (9,7)	22,7 (9,7)
Median (min; max)	30,6 (1,1; 31,5)	28,0 (0,5; 31,5)
Wechsel in die Extentionsstudie B3461045, n (%)	k.A.	k.A.
Herztransplantationen ⁶⁾ , n (%)	6 (3,4)	4 (2,3)
Eingesetzte mechanische Kreislaufunterstützung	2 (1,1)	0

¹⁾ 16 Personen, wurden vor dem Schließen der Datenbank aus der PP-Population ausgeschlossen, darunter 5 Personen aus der Gruppe Tafamidis 80 mg und 8 Personen aus der Placebo-Gruppe. Gründe waren die Einnahme nicht-erlaubter Begleitmedikationen (n = 2 Tafamidis, n = 3 Placebo) und fehlende Compliance bei der Einnahme der Studienmedikation < 80 % (n = 3 Tafamidis, n = 5 Placebo).

²⁾ Definiert als Personen, die während des Zeitfensters der Visite zu Monat 30 noch am Leben waren. Dazu gehören auch Personen, die nach diesem Zeitfenster verstorben sind, unabhängig davon, ob die Visite zu Monat 30 abgeschlossen wurde, solange die Studie nicht abgebrochen wurde. Jeweils 2 Personen aus jeder Studiengruppe wurden gewertet, als hätten sie die Studie abgeschlossen, obwohl die Visite zu Monat 30 fehlte.

³⁾ Der Bezug wird über die Bewertung des Zusammenhangs von Studienmedikation und UE im CRF durch das Prüfpersonal festgestellt.

⁴⁾ Behandlungsdauer ist definiert als die Zeit zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum der letzten Dosis.

⁵⁾ Beobachtungsdauer bezieht sich auf den Endpunkt Mortalität. Die Beobachtungsdauern für weitere Endpunkte sind dem jeweiligen Ergebniskapitel zu entnehmen.

⁶⁾ Besteht aus Herztransplantationen und kombinierten Herz-Lebertransplantationen.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; PP: Per Protokoll; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Das mittlere Alter der Testpersonen betrug ungefähr 75 Jahre. Etwas mehr Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe waren 75 Jahre oder älter (60 %), verglichen mit der Kontrollgruppe (49 %). Knapp 90 % der Studienteilnehmenden waren männlichen Geschlechts. In die Studie waren wesentlich mehr Personen mit Wildtyp-Genotyp (ca. 75 %) eingeschlossen. Zudem konnten nur sehr wenige Personen der NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen werden. Fast alle Testpersonen litten zu Studienbeginn unter mindestens einer weiteren Begleiterkrankung; charakteristisch für das hohe Alter waren dies insbesondere Gefäßerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie weitere Herzerkrankungen. Es zeigten sich keine nennenswerten Imbalancen zwischen den Studienarmen.

Alle Personen nahmen vor und während der Studie weitere Arzneimittel ein. Zu Baseline erhielten 89 % des Tafamidis-Arms und 91 % des Placebo-Arms mindestens eine Begleitmedikation. Die durchschnittliche Anzahl der Begleittherapien pro Person zu Studienbeginn ist nicht bekannt.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ATTR-ACT

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	75,2 (7,24)	74,1 (6,69)
Median (min; max)	76 (46; 88)	74 (51; 89)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i>		
< 75	71 (40,3)	90 (50,8)
≥ 75	105 (59,7)	87 (49,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	158 (89,8)	157 (88,7)
weiblich	18 (10,2)	20 (11,3)

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Abstammung (genetisch) n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	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
<i>Region n (%)</i>		
Europa	56 (31,8)	63 (35,6)
Nordamerika	109 (61,9)	108 (61,0)
Rest der Welt	11 (6,3)	6 (3,4)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	156 (88,6)	161 (91,0)
<i>Vorthherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	176 (100)	177 (100)
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i>		
MW (SD)	0,93 (1,18)	1,23 (1,44)
Median (min; max)	0,56 (0,00; 6,89)	0,67 (0,00; 7,89)
<i>Blutdruck (mmHG), MW (SD)</i>		
Systolischer Blutdruck liegend	115,57 (15,96)	115,14 (15,73)
Systolischer Blutdruck stehend	116,42 (16,31)	115,85 (15,90)
Diastolischer Blutdruck liegend	70,40 (10,26)	70,18 (9,48)
Diastolischer Blutdruck stehend	69,52 (11,81)	70,98 (10,34)
<i>Raucher, n (%)</i>		
niemals	93 (52,8)	104 (58,8)
aktuell	7 (4,0)	7 (4,0)
ehemalig	72 (40,9)	62 (35,0)
nicht spezifiziert	4 (2,3)	4 (2,3)
<i>NYHA-Klassifikation, n (%)</i>		
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
<i>TTR-Genotyp, n (%)</i>		
Wildtyp	134 (76,1)	134 (75,7)
hereditär	42 (23,9)	43 (24,3)
<i>NYHA-Klassifikation / TTR-Genotyp kombiniert¹, n (%)</i>		
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)

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Aktuelle Begleiterkrankungen, n (%)²⁾</i>		
Herzerkrankungen	176 (100)	173 (97,7)
Vorhofflimmern	151 (85,8)	150 (84,7)
Stauungsinsuffizienz	93 (52,8)	89 (50,3)
Koronare Herzkrankheit	40 (22,7)	49 (27,7)
Gastrointestinale Erkrankungen	35 (19,9)	40 (22,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	68 (38,6)	75 (42,4)
Hyperlipidämie	122 (69,3)	113 (63,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	53 (30,1)	58 (32,8)
Chronische Nierenerkrankung	55 (31,3)	68 (38,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (17,6)	41 (23,2)
Gefäßkrankungen	83 (47,2)	78 (44,1)
Hypertonie	104 (59,1)	107 (60,5)
	90 (51,1)	84 (47,5)
<i>BMI (kg/m²)</i>		
MW (SD)	26,32 (3,81)	26,33 (4,28)
Median (min; max)	26 (18,0; 40,0)	26 (16,0; 48,0)

¹⁾ Stratifikationsvariable.

²⁾ Relevante aktuelle Begleiterkrankungen zu Studienbeginn in $\geq 20\%$ einer Behandlungsgruppe. Kodiert nach MedDRA-Version 20.1; Darstellung von Systemorganklassen und Preferred Terms.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 16: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ATTR-ACT

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Behandlungsdauer (Monate)¹⁾</i>		
MW (SD)	23,8 (9,585)	22,0 (9,7)
Median (min; max)	29,8 (0,3; 30,6)	27,9 (0,5; 30,6)
<i>Adhärenz der Einnahme, n (%)²⁾</i>		
< 80 %	167 (100)	168 (100)
≥ 80 %	3 (1,8)	5 (3,0)
	164 (98,2)	163 (97,0)

¹⁾ Behandlungsdauer ist definiert als die Zeit zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum der letzten Dosis.

²⁾ Anzahl der eingenommenen Dosen der Studienmedikation dividiert durch die Anzahl der an der Studie teilgenommenen Tage. Ausschließlich Testpersonen, deren Adhärenz-Daten verfügbar und auswertbar waren, gingen in die Analyse ein. Personen mit weniger als 80 % Adhärenz wurden aus der Per-Protokoll-Population ausgeschlossen.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Angaben zu Begleitinterventionen können Tabelle 17 entnommen werden. Begleitinterventionen sind definiert als laufende oder begonnene Interventionen zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline (Tag 1) bis zur finalen Studienvsiste. Medikamentöse Interventionen wurden mittels WHODD (World Health Organization Drug Dictionary, Version März 2017) kodiert und zusammengefasst. Alle Studienteilnehmenden erhielten mindestens eine Begleittherapie. Am häufigsten kamen Diuretika zum Einsatz, mit vergleichbaren Anteilen in beiden Behandlungsgruppen. Zusätzlich dazu sind in der Tabelle auch alle nicht-medikamentösen Interventionen aufgelistet, kodiert nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), die während der Studie bei mehr als $\geq 15\%$ der Personen in einem Studienarm eingesetzt wurden. Bei ca. 15 % der Patientinnen und Patienten

in beiden Studienarmen wurde ein Herzschrittmacher implantiert und bei 10 % der Tafamidis-Gruppe sowie 15 % der Placebo-Gruppe ein implantierbarer Defibrillator.

Tabelle 17: Begleitinterventionen während der Studienbehandlung bei ≥ 15 % der Studienpopulation in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176 n (%)	Placebo N = 177 n (%)
Nicht medikamentöse Interventionen nach MedDRA	157 (89,2)	145 (81,9)
Einsetzen eines Herzschrittmachers	28 (15,9)	25 (14,1)
Kardioversion	22 (12,5)	30 (16,9)
Einsetzen eines implantierbaren Defibrillators	18 (10,2)	26 (14,7)
Medikamentöse Begleittherapien nach WHODD¹⁾	176 (100)	177 (100)
<i>Analgetika</i>		
Acetylsalicylsäure	64 (36,4)	73 (41,2)
Paracetamol	71 (40,3)	71 (40,1)
<i>Anästhetika</i>		
Lidocain	32 (18,2)	28 (15,8)
<i>Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung</i>		
Ceftriaxon	14 (8,0)	27 (15,3)
<i>Gichtpräparate</i>		
Allopurinol	57 (32,4)	56 (31,6)
<i>Antithrombotische Mittel</i>		
Acetylsalicylsäure	64 (36,4)	73 (41,2)
Apixaban	35 (19,9)	37 (20,9)
Heparin	28 (15,9)	35 (19,8)
Rivaroxaban	27 (15,3)	34 (19,2)
Warfarin	64 (36,4)	59 (33,3)
<i>Betablocker</i>		
Metoprolol	59 (33,5)	58 (32,8)
<i>Säuren/Elektrolyte/Glucose/Vitamine</i>		
Kalium	87 (49,4)	85 (48,0)
Natriumchlorid	27 (15,3)	27 (15,3)
<i>Herztherapie</i>		
Amiodaron	55 (31,3)	54 (30,5)
<i>Diuretika</i>		
Bumetanid	27 (15,3)	26 (14,7)
Eplerenon	23 (13,1)	27 (15,3)
Furosemid	135 (76,7)	138 (78,0)
Metolazon	27 (15,3)	46 (26,0)
Spirolacton	77 (43,8)	81 (45,8)
Torasemid	65 (36,9)	69 (39,0)
<i>Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen</i>		
Omeprazol	29 (16,5)	31 (17,5)
Pantoprazol	38 (21,6)	53 (29,9)
<i>Mittel gegen Obstipation</i>		
Docusat	17 (9,7)	33 (18,6)

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176 n (%)	Placebo N = 177 n (%)
<i>Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen</i>		
Atorvastatin	41 (23,3)	43 (24,3)
Simvastatin	32 (18,2)	39 (22,0)
<i>Schilddrüsentherapie</i>		
Levothyroxin	43 (24,4)	34 (19,2)
<i>Urologika</i>		
Tamsulosin	30 (17,0)	36 (20,3)
<i>Impfstoffe</i>		
Influenza	24 (13,6)	29 (16,4)
<i>Vitamine</i>		
Colecalciferol	31 (17,6)	30 (16,9)
Multivitamine	35 (19,9)	35 (19,8)

¹⁾ Ein Arzneimittel kann mehreren ATC-Klassifikationen zugeordnet werden. Um Doppelnennungen zu vermeiden, wurde ein spezifisches Arzneimittel jeweils nur unter einem ATC aufgeführt.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; WHODD: World Health Organization Drug Dictionary.

3.2 Mortalität

Für die Analysen zur Gesamtmortalität wurden die in der Studie ATTR-ACT aufgetretenen Todesfälle nach kardiovaskulärer Ursache klassifiziert. Tabelle 18 führt die Todesfälle nach Ursache sowie den Transplantationsstatus der Probanden in der Studie auf. Die Gesamtzahl der Todesfälle war mit 49 (28 %) unter Behandlung mit Tafamidis geringer als unter Placebo 72 (41 %). Der Anteil der kardiovaskulär bedingten Todesfälle an der Gesamtzahl der Todesfälle war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Testpersonen aus dem Tafamidis-Arm (4,5 %) wurden häufiger einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation bzw. einer Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unterzogen als Personen der Kontrollgruppe (2,3 %).

Tabelle 18: Angaben zu Todesfällen und Transplantationsstatus in der Studie ATTR-ACT

Studie ATTC-ACT	Tafamidis N = 176 n (%)	Placebo N = 177 n (%)
Gesamtzahl der Todesfälle ¹⁾	49 (27,8)	72 (40,7)
Kardiovaskulär-bedingt	36 (20,5)	50 (28,2)
Unbestimmt	4 (2,3)	9 (5,1)
Nicht-kardiovaskulär bedingt	9 (5,1)	13 (7,3)
Herztransplantationen ²⁾	6 (3,4)	4 (2,3)
Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen	2 (1,1)	0

¹⁾ Todesfälle bis Monat 30 nach Randomisierungen gemäß Aufzeichnungen in den Berichtsbögen.

²⁾ Besteht aus Herztransplantationen und kombinierten Herz-Lebertransplantationen.

Mortalität wurde untersucht über die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die mediane Beobachtungsdauer war mit 30 Monaten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In Abhängigkeit der kardiovaskulären Ursache der Todesfälle sowie der Wertung von Personen mit Transplantationen und Implantationen wurden unterschiedliche Analysen durchgeführt, die in Tabelle 19 aufgeführt sind.

In der Nutzenbewertung wird primär auf die Gesamtmortalität abgestellt, in die Todesfälle jeglicher Ursache eingehen und Personen mit Herz- oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zum Zeitpunkt des Ereignisses zensiert werden. Die Anzahl der Todesfälle während der Studie in der Tafamidis-Gruppe ist im Studienbericht mit 49 angegeben. Es ist unklar, weshalb mit 46 Ereignissen 3 Ereignisse weniger in die Analysen zur Gesamtmortalität eingingen als Todesfälle in der Studie auftraten. Eine Übersicht darüber, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils aus welchen Gründen zensiert wurden, konnte zudem nicht identifiziert werden. Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten der Tafamidis-Gruppe (HR: 0,63; 95%-KI: [0,43; 0,91]; $p = 0,0133$). Dieser Effekt war konsistent, unabhängig davon, ob Herztransplantationen oder kombinierte Herz-Lebertransplantationen bzw. Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen als Ereignisse und damit als Todesfälle gewertet wurden. Für die kardiovaskuläre Mortalität liegen keine Daten vor. Sofern Personen mit Herztransplantationen oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen als Ereignisse gewertet werden, zeigte sich ein numerischer Vorteil von Tafamidis (HR: 0,69; 95%-KI: [0,47; 1,01]), der jedoch knapp nicht signifikant war ($p = 0,0579$). Dabei gingen in die Analysen zur kardiovaskulär bedingten Mortalität auch verstorbene Personen als Ereignisse ein, deren kardiovaskuläre Ursache „unbestimmt“ war. In den Subgruppen zeigte sich keine Interaktion für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 19: Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Beobachtungsdauer (Monate)</i>		
MW (SD)	25,60 (8,08)	24,75 (7,93)
Median (min; max)	29,86 (1,1; 32,1)	29,67 (0,5; 31,4)
Gesamtmortalität¹⁾		
Ereignisse, n (%)	46 (26,1)	72 (40,7)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Medianes Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [30,1; n.e.]
HR [95%-KI] ³⁾	0,63 [0,43; 0,91]	
p-Wert	0,0133	
Gesamtmortalität, Transplantation und Implantation als Tod gewertet		
Ereignisse, n (%), davon	54 (30,7)	76 (42,9)
Todesfälle	46 (26,1)	72 (40,7)
Herztransplantationen	6 (3,4)	4 (2,3)
Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen	2 (1,1)	0
<i>Zensierungen, n (%)</i>		
Am Leben zum Zeitpunkt der Analyse	122 (69,3)	101 (57,1)
Lost to Follow-up	0	0
Medianes Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [29,7; n.e.]
HR [95%-KI] ³⁾	0,69 [0,49; 0,98]	
p-Wert	0,038	

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
Kardiovaskulär bedingte Mortalität⁴⁾¹⁾		
Kardiovaskulär bedingte Todesfälle, n (%)	37 (21,0)	59 (33,3)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Medianes Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	k.A.	k.A.
HR [95%-KI] ³⁾ p-Wert		k.A.
Kardiovaskulär bedingte Mortalität, Transplantation und Implantation als Tod gewertet		
Ereignisse, n (%), davon	45 (25,6)	63 (35,6)
Kardiovaskulär bedingte Todesfälle ⁴⁾	37 (21,0)	59 (33,3)
Herztransplantationen	6 (3,4)	4 (2,3)
Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen	2 (1,1)	0
<i>Zensierungen, n (%)</i>		
Am Leben zum Zeitpunkt der Analyse	122 (69,3)	101 (57,1)
Tod aufgrund nicht kardiovaskulärer Ursache	9 (5,1)	13 (7,3)
Lost to Follow-up	0	0
Medianes Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
HR [95%-KI] ³⁾ p-Wert		0,69 [0,47; 1,01] 0,0579

¹⁾ Personen mit Herztransplantation oder kombinierter Herz-Lebertransplantation bzw. Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wurden zum Zeitpunkt des Ereignisses zensiert.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

³⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell mit TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III) als Faktoren.

⁴⁾ Bestehend aus kardiovaskulär bedingt gewerteten Todesfällen sowie unbestimmten Todesfällen.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert; n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin.

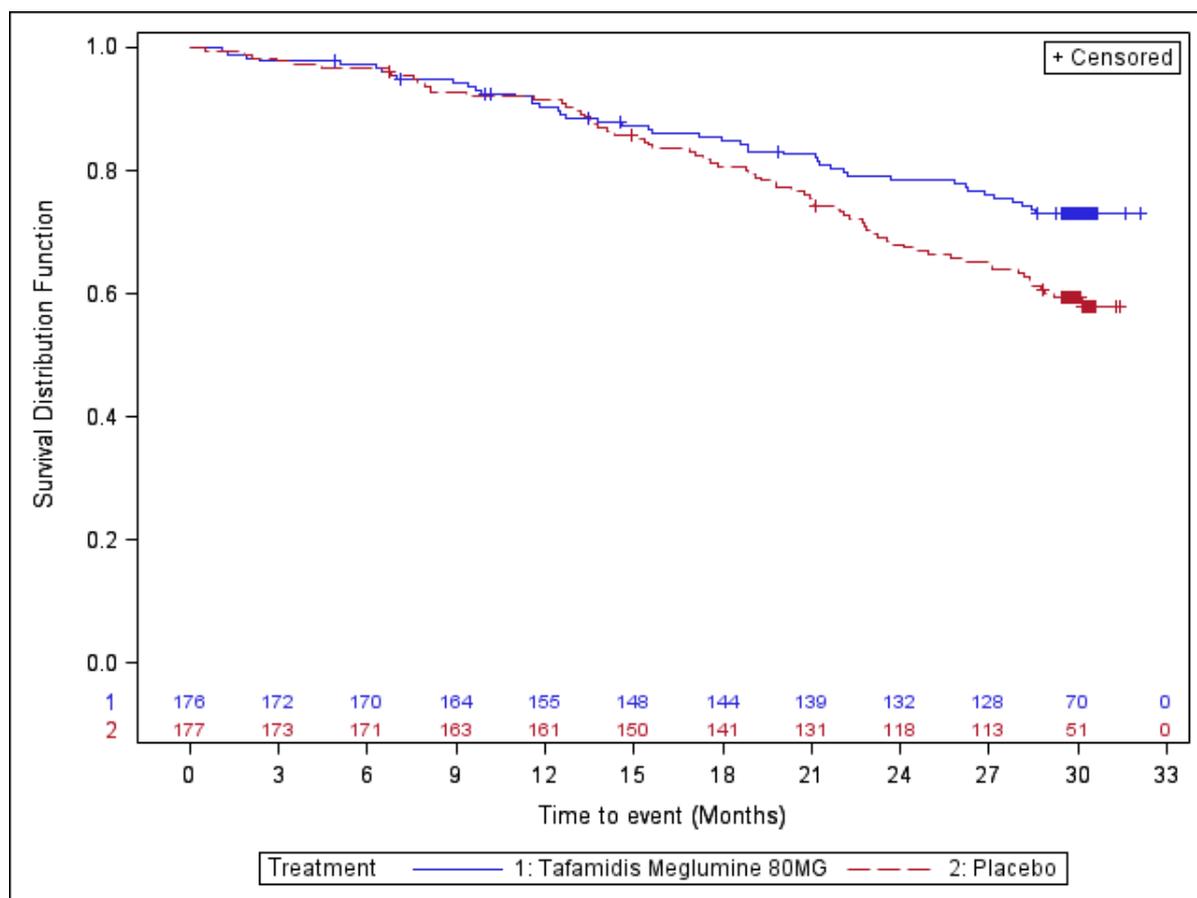


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT (ausschließlich Todesfälle als Ereignisse gewertet)

3.3 Morbidität

Hospitalisierungen

In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Personen und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Für die Analyse der Häufigkeit wurde die jährliche Rate jeglicher Hospitalisierung bzw. kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen aus der jeweiligen Anzahl der Hospitalisierungen pro Person und der Jahre unter Beobachtung errechnet. Die jährliche Rate und die adjustierte Rate weichen dabei stark voneinander ab. Unklar ist auch, warum die Behandlungsdauer mit in das Modell zur statistischen Analyse einging. Aus den mittels Poisson-Regression adjustierten Raten resultierte ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis zugunsten von Tafamidis, sowohl bei der Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen (0,82; 95%-KI: [0,71; 0,95]; $p = 0,0089$) als auch der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen (0,70; 95%-KI: [0,57; 0,85]; $p = 0,0005$). Fehlende Werte wurden in den primären Analysen nicht ersetzt.

Bei zwei Sensitivitätsanalysen für die Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen zeigten sich ebenfalls gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte. Dabei wurden als „unbestimmt“ gewertete Hospitalisierungen aus der Analyse ausgeklammert bzw. eine Multiple Imputation fehlender Werte vorgenommen ($p = 0,0005$ und $p < 0,0001$).

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierungen“ in der Studie ATTR-ACT

Studie ATTR-ACT	Tafamidis			Placebo			Tafamidis vs. Placebo
	N (%) ¹⁾	Jährliche Rate ²⁾ MW (SD)	Rate ³⁾ [95%-KI]	N (%) ¹⁾	Jährliche Rate ²⁾ MW (SD)	Rate ³⁾ [95%-KI]	Ratenverhältnis ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen							
Gesamtrate an Hospitalisierungen	125 (71,0)	1,66 (2,97)	0,96 [0,86; 1,06]	136 (76,8)	1,58 (2,35)	1,16 [1,05; 1,29]	0,82 [0,71; 0,95] 0,0089
Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen							
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen	96 (54,5)	1,01 (2,36)	0,49 [0,42; 0,57]	107 (60,5)	0,88 (1,20)	0,70 [0,62; 0,80]	0,70 [0,57; 0,85] 0,0005

¹⁾ Anzahl der Personen mit mindestens einer Hospitalisierung.

²⁾ Entspricht der Anzahl der Hospitalisierungen bzw. kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen pro Person dividiert durch die Patientenjahre unter Beobachtung.

³⁾ Poisson-Regression adjustiert nach Behandlungsdauer mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen, Interaktion Behandlung* TTR-Genotyp und Interaktion Behandlung*NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III) als Faktoren.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin.

Interaktionstests ergaben für die Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen eine Effektmodifikation ($p < 0,0001$) durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III). In der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Ratenverhältnis: 0,67; 95%-KI: [0,56; 0,80]; $p < 0,001$) zugunsten von Tafamidis. Dieser Effekt kehrte sich in der Subgruppe NYHA-Klasse III zuungunsten von Tafamids um (1,26; 95%-KI: [0,99; 1,61]; $p = 0,0613$), allerdings ohne den Nachweis einer statistischen Signifikanz.

Auch für die Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen zeigte sich eine Effektmodifikation ($p < 0,0001$) durch das Merkmal NYHA-Klassifikation. Der Effekt der beiden Subgruppen war jeweils statistisch signifikant. In der NYHA-Klasse I + II zugunsten von Tafamidis (Ratenverhältnis: 0,49; 95%-KI: [0,38; 0,64]; $p < 0,0001$). Bei Personen mit NYHA-Klasse III dagegen zugunsten von Placebo (Ratenverhältnis: 1,46; 95%-KI: [1,07; 2,00]; $p < 0,0177$).

Gefähigkeit (6MWT)

Zur letzten geplanten Visite zu Monat 30 liegen bezogen auf die ITT-Population lediglich Ergebnisse für 57 % der Tafamidis-Gruppe und 40 % der Kontrollgruppe vor. Die Rücklaufquoten bezogen auf alle Personen, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, liegen nicht vor und lassen sich aus den Unterlagen auch nicht rekonstruieren. Für die Analyse wurden alle Testpersonen berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung Post-Baseline. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 90 % der mit Tafamidis behandelten Personen und 86 % der Personen aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein (s. Tabelle 22). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Es ist unklar, wie viele Werte fehlen und ob diese fehlenden Werte zufällig sind.

Personen in der Interventionsgruppe verschlechterten sich während der Studie im Mittel um -54,77 m und damit weniger stark als Personen aus der Kontrollgruppe mit -130,54 m. Für die

mittlere Veränderung der Gehstrecke von Baseline bis Monat 30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis (Mittelwertdifferenz (MWD): 75,77 m; 95%-KI: [55,99; 95,55]; $p < 0,0001$). Das Konfidenzintervall (KI) des Effekts liegt basierend auf Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In den Subgruppenanalysen zeigte sich keine Effektmodifikation.

Tabelle 21: Veränderung im 6MWT in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Baseline</i> n (%) ¹⁾ Gehstrecke in Metern, MW (SD)	176 (100) 344,78 (120,28)	177 (100) 353,26 (125,98)
<i>Monat 30</i> n (%) ¹⁾ Gehstrecke in Metern, MW (SD)	101 (57) 364,73 (126,08)	70 (40) 333,76 (117,45)
<i>Veränderung der Gehstrecke in Metern zwischen Monat 30 und Baseline</i> n (%) ²⁾ MW (SD) n (%) ³⁾ LS-MW (SE) ⁴⁾⁵⁾	101 (57) -31,17 (85,33) 158 (90) -54,77 (7,46)	70 (40) -89,67 (105,16) 152 (86) -130,54 (9,80)
LS-MWD [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾ p-Wert	75,77 [55,99; 95,55] < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,97 [0,65; 1,29]	

¹⁾ Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zum jeweiligen Zeitpunkt.

²⁾ Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zu Baseline und Monat 30.

³⁾ Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zu Baseline und einer weiteren Erhebung post-Baseline.

⁴⁾ Alle Personen, deren TTR-Genotypisierung vorlag und mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung gingen in die Analyse ein.

⁵⁾ ANCOVA (MMRM) einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix; Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und Person-im-Zentrum als zufällige Effekte.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTR: Transthyretin.

EQ-5D-VAS

Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wie hoch die Rücklaufquoten bezogen auf die noch lebenden Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten waren. Bezogen auf die gesamte ITT-Population beantworteten zu Monat 24 (68 % Tafamidis-Arm, 54 % Placebo-Arm) und Monat 30 (62 % Tafamidis-Arm, 47 % Placebo-Arm) weniger als 70 % der Testpersonen den EQ-5D-VAS. Unter Berücksichtigung der in der Studie aufgetretenen Todesfälle liegt die Rücklaufquote möglicherweise bei über 70 %. Sie kann aus den vorliegenden Daten jedoch nicht vollständig rekonstruiert werden. Für die Analyse wurden alle Testpersonen berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung Post-Baseline. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 91 % der mit Tafamidis behandelten Personen und 90 % der Personen aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein. Fehlende Werte wurden in der primären Analyse nicht ersetzt. Es ist unklar, wie viele Werte fehlen und ob diese fehlenden Werte zufällig sind.

Im Vergleich zu Baseline verschlechterte sich der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS zu Monat 30 in der Interventionsgruppe um 2,21 Punkte und in der Kontrollgruppe um 9,96.

Die Veränderung über den Studienzeitraum mittels ANCOVA (MMRM) betrug im Tafamidis-Arm -3,43 Punkte und in der Placebo-Gruppe -12,92. Der Unterschied nach LS-MWD (Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz) liegt bei 9,49 Punkten (95%-KI: [6,05; 12,94]) und ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Das Konfidenzintervall des Effekts liegt basierend auf Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In zwei Sensitivitätsanalysen wurden fehlenden Werte basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzt. In beiden Analysen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ($p = 0,0182$ und $p = 0,0056$). Lediglich bei der Analyse des Pattern-Mixture-Modells 1 zeigte sich ein Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 22: Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
Baseline n (%) ¹⁾ MW (SD)	173 (98) 68,27 (18,36)	177 (100) 66,48 (17,76)
Monat 30 n (%) ¹⁾ MW (SD)	109 (62) 68,91 (18,22)	84 (47) 58,04 (21,43)
Veränderung zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline n (%) ²⁾ MW (SD) n (%) ³⁾ LS-MW (SE) ⁴⁾⁵⁾	106 (60) -2,21 (16,51) 160 (91) -3,43 (1,40)	84 (47) -9,96 (20,73) 160 (90) -12,92 (1,62)
LS-MWD [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾ p-Wert	9,49 [6,05; 12,94] < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,65 [0,35; 0,94]	

¹⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

²⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zu Baseline und Monat 30.

³⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zu Baseline und einer weiteren Erhebung Post-Baseline.

⁴⁾ Alle Personen, deren TTR-Genotypisierung vorlag und mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Baseline Erhebung gingen in die Analyse ein.

⁵⁾ ANCOVA (MMRM) einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix; Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und Person-im-Zentrum als zufällige Effekte.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTR: Transthyretin.

Interaktionstests ergaben für den Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-VAS eine Effektmodifikation durch das Merkmal TTR-Genotyp ($p = 0,0036$) und Region ($p = 0,0172$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war bei Personen mit hereditärem TTR-Genotyp wesentlich größer (LS-MWD: 25,59; 95%-KI: [13,60; 37,59]; $p < 0,0001$) als bei Personen mit Wildtyp-TTR-Genotyp (LS-MWD: 7,05; 95%-KI: [3,42; 10,68]; $p < 0,0001$), bei denen das Konfidenzintervall für Hedges' g die Irrelevanzschwelle von 0,2 schneidet. Für das Merkmal Region zeigte sich in der Subgruppe „Rest der Welt“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD: -3,26; 95%-KI: [-12,28; 5,76]; $p = 0,4728$), wohingegen sich für die Regionen „Europa“ (LS-MWD: 11,34; 95%-KI: [5,68; 17,00]; $p < 0,0001$) und „Nordamerika“ (LS-MWD: 9,80; 95%-KI: [5,75; 13,85]; $p < 0,0001$) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, wobei das Konfidenzintervall des Effekts basierend auf Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle

von 0,2 liegt. Die Personenzahl in der Subgruppe „Rest der Welt“ lag jedoch lediglich bei 11 in der Interventions- und bei 6 in der Kontrollgruppe.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie ATTR-ACT über den KCCQ erhoben. Es konnten keine Angaben dazu identifiziert werden, wie hoch die Rücklaufquoten bezogen auf die noch lebenden Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten waren. Bezogen auf die gesamte ITT-Population beantworteten zu Monat 24 (68 % Tafamidis-Arm, 54 % Placebo-Arm) und Monat 30 (63 % Tafamidis-Arm, 47 % Placebo-Arm) weniger als 70 % der Probanden den KCCQ. Es ist unklar, wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt schon verstorben waren bzw. das Kriterium für eine Verbesserung oder Verschlechterung um 5 Punkte bereits erreicht hatten. Darüber hinaus ist auch unklar, wie viele Personen zensiert wurden und aus welchen Gründen.

Zur Auswertung führt der pU Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung im KCCQ-OSS durch. 105 Personen (59,7 %) der Interventionsgruppe verschlechterten sich im Studienverlauf um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS verglichen mit 128 Personen (72,3 %) der Kontrollgruppe. Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (HR: 0,62; 95%-KI: [0,47; 0,80]; $p = 0,0003$). In der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte verbesserten sich numerisch mehr Personen aus dem Tafamidis-Arm, dieser Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant (HR: 1,27; 95%-KI: [0,90; 1,77]; $p = 0,1716$). Neben der Relevanzschwelle von 5 Punkten wurden vom pU außerdem Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten für die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung im KCCQ-OSS untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen waren für die Zeit bis zur Verschlechterung statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (HR: 0,61; 95%-KI: [0,46; 0,79]; $p = 0,0002$ und HR: 0,54; 95%-KI: [0,40; 0,72]; $p < 0,0001$) und nicht statistisch signifikant für die Zeit bis zur Verbesserung (HR: 1,27; 95%-KI: [0,89; 1,80]; $p = 0,1895$ und HR: 1,23; 95%-KI: [0,82; 1,86]; $p = 0,3226$). Die Analysen waren somit konsistent zu den Ergebnissen der Relevanzschwelle von 5 Punkten.

In den Subgruppenanalysen zeigte sich keine Effektmodifikation.

Tabelle 23: KCCQ-OSS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Beobachtungsdauer in Monaten</i>		
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)
Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte		
Ereignisse, n (%)	105 (59,7)	128 (72,3)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung ¹⁾ , Monate [95%-KI]	17,81 [11,93; 18,20]	11,99 [11,63; 12,19]
HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert		0,62 [0,47; 0,80] 0,0003

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte		
Ereignisse, n (%)	76 (43,2)	61 (34,5)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Mediane Zeit bis zur Verbesserung ¹⁾ , Monate [95%-KI]	20,11 [12,35; n.e.]	n.e. [24,05; n.e.]
HR [95%-KI] ²⁾	1,27 [0,90, 1,77]	
p-Wert	0,1716	

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell, mit TTR-Genotyp, Behandlung und Baseline-Wert als Faktoren.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n.e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin.

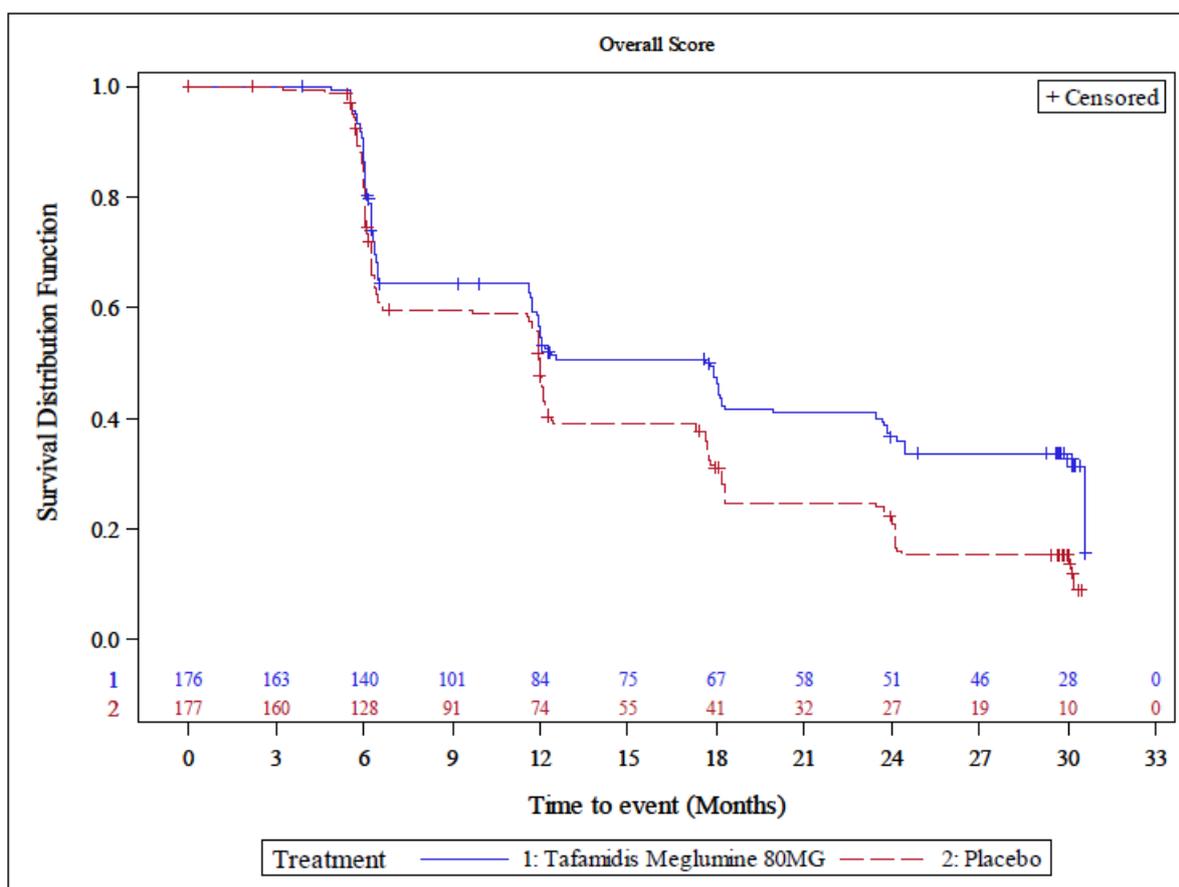


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte; ITT-Population

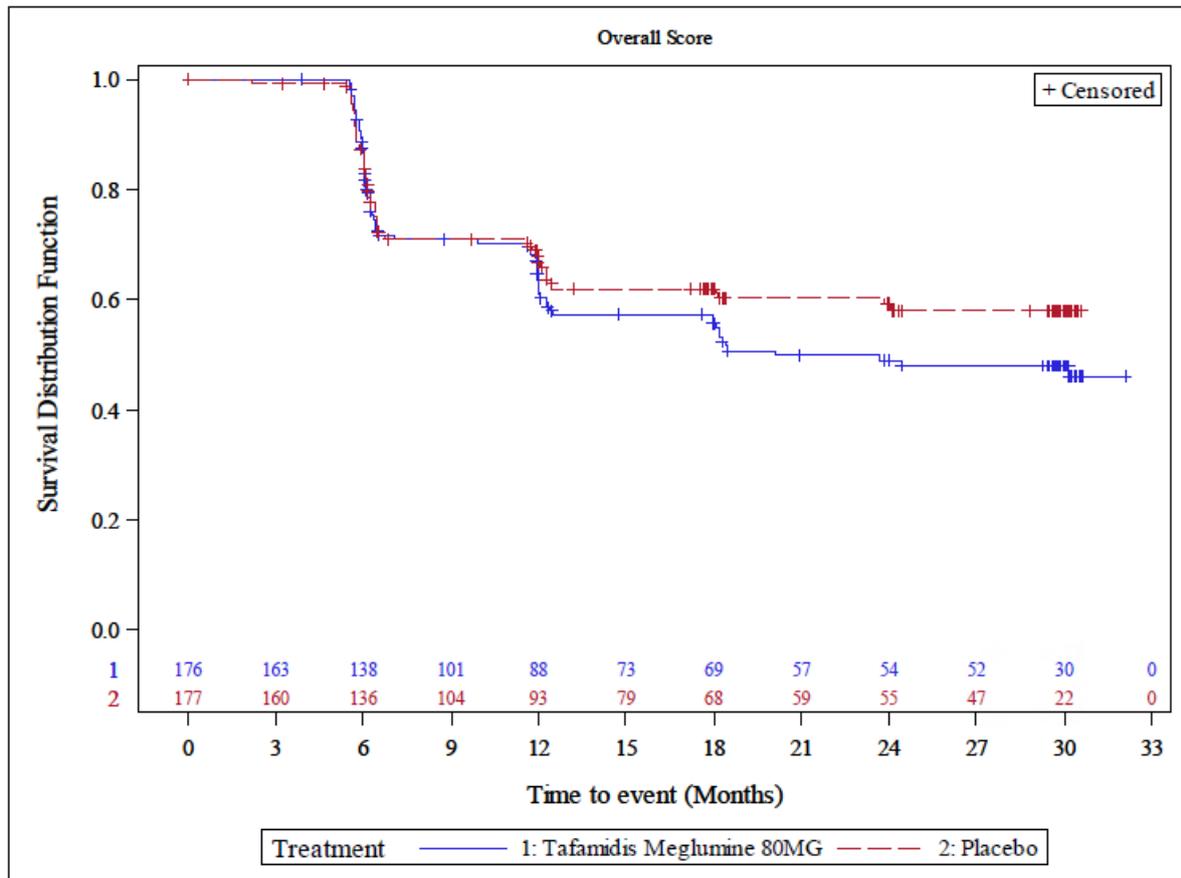


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte; ITT-Population

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen ist in Tabelle 25 die Veränderung im KCCQ-OSS zwischen Baseline und Monat 30 dargestellt. Die Veränderung über den Studienzeitraum mittels ANCOVA (MMRM) betrug im Tafamidis-Arm -7,34 Punkte und in der Placebo-Gruppe -20,82. Der Unterschied nach LS-MWD liegt bei 13,48 Punkten (95%-KI: [9,16; 17,80]) und ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Das Konfidenzintervall des Effekts liegt basierend auf Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In den Subgruppenanalysen zeigte sich keine Effektmodifikation.

Tabelle 24: Veränderung im KCCQ-OSS in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
Baseline n (%) ¹⁾ MW (SD)	176 (100) 67,12 (21,29)	177 (100) 65,90 (21,74)
Monat 30 n (%) ¹⁾ MW (SD)	110 (63) 68,76 (21,42)	84 (47) 53,83 (24,42)
Veränderung zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline n (%) ²⁾ MW (SD) n (%) ³⁾ LS-MW (SE) ⁴⁾⁵⁾	110 (63) -3,91 (19,29) 163 (93) -7,34 (1,50)	84 (47) -14,64 (21,41) 160 (90) -20,82 (1,98)
LS-MWD [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾ p-Wert	13,48 [9,16; 17,80] < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,80 [0,50; 1,09]	

¹⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

²⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zu Baseline und Monat 30.

³⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zu Baseline und einer weiteren Erhebung post-Baseline.

⁴⁾ Alle Personen deren TTR-Genotypisierung vorlag und mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung gingen in die Analyse ein.

⁵⁾ ANCOVA (MMRM) einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix; Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und Person-im-Zentrum als zufällige Effekte.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance ITT: Intention-to-Treat; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTR: Transthyretin.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Insgesamt 173 Personen (98,3 %) aus der Tafamidis-Gruppe erlitten mindestens ein UE, verglichen mit 175 Personen (98,9 %) der Placebo-Gruppe. Weder bei der Zeit bis zum ersten schweren UE noch bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten etwas häufiger in der Kontrollgruppe auf, doch auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, befinden sich im Anhang.

In Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der Systemorganklasse „Herz-erkrankungen“ zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem zeigten sich in den Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen.

Tabelle 25: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation

Studie ATTR-ACT	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
UE	173 (98,3)	0,92 [0,62; 1,15]	175 (98,9)	0,95 [0,69; 1,22]	-
Schwere UE	110 (62,5)	20,04 [14,72; 24,54]	114 (64,4)	19,68 [14,32; 23,39]	0,94 [0,72; 1,22] 0,6378
SUE	133 (75,6)	12,39 [8,74; 16,49]	140 (79,1)	10,64 [8,8; 15,38]	0,92 [0,72; 1,17] 0,4901
Therapieabbruch aufgrund von UE	40 (22,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	51 (28,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,75 [0,49; 1,13] 0,1665

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) und TTR-Genotyp als Faktoren.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Interaktionstests ergaben für die Therapieabbrüche aufgrund von UE eine Effektmodifikation ($p < 0,0346$) durch das Merkmal Geschlecht. In der Subgruppe der weiblichen Testpersonen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR: 0,14; 95%-KI: [0,03; 0,59]; $p < 0,007$) zugunsten von Tafamidis. In der Subgruppe der Männer war der Effekt nicht statistisch signifikant (HR: 0,90; 95%-KI: [0,58; 1,41]; $p = 0,6539$).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Bezogen auf Systemorganklassen traten die häufigsten UE in den Bereichen „Herzkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Eine vollständige Auflistung aller UE nach Systemorganklasse und Preferred Term ist Tabelle 26 zu entnehmen. Das Hazard Ratio für die Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zeigt jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis.

In den Preferred Terms zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Hazard Ratio bei „Dyspnoe“, „Pleuraerguss“, „Akute Nierenschädigung“, „Diarrhö“, „Erbrechen“, „Übelkeit“, „Periphere Neuropathie“, „Muskelschwäche“, „Verminderter Appetit“, „Flüssigkeitsretention“, „Gicht“ und „Gewicht erniedrigt“ jeweils ebenfalls zugunsten von Tafamidis.

Zuungunsten von Tafamidis zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den Preferred Terms „Gleichgewichtsstörungen“ und „Sinusitis“.

Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzkrankungen“ liegen für die Systemorganklassen und Preferred Terms nicht vor.

Tabelle 26: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	93 (52,8)	20,63 [14,75; 29,27]	103 (58,2)	15,51 [11,99; 20,99]	0,84 [0,63; 1,11] 0,2269
Asthenie	18 (10,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	11 (6,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,68 [0,79; 3,57] 0,1768
Brustkorbschmerz	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	10 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,00 [0,43; 2,37] 0,9919
Ermüdung	29 (16,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	33 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,48; 1,30] 0,3474
Gangstörung	4 (2,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	11 (6,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,32 [0,10; 1,01] 0,0527
Ödem	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	20 (11,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,50 [0,24; 1,05] 0,0682
Ödem Peripher	30 (17,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	31 (17,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,93 [0,56; 1,54] 0,7788
Augenerkrankungen	30 (17,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	23 (13,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,20 [0,69; 2,06] 0,5214
Endokrine Erkrankungen	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	16 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,84 [0,41; 1,70] 0,6219
Hypothyreose	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	10 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,08 [0,47; 2,52] 0,8493
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	76 (43,2)	n.e. [18,4; n.e.]	111 (62,7)	15,01 [11,7; 19,55]	0,57 [0,42; 0,76] 0,0001
Belastungsdyspnoe	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	14 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,64 [0,28; 1,44] 0,2816
Dyspnoe	29 (16,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	55 (31,1)	n.e. [31,01; n.e.]	0,46 [0,29; 0,73] 0,0009
Epistaxis	13 (7,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,82 [0,39; 1,73] 0,6062
Husten	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	30 (16,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,60 [0,34; 1,05] 0,0755
Pleuraerguss	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	32 (18,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,21; 0,73] 0,0031
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	28 (15,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	23 (13,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,12 [0,64; 1,94] 0,6968

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	55 (31,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	51 (28,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,00 [0,68; 1,47] 0,9989
Ausschlag	6 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,47 [0,18; 1,26] 0,1336
Pruritus	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,80 [0,37; 1,72] 0,5700
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55 (31,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	74 (41,8)	27,17 [22,51; n.e.]	0,65 [0,45; 0,92] 0,0148
Akute Nierenschädigung	17 (9,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	29 (16,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,51 [0,28; 0,94] 0,0301
Hämaturie	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	17 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,55 [0,25; 1,19] 0,1291
Harnretention	7 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,49 [0,20; 1,24] 0,1336
Nierenversagen	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,04 [0,42; 2,57] 0,9354
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (13,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	24 (13,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,93 [0,53; 1,64] 0,7953
Anämie	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,78 [0,35; 1,74] 0,5409
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (51,1)	20,14 [15,9; n.e.]	100 (56,5)	15,11 [10,15; 21,75]	0,83 [0,63; 1,11] 0,2086
Diarrhö	22 (12,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	39 (22,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,53 [0,31; 0,89] 0,0170
Erbrechen	7 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	16 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,16; 0,96] 0,0406
Obstipation	26 (14,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	30 (16,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,48; 1,37] 0,4279
Übelkeit	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	36 (20,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,52 [0,30; 0,90] 0,0191
Erkrankungen des Nervensystems	81 (46,0)	29,27 [14,82; n.e.]	94 (53,1)	17,81 [12,55; 23,72]	0,79 [0,59; 1,06] 0,1218
Gleichgewichtsstörung	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	2 (1,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	7,45 [1,70; 32,65] 0,0077
Kopfschmerz	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	11 (6,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,80 [0,33; 1,94] 0,6253
Periphere Neuropathie	3 (1,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,24 [0,07; 0,85] 0,0265
Schwindelgefühl	25 (14,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	37 (20,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,62 [0,37; 1,04] 0,0684
Synkope	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	16 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,66 [0,30; 1,42] 0,2849
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	10 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,33 [0,59; 3,01] 0,4878

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Gefäßerkrankungen	44 (25,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	46 (26,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,89 [0,59; 1,35] 0,5849
Hypotonie	19 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	19 (10,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,94 [0,49; 1,77] 0,8406
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,54 [0,77; 3,09] 0,2202
Herzkrankungen	125 (71,0)	11,76 [10,35; 15,24]	124 (70,1)	12,16 [8,61; 15,61]	0,97 [0,75; 1,24] 0,7924
Herzinsuffizienz	46 (26,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	60 (33,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,69 [0,47; 1,01] 0,0566
Herzinsuffizienz akut	24 (13,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	17 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,30 [0,70; 2,43] 0,4092
Stauungsinsuffizienz	22 (12,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	33 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,63 [0,37; 1,08] 0,0934
Tachykardie ventrikulär	7 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,18; 1,12] 0,0860
Vorhofflattern	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,59 [0,27; 1,32] 0,2018
Vorhofflimmern	35 (19,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	33 (18,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,98 [0,61; 1,57] 0,9226
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	116 (65,9)	13,04 [10,51; 16,1]	109 (61,6)	18,04 [13,93; 20,9]	1,08 [0,83; 1,40] 0,5875
Bronchitis	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	19 (10,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,04 [0,56; 1,95] 0,8909
Harnwegsinfektion	16 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	27 (15,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,54 [0,29; 1,00] 0,0502
Infektion der oberen Atemwege	17 (9,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	16 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,99 [0,50; 1,95] 0,9687
Nasopharyngitis	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	17 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,74 [0,36; 1,51] 0,4094
Pneumonie	23 (13,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	17 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,30 [0,69; 2,44] 0,4123
Sinusitis	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	9,12 [1,16; 71,47] 0,0353
Zellulitis	8 (4,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,68 [0,28; 1,67] 0,4035
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,94 [0,46; 1,93] 0,8725
Psychiatrische Erkrankungen	43 (24,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	42 (23,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,01 [0,66; 1,54] 0,9723
Schaflosigkeit	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	22 (12,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,86 [0,47; 1,58] 0,6235
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	86 (48,9)	24,74 [17,61; 30,26]	85 (48,0)	19,06 [14,0; n.e.]	0,91 [0,68; 1,23] 0,5561
Arthralgie	18 (10,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,42; 1,48] 0,4543

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Muskelschwäche	5 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,35 [0,12; 0,98] 0,0464
Muskelspasmen	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	14 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,96 [0,46; 2,00] 0,9207
Rückenschmerzen	17 (9,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	24 (13,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,69 [0,37; 1,29] 0,2483
Schmerz in einer Extremität	27 (15,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	20 (11,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,28 [0,72; 2,30] 0,3971
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (7,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	11 (6,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,16 [0,51; 2,60] 0,7249
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (41,5)	n.e. [27,24; n.e.]	110 (62,1)	19,29 [15,15; 22,44]	0,53 [0,39; 0,71] < 0,0001
Verminderter Appetit	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	25 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,50 [0,26; 0,97] 0,0411
Flüssigkeitsretention	6 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	16 (9,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,34 [0,13; 0,88] 0,0260
Gicht	18 (10,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	29 (16,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,55 [0,31; 1,00] 0,0494
Hyperkaliämie	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,82 [0,37; 1,84] 0,6291
Hypokaliämie	16 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	19 (10,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,78 [0,40; 1,51] 0,4570
Hyponatriämie	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,89 [0,41; 1,97] 0,7800
Überwässerung	19 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	29 (16,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,62 [0,35; 1,11] 0,1080
Untersuchungen	73 (41,5)	n.e. [20,63; n.e.]	85 (48,0)	23,95 [20,67; 27,43]	0,82 [0,60; 1,12] 0,2027
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	11 (6,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,76 [0,31; 1,84] 0,5423
Gewicht erhöht	13 (7,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,09 [0,49; 2,40] 0,8340
Gewicht erniedrigt	8 (4,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	18 (10,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,41 [0,18; 0,94] 0,0354
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	68 (38,6)	n.e. [29,14; n.e.]	66 (37,3)	n.e. [25,82; n.e.]	0,96 [0,68; 1,35] 0,8217
Kontusion	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	5 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,23 [0,77; 6,46] 0,1393
Sturz	43 (24,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	41 (23,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,01 [0,65; 1,55] 0,9800

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

²⁾ Cox Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) und TTR-Genotyp als Faktoren.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Transthyretin.

Schwere Unerwünschte Ereignisse

Die Einteilung der UE nach ihrer Schwere erfolgte nach einer durch den pU präspezifizierten Kategorisierung durch das Studienpersonal in „mild“, „moderat“ oder „schwer“ und bezog sich auf die Intensität des jeweiligen UE unter Berücksichtigung der Beeinträchtigung der alltäglichen Funktionalität der Patientinnen und Patienten.

In Tabelle 27 sind die schweren UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen aufgeführt. Die Analyse mittels Hazard Ratio ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 27: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Patienten mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	18 (10,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,83 [0,42; 1,64] 0,5902
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	19 (10,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,73 [0,36; 1,46] 0,3707
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (9,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	20 (11,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,43; 1,56] 0,5365
Akute Nierenschädigung	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	11 (6,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,77 [0,32; 1,86] 0,5563
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	11 (6,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,49 [0,18; 1,34] 0,1643
Erkrankungen des Nervensystems	17 (9,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	23 (13,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,68 [0,36; 1,28] 0,2335
Gefäßerkrankungen	4 (2,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,40 [0,12; 1,30] 0,1266
Herzkrankungen	61 (34,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	75 (42,4)	30,06 [23,92; n.e.]	0,74 [0,53; 1,04] 0,0854
Herzinsuffizienz	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	25 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,77 [0,43; 1,39] 0,3887
Herzinsuffizienz akut	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,83 [0,38; 1,82] 0,6385
Stauungsinsuffizienz	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	22 (12,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,65 [0,34; 1,26] 0,2074
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (13,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	22 (12,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,99 [0,55; 1,77] 0,9611
Pneumonie	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	7 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,39 [0,53; 3,68] 0,5016
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	18 (10,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,49 [0,22; 1,08] 0,0781
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,03 [0,92; 4,50] 0,0807
Sturz	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	5 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,51 [0,88; 7,16] 0,0858

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) und TTR-Genotyp als Faktoren.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 28 aufgeführt. Rund die Hälfte aller Personen erlitten während der Studie mindestens ein SUE der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“. Die Analyse mittels Hazard Ratio ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 28: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (7,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,90 [0,43; 1,91] 0,7891
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	23 (13,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,83 [0,45; 1,51] 0,5412
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	25 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,44; 1,42] 0,4304
Akute Nierenschädigung	13 (7,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,38; 1,67] 0,5429
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	13 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,36; 1,81] 0,6115
Erkrankungen des Nervensystems	16 (9,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	24 (13,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,63 [0,34; 1,19] 0,1568
Synkope	6 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	10 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,56 [0,20; 1,55] 0,2675
Gefäßerkrankungen	6 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,63 [0,22; 1,77] 0,3793
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	5 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,92 [0,66; 5,63] 0,2331
Herzerkrankungen	86 (48,9)	28,42 [23,33; n.e.]	97 (54,8)	21,88 [18,56; 26,22]	0,82 [0,61; 1,10] 0,1869
Herzinsuffizienz	34 (19,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	29 (22,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,51; 1,29] 0,3828
Herzinsuffizienz akut	23 (13,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	17 (9,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,24 [0,66; 2,33] 0,5013
Stauungsinsuffizienz	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	32 (18,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,59 [0,34; 1,04] 0,0690
Vorhofflimmern	11 (6,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	8 (4,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,27 [0,51; 3,18] 0,6039

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (18,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	37 (20,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,82 [0,51; 1,32] 0,4192
Pneumonie	13 (7,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	12 (6,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,03 [0,47; 2,27] 0,9326
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	24 (13,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,57 [0,29; 1,10] 0,0942
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (13,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	14 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,72 [0,89; 3,33] 0,1097
Sturz	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	5 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,94 [0,65; 5,83] 0,2374

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) und TTR-Genotyp als Faktoren.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Transthyretin.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, überstieg die Inzidenz lediglich für die Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit 20 Personen (11,4 %) im Behandlungsarm und 25 (14,1 %) im Kontrollarm und dem Preferred Term „Herzinsuffizienz“ mit 10 Personen (5,7 %) im Behandlungsarm und 5 (2,8 %) im Kontrollarm die Schwelle von 5 %. Auch hier zeigte sich bei der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 29: UE, die zum Therapieabbruch führten mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Herzerkrankungen	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	25 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,74 [0,41; 1,33] 0,3067
Herzinsuffizienz	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	5 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,84 [0,63; 5,40] 0,2660

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) und TTR-Genotyp als Faktoren.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Transthyretin.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tafamidis

Tafamidis wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Die Dosierungsempfehlung entspricht einer täglichen Einnahme von 61 mg Tafamidis pro Tag als freie Säure. Für Tafamidis liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor. Gemäß Fachinformation wurde Tafamidis erstmals am 16. November 2011 eine Zulassung zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Personen mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 erteilt. Die empfohlene Dosierung dieser Zulassung entspricht einmal täglich 20 mg Tafamidis-Meglumin. Diese Zulassung wurde im Februar 2020 um das Anwendungsgebiet Wildtyp- oder hereditäre ATTR-CM erweitert, welches der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Die Dosierung des neuen Anwendungsgebiets weicht mit einer täglichen Einnahme von 61 mg Tafamidis, entspricht 80 mg Tafamidis-Meglumin, von der Dosierung der erstmaligen Zulassung ab.

Der Zulassungserweiterung von Tafamidis liegt die pivotale Studie ATTR-ACT zugrunde, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Personen mit einer hereditären oder Wildtyp-ATTR-CM untersucht. Die Population der Zulassungsstudie stimmt mit der Zulassungspopulation laut Fachinformation im Wesentlichen überein [21]. Gemäß Fachinformation sollte der Therapiebeginn mit Tafamidis so früh wie möglich im Erkrankungsverlauf begonnen werden. Entgegen dieser Empfehlung befinden sich nur wenige Personen im Stadium einer leichten Beeinträchtigung durch die Erkrankung nach NYHA-Klassifikation. Personen mit einer schweren Beeinträchtigung nach NYHA-Klasse IV zum Zeitpunkt des Screenings oder der Baseline-Untersuchung wurden gänzlich aus der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus dominiert in der Studie mit ca. 75 % der Anteil der betroffenen Personen mit einer Wildtyp-ATTR-CM.

Alle Personen, die die Visite zu Monat 30 absolviert hatten, kamen für eine Teilnahme an einer Extentionsstudie (B3461045) zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis in Frage. Personen der Interventionsarme erhielten weiterhin verblindet ihre Studienmedikation (20 oder 80 mg Tafamidis-Meglumin), wohingegen Personen des Placebo-Arms im Verhältnis 1:2 auf Tafamidis-Meglumin 20 oder 80 mg randomisiert wurden. Sofern verfügbar, konnte in dieser Studie statt 80 mg Tafamids-Meglumin auch 61 mg Tafamidis eingesetzt werden.

4.2 Design und Methodik der Studie ATTR-ACT

Bei der pivotalen Studie ATTR-ACT handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Personen mit einer hereditären oder einer Wildtyp-ATTR-CM. Primärer Endpunkt der Studie war eine Kombination aus Gesamtmortalität und der Häufigkeit von kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen. Insgesamt wurden 441 Personen im Verhältnis 2:1:2 auf die Studienarme „Tafamidis-Meglumin 80 mg“, „Tafamidis-Meglumin 20 mg“ und Placebo randomisiert stratifiziert nach TTR-Genotyp (hereditär oder Wildtyp) und Schwere der Erkrankung (NYHA-Klasse I oder NYHA-Klasse II + III). Für die im Studienprotokoll primär geplante Auswertung wurden die beiden Interventionsgruppen zusammengefasst. Die Behandlungsdauer betrug 30 Monate und folgte auf eine 35-tägige Screening-Phase, in der die Testpersonen auf ihre Eignung für den

Studieneinschluss überprüft wurden. An die Behandlungsphase schloss sich eine 28-tägige Sicherheitsnachbeobachtung oder der Übergang in eine Extensionsstudie (B3461045) an. Um den kardiovaskulären Bezug bestimmter Ereignisse wie Todesfälle oder Hospitalisierungen zu bestimmen, wurde eigens ein vom pU unabhängiges Endpoint Adjudication Committee (EAC) gegründet, dessen Vorgehen, Verantwortung sowie prädefinierte Entscheidungskriterien in einer Charta und Leitlinien festgeschrieben waren. Von dieser Charta existieren jedoch mehrere Versionen, wobei sich der Inhalt auch während des Studienverlaufs veränderte. So wurden in den verschiedenen Versionen teilweise andere Ereignisse als kardiovaskulär angesehen, teilweise änderte sich auch die Definition der einzelnen Ereignisse. Der Einfluss dieser Änderungen auf die entsprechenden Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität“ und „Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen“ kann nicht abschließend beurteilt werden.

Personen, die sich während der Studie einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation unterzogen oder denen eine mechanische Kreislaufunterstützung implantiert wurde, mussten die Einnahme der Studienmedikation einstellen und ihre Studienteilnahme vor dem Eingriff abbrechen.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung eine Kapsel Vyndaqel® 61 mg (Tafamidis) einmal täglich per os. In der Studie ATTR-ACT wurde jedoch lediglich Tafamidis-Meglumin in den Dosierungen 20 oder 80 mg pro Tag eingesetzt. Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind auf Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar. Die Bioäquivalenz von 80 mg Tafamidis-Meglumin und 61 mg Tafamidis als freie Säure wurde von der Zulassungsbehörde akzeptiert, weshalb die Daten des Interventionsarms Tafamidis-Meglumin 80 mg der Studie ATTR-ACT für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Der Interventionsarm Tafamidis-Meglumin 20 mg ist damit für die vorliegende Fragestellung nicht weiter relevant und wurde für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zur Vereinfachung wurde in der gesamten Nutzenbewertung der Studienarm „Tafamidis-Meglumin 80 mg“ als Tafamidis bezeichnet.

Nicht für alle erhobenen Endpunkte waren Auswertungen getrennt nach Tafamidis-Dosierung vorgesehen; eine Auswertung der Sicherheit war nur deskriptiv geplant. Für diese Endpunkte wurden vom pU post hoc zusätzliche Analysen durchgeführt. Weiterhin geht aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor, für welche Endpunkte die präspezifizierten Subgruppen TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline a priori geplant waren. Für das Dossier analysiert der pU diese Subgruppen für alle Endpunkte und wertet post hoc zusätzlich noch die Subgruppen Alter, Geschlecht und Region aus. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen des G-BA an Nutzen dossiers und ist nachvollziehbar. Die Einteilung des Randomisierungs-Stratifizierungskriteriums NYHA-Klassifikation (Klasse I vs. Klasse II + III kombiniert) war ursprünglich auch als Stratifikationsfaktor für die Wirksamkeitsanalysen vorgesehen. In Amendment 3 des Studienprotokolls wurde der Faktor NYHA-Klassifikation für die Wirksamkeitsanalysen regroupiert in Klasse I + II vs. Klasse III mit der Begründung, dass nur wenige Personen der NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen werden konnten. Der Einfluss dieser nachträglichen Veränderung auf die Ergebnisse wird jedoch als gering eingeschätzt, da zwischen den Studienarmen keine Imbalancen nach NYHA-Klasse zu erkennen sind.

In die ITT-Population der Studie gingen alle Personen der Sicherheitspopulation ein, für die mindestens eine Wirksamkeitserhebung nach Baseline dokumentiert ist. Diese Definition entspricht vielmehr einer modifizierten ITT-Population. Die Sicherheitspopulation beinhaltet wiederum alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Da alle Studienteilnehmenden mindestens 1 Dosis der richtigen Studienmedikation erhielten und

für alle Personen mindestens eine Wirksamkeitserhebung nach Baseline vorlag, waren Sicherheits- und ITT-Population deckungsgleich. Gleichzeitig ist das ITT-Prinzip durch diesen Umstand korrekt umgesetzt.

Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Etwas mehr Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe waren 75 Jahre oder älter (60 %), verglichen mit der Kontrollgruppe (49 %). Dies führte jedoch nicht zu Imbalancen beim mittleren Alter, das mit 75,2 Jahren im Tafamidis-Arm und 74,1 Jahren im Placebo-Arm jeweils sehr hoch war. Es ist jedoch charakteristisch für die Indikation ATTR-CM, bei der sich insbesondere Personen mit Wildtyp-ATTR-CM bei Erstdiagnose in einem sehr hohen Alter befinden. Knapp 90 % der Studienteilnehmenden waren Männer. Dies steht weitestgehend im Einklang mit den geschlechtsspezifischen Prävalenzen, die in Beobachtungsstudien bei Personen mit Wildtyp-ATTR ermittelt wurden [11]. Genaue Schätzungen zum Geschlechterverhältnis bei Personen des hereditären Typs liegen nicht vor. In die Studie waren wesentlich mehr Personen des Wildtyps (ca. 75 %) eingeschlossen. Ursprünglich war vorgesehen mindestens 30 % Patientinnen und Patienten eines jeden Genotyps in die Studie einzuschließen. In einem Amendment des Studienprotokolls wurde die Aufnahme von Personen mit Wildtyp-ATTR-CM gestoppt, um den Anteil der Personen des hereditären Typs in der Studie zu erhöhen. Zudem konnten nur sehr wenige Personen der NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen werden.

Anteilig brachen mit 52 % deutlich mehr Personen der Kontrollgruppe die Studienteilnahme ab, verglichen mit 36 % der Tafamidis-Gruppe. Neben im Placebo-Arm häufiger auftretenden Todesfällen ist dieser Unterschied mit 10 % unter Tafamidis und 21 % unter Placebo insbesondere auf Personen zurückzuführen, die nicht weiter bereit waren an der Studie teilzunehmen. Aufgrund dieser Unterschiede lag auch die Behandlungsdauer der Kontrollgruppe im Mittel ca. 2 Monate unter der der Interventionsgruppe. Dagegen sind die Unterschiede in der mittleren Beobachtungsdauer für die Gesamtmortalität mit 26 vs. 25 Monaten etwas geringer. Trotz der Sicherheitsnachbeobachtung lag die Beobachtungsdauer der Sicherheitspopulation im Mittel um 1 Monat im Interventionsarm und um 2 Monate im Placebo-Arm unter der Beobachtungsdauer der ITT-Population für die Gesamtmortalität. Sofern Personen die Studie aus anderen Gründen als „Tod“ abbrachen, konnten auch noch nach Abbruch die Krankenakten gesichtet werden sowie Vitalstatus, Transplantationsstatus und der Status mechanischer Kreislaufunterstützungen bei der Hausärztin / dem Hausarzt oder aus Sterberegistern erhoben werden. Es ist unklar, ob diese Nacherfassung des Vitalstatus an die Beobachtungsdauer angerechnet wurde. Die Anzahl der Herztransplantationen und kombinierten Herz-Lebertransplantationen war in beiden Studienarmen ($n = 6$ und $n = 4$) gering und auch mechanische Kreislaufunterstützungen wurden nur zweimal in der Tafamidis-Gruppe und keinmal in der Placebo-Gruppe implantiert. Studienabbrüche aufgrund von Organtransplantationen traten dagegen bei 5 Personen in jedem Studienarmen auf. Es ist unklar, weswegen im Tafamidis-Arm die Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von Organtransplantationen geringer ist als die Anzahl an Herztransplantationen und kombinierten Herz-Lebertransplantationen.

Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde. Laut Modul 4 erfolgte die Randomisierung in Blöcken. Diese Information konnte jedoch nicht verifiziert werden. Unklarheiten bestehen zudem bei der Verdeckung der Gruppenzuteilung, wobei nur bekannt ist, dass jede Testperson eine eindeutige Identifikationsnummer erhält. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese Umstände zu einer inadäquaten Verblindung des Studienpersonals bzw. der Studienteilnehmenden führen oder das Verzerrungspotential der Studie beein-

flussen. Auffällig ist jedoch der Umstand, dass die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung in der Placebo-Gruppe mit 37 Personen (20,9 %) deutlich höher war als in der Interventionsgruppe mit 17 Personen (9,7 %). Dieser Unterschied deutet möglicherweise auf eine zumindest teilweise Entbindung der Testpersonen im Studienverlauf hin. Weitere Hinweise darauf konnten nicht festgestellt werden, weshalb trotz der Unklarheiten insgesamt von einem geringen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen wird.

4.3 Mortalität

Gemäß den allgemeinen Angaben waren bis Studienende bei 25 Personen (14 %) der Tafamidis-Gruppe und 38 Personen (22 %) der Placebo-Gruppe Studienabbrüche aufgrund von Todesfällen zu verzeichnen. In die Analyse zur Gesamtmortalität gingen dagegen 46 Ereignisse (26 %) in der Interventionsgruppe und 72 Ereignisse (41 %) in der Placebo-Gruppe ein. Eine Begründung dieser Unterschiede liegt nicht vor. Gemäß Studienunterlagen wurden Vitaldaten der Personen auch nach Studienabbruch weiterhin erfasst, sofern die Studie nicht mit dem Grund „Tod“ abgebrochen wurde. Aus diesem Grund könnten Personen, die nach ihrem Studienabbruch noch verstarben, als Ereignis in die Analyse zur Gesamtmortalität eingegangen sein. Da zusätzlich auch der Transplantationsstatus und der Status mechanischer Kreislaufunterstützungen weiterhin erhoben wurde, besteht zudem die Möglichkeit, dass auch Personen, die nach Studienabbruch einer Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation unterzogen wurden oder eine mechanische Kreislaufunterstützung erhielten, als Ereignisse in die primär geplante Analyse des pU zur Gesamtmortalität mit eingingen. Ob dieser Umstand begründet, dass die Anzahl der Todesfälle während der Studie in der Interventionsgruppe im Studienbericht mit 49 angegeben ist und somit um 3 Personen höher liegt als die Anzahl der Todesfälle, die in die Analysen zur Gesamtmortalität eingingen, ist unklar. Eine Klarstellung dieser Diskrepanzen sollte erfolgen.

Personen, die sich während der Studie einer Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation unterzogen oder eine implantierte mechanische Kreislaufunterstützung erhielten, wurden in den primär geplanten Analysen des pU zur Mortalität als Todesfälle gewertet. Insbesondere Herztransplantationen stellen eine starke Belastung insbesondere für alte Personen dar. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass derartige Eingriffe bei Personen mit stark fortgeschrittener Erkrankung als letzter verfügbare Option durchgeführt werden. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Gleichsetzen solcher Ereignisse mit dem Ereignis Tod nicht adäquat. Für eine weitere Auswertung wurden Personen zum Zeitpunkt einer Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zensiert. Im Hinblick auf den Umgang mit dem Transplantationsstatus unterliegen beide Analysen einer gewissen Limitation. Eine Analyse, die diese Patientengruppe über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet und somit nicht zum Zeitpunkt der Transplantation oder Implantation als Todesfall wertet oder zensiert, wäre wünschenswert. Gleichwohl ist der Anteil der Personen, die sich einer Transplantation bzw. Implantation unterzogen haben, an der gesamten Studienpopulation gering. Zudem liegt er im Interventionsarm höher, wodurch dort mehr Personen als Todesfälle bzw. Zensierungen in die Analyse eingingen. Die Ergebnisse der beiden Analysen zur Gesamtmortalität sind gleichgerichtet, sodass nicht von einer starken Verzerrung der Ergebnisse auszugehen ist, weshalb die Ergebnisse beider Analysen in der Nutzenbewertung dargestellt wurden.

Im Endpunkt „Gesamtmortalität“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Tafamidis-Gruppe (HR: 0,63; 95%-KI: [0,43; 0,91]; $p = 0,0133$). Dieser Effekt zeigte sich unabhängig davon, ob Herztransplantationen und Implantationen mechanischer Kreislaufunterstütz-

ungen als Ereignisse und damit Todesfälle gewertet wurden. Das HR für die kardiovaskulär bedingte Mortalität war dagegen knapp nicht statistisch signifikant (HR: 0,69; 95%-KI: [0,47; 1,01]; $p = 0,0579$). Hierbei wurden Personen mit Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation oder Implantation mechanischer Kreislaufunterstützung als Todesfälle gesehen. Eine Analyse, die diese Ereignisse zensiert liegt für die kardiovaskulär bedingte Mortalität nicht vor. Zu beachten ist, dass auch Personen in die Analyse gingen, deren kardiovaskuläre Ursache nicht abschließend bestimmt werden konnte. Ob ein Ereignis kardiovaskulär bedingt war, wurde von einem unabhängigen EAC beurteilt, dem zur Beurteilung der einzelnen Ereignisse, spezifische Kriterien in Form einer Charter zugrunde lagen. Diese Charter wurde im Studienverlauf mehrfach angepasst, sodass insgesamt 5 Versionen existieren. Darin wurden teilweise andere Ereignisse als kardiovaskulär angesehen, teilweise änderte sich die Definition der einzelnen Ereignisse. Der Einfluss dieser Änderungen auf die Anzahl an kardiovaskulär bedingten Todesfällen kann nicht abschließend beurteilt werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo, unabhängig davon, ob Herztransplantation bzw. kombinierte Herz-Lebertransplantation oder Implantation mechanischer Kreislaufunterstützungen zu einer Wertung als Todesfall oder zu einer Zensierung führten. Bei den Daten zur Anzahl an Todesfällen und Studienabbrüchen aufgrund von Todesfällen bestehen jedoch Unklarheiten. Die Anzahl der aufgetretenen Todesfälle in der Studie ($n = 49$) und die in die Analyse zur Gesamtmortalität als Todesfälle eingehenden Ereignisse ($n = 46$) sind nicht deckungsgleich. Es kann nicht abgeschätzt werden, ob die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen weiterhin statistisch signifikant sind, sofern von 49 statt 46 Ereignissen in der Interventionsgruppe ausgegangen wird. Das Verzerrungspotential wird dadurch als „unklar“ eingestuft. Eine Aufklärung dieser Diskrepanzen sollte erfolgen.

4.4 Morbidität

Zum Nachweis der Morbidität von Tafamidis legt der pU Daten zu Hospitalisierungen, zur Gehfähigkeit gemessen anhand des 6MWT und zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS vor. Die Endpunkte TTR-Stabilisierung, NYHA-Status und PGAC (Patient Global Assessment of Change) werden dagegen als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung eingestuft.

Hospitalisierungen

Neben jeglichen Hospitalisierungen wurde zusätzlich die Untergruppe der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen erfasst und analysiert, die während der Behandlungsphase aufgetreten waren. Analog zur kardiovaskulär bedingten Mortalität wurde von einem unabhängigen EAC die Bewertung der kardiovaskulären Ursache vorgenommen. Die Problematik der im Studienverlauf mehrfach geänderten EAC-Charter, die der Bewertung des Gremiums zugrunde liegt, besteht auch für die kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen. Weiterhin bestehen Unklarheiten bei der Analyse des Endpunkts. So werden neben den jährlichen Raten auch adjustierte Raten präsentiert. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Raten auf alle im Studienarm befindlichen Personen beziehen und nicht ausschließlich auf alle Personen des jeweiligen Studienarms mit mindestens

einer Hospitalisierung. Den Ausführungen in den Studienunterlagen und in Modul 4 ist diese Information jedoch nicht eindeutig zu entnehmen.

Während der Studie trat bei 71 % der Personen in der Interventionsgruppe und bei 77 % der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung auf. Die jährliche Rate liegt mit 1,66 Hospitalisierungen im Tafamidis-Arm etwas höher als in der Placebo-Gruppe mit 1,58 Hospitalisierungen pro Jahr. Für die mittels Poisson-Regression adjustierten Raten kehrt sich dieses Ergebnis um, mit 0,96 unter Behandlung mit Tafamidis und 1,16 unter Placebo. Ein vergleichbarer Effekt zeigte sich für die kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen. Das Ratenverhältnis, basierend auf den mittels Poisson-Regression ermittelten Raten, war letztendlich in beiden Analysen statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (0,82; 95%-KI: [0,71; 0,95]; $p = 0,0089$ und 0,70; 95%-KI: [0,57; 0,85]; $p = 0,0005$). Allerdings ist fraglich, weshalb die adjustierten Raten so stark von den jährlichen Raten abweichen. In das Modell der Poisson-Regression geht neben den Stratifizierungsvariablen auch die Behandlungsdauer ein, die zwischen den Behandlungsarmen aber vergleichbar ist. Weshalb die Behandlungsdauer überhaupt in das Modell eingeht und nicht etwa die Beobachtungsdauer ist unklar. Eine klärende Beschreibung dieser Daten ist wünschenswert.

Sowohl für jegliche als auch die kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen ergeben die Interaktionstests eine Effektmodifikation ($p < 0,0001$) durch das Merkmal NYHA-Klassifikation. In beiden Auswertungen zeigte sich in der Subgruppe NYHA-Klasse I + II ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis, der sich in der Subgruppe NYHA-Klasse III zuungunsten von Tafamidis umkehrt. Eine mögliche Erklärung für den Effekt, auf den auch die EMA (European Medicines Agency) im EPAR (European Public Assessment Report) hinweist, ist, dass infolge des gestiegenen Überlebens in der Interventionsgruppe im morbideren Stadium III vermehrt Hospitalisierungen auftreten [7]. Weitere gleichgerichtete Effektmodifikationen in anderen Endpunkten konnten jedoch nicht festgestellt werden, weshalb die Subgruppe NYHA-Klasse III bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht gesondert betrachtet wird.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei der Studie ATTR-ACT um eine internationale, multizentrische Studie mit nur 2 Studienzentren in Deutschland handelt. Informationen dazu, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können, konnten nicht identifiziert werden.

Gefähigkeit (6MWT)

Die Gefähigkeit als Indikator für die Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten wurde über den 6MWT erhoben. Der Test wurde in allen Studienzentren nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt, wodurch die Reliabilität und Validität der Ergebnisse angenommen werden kann. Vom pU wurden primär Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um 36 und 45 m zur Auswertung durchgeführt. Aufgrund von methodischen Limitationen bei den Studien zur Herleitung der Schwellenwerte, die den Verschlechterungen bzw. Verbesserungen im 6MWT zugrunde lagen, wurden die Ereigniszeitanalysen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Stattdessen wurde die mittlere Veränderung zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline mittels MMRM berücksichtigt. Die Rücklaufquoten, bezogen auf alle Personen der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, sind nicht bekannt. Der pU präsentiert im Dossier ausschließlich Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen der ITT-Population, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befanden. Aus den vorliegenden Unterlagen ist lediglich eine Approximation der Rücklaufquoten bezogen auf alle noch lebenden Personen der ITT-Population möglich, unter Einbezug der Studienabbrüche aufgrund von Todesfällen. Basierend

darauf ist es fraglich, ob zu allen Erhebungszeitpunkten eine Rücklaufquote von mehr als 70 % erreicht wurde. In beiden Studienarmen hat ein relevanter Anteil an Personen die Studie abgebrochen. Unklar ist, ob das Fehlen der Daten zufällig ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

In die Auswertung mittels ANCOVA (MMRM) gingen alle Personen mit einer Erhebung zu Baseline sowie mindestens einem weiteren Zeitpunkt Post-Baseline und vorliegender TTR-Genotypisierung ein. Dies traf auf 90 % der Tafamidis-Gruppe und 86 % der Placebo-Gruppe zu. Personen der Interventionsgruppe verschlechterten sich im Mittel weniger stark als Personen aus der Kontrollgruppe. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis (LS-MWD: 75,77 m; 95%-KI: [55,99; 95,55]; $p < 0,0001$). Bezogen auf die Bewertung der Effektgröße mittels Hedges' g (0,97; 95%-KI: [0,65; 1,29]), lag das Konfidenzintervall des Effektschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

EQ-5D-VAS

Der allgemeine Gesundheitszustand in der Studie wurde über die EQ-5D-VAS erfasst, ein valides, generisches Erhebungsinstrument. Die Problematik unklarer Rücklaufquoten analog zum Endpunkt 6MWT besteht auch für die EQ-5D-VAS. Allerdings waren die Rückläufe zu allen Zeitpunkten etwas höher. Auch hier hat in beiden Studienarmen ein relevanter Anteil an Personen die Studie abgebrochen. Unklar ist, ob das Fehlen der Daten zufällig ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

Der allgemeine Gesundheitszustand in beiden Behandlungsgruppen verschlechterte sich im Studienverlauf, wobei die Verschlechterung im Tafamidis-Arm zu Monat 30 ausgewertet mittels ANCOVA (MMRM) mit -3,43 Punkten geringer ausfiel als in der Placebo-Gruppe mit -12,92 Punkten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis (LS-MWD: 9,49; 95%-KI: [6,05; 12,94]; $p < 0,0001$). Bezogen auf die Bewertung der Effektgröße mittels Hedges' g (0,65; 95%-KI: [0,35; 0,94]), lag das Konfidenzintervall des Effektschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In den Subgruppenanalysen zeigte sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale TTR-Genotyp und Region. Dabei war der Effekt bei Personen mit Wildtyp-Genotyp zwar statistisch signifikant, aber weniger stark ausgeprägt, sodass die klinische Relevanz, im Gegensatz zum hereditären Genotyp, basierend auf Hedges' g knapp nicht erreicht werden konnte. Zudem zeigte sich im Merkmal Region kein statistisch signifikanter Effekt in der Subgruppe „Rest der Welt“. Da diese Subgruppe lediglich 11 der Interventions- und 6 der Kontrollgruppe zählte, wird diese Effektmodifikation als nicht relevant eingeschätzt. Weitere gleichgerichtete Effektmodifikationen in anderen Endpunkten konnten nicht festgestellt werden, weshalb die Subgruppen „Wildtyp“ und „Rest der Welt“ bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht gesondert betrachtet werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

In allen drei Endpunkten der Kategorie Morbidität – Hospitalisierungen, Gehstrecke und allgemeiner Gesundheitszustand – zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tafamidis. Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ bestehen Unklarheiten zur Berechnungsgrundlage der (jährlichen) Raten und zu den in das Modell eingehenden Faktoren. Für die EQ-5D-VAS und den 6MWT ist fraglich, ob die Rücklaufquoten, bezogen auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, ausreichen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Daraus resultiert ein unklares Verzerrungspotential für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität.

4.5 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie über das Instrument KCCQ erhoben. Der KCCQ ist ein patientenberichteter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, der ursprünglich in der Indikation Herzinsuffizienz entwickelt und validiert wurde. Eine separate Validierung für das Anwendungsgebiet ATTR-CM liegt nicht vor. Da die Patientinnen und Patienten der Studie jedoch unter einer Herzinsuffizienz litten, erscheint die Anwendung des KCCQ an dieser Studienpopulation plausibel.

In der Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse des KCCQ-OSS berichtet, da dieser Summenscore bestehend aus den Domänen „Körperliche Beeinträchtigung“, „Symptome“, „Soziale Beeinträchtigung“ und „Lebensqualität“ die relevanten Aspekte der Lebensqualität zu einem Gesamtwert zusammenfasst und zudem validiert ist. Die primär gewählte Relevanzschwelle von 5 Punkten für den KCCQ-OSS wird trotz einer gewissen Unsicherheit, die sich in methodischen Limitationen der Studien zur Herleitung der MID (Minimal Important Difference) begründet, herangezogen. Gründe für die Berücksichtigung sind vom pU zusätzlich zur primären Analyse durchgeführte Sensitivitätsanalysen für Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten und die Akzeptanz der MID von 5 Punkten in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren. Analysiert wurde der KCCQ-OSS anhand von Ereigniszeitanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung von mindestens 5 Punkten. Dabei ist nicht beschrieben, ob es sich um die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung oder die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung handelt. Zusammengenommen lag die Ereigniszahl aller Verbesserungen oder Verschlechterungen um mindestens 5 Punkte über der Personenzahl der jeweiligen Studienarme. Es ist davon auszugehen, dass einzelne Personen sowohl als „verbessert“ als auch „verschlechtert“ in die Analysen eingingen. Aus diesem Grund wird angenommen, dass die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung in die Analyse eingeht. Die Anzahl der Zensurierungen und die Gründe hierfür sind nicht benannt. Darüber hinaus sind auch die Rücklaufquoten, bezogen auf die Personen der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, unbekannt. Der pU präsentiert im Dossier ausschließlich Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen der ITT-Population, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befanden. Aus den vorliegenden Unterlagen ist lediglich eine Approximation der Rücklaufquoten bezogen auf alle noch lebenden Personen der ITT-Population möglich, unter Einbezug der Studienabbrüche aufgrund von Todesfällen. Basierend darauf liegen die Rücklaufquoten an jedem Erhebungszeitpunkt wahrscheinlich bei über 70 %. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

Der Effektschätzer für die Zeit bis zur Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (HR: 0,62; 95%-KI: [0,47; 0,80]; $p = 0,0003$). In der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte verbesserten sich numerisch mehr Personen aus dem Tafamidis-Arm, dieser Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant (HR: 1,27; 95%-KI: [0,90; 1,77]; $p = 0,1716$). Neben der Relevanzschwelle von 5 Punkten wurden vom pU außerdem Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung im KCCQ-OSS untersucht. Die Ergebnisse der Analysen basierend auf Schwellenwerten von 6 und 10 Punkten zeigten ebenfalls statistisch signifikante Effekte zugunsten von Tafamidis für die Zeit bis zur Verschlechterung. Gleichermaßen waren die Unterschiede für die Zeit bis zur Verbesserung nicht statistisch signifikant.

Aus den kumulierten Ereigniszahlen der Studienarme für Verbesserungen ($n = 105$ und $n = 128$) und Verschlechterungen ($n = 76$ und $n = 61$) im KCCQ-OSS um jeweils mindestens 5 Punkte bei

einer ITT-Population von jeweils $n = 176$ und $n = 177$ folgt, dass sich einzelne Personen im Studienverlauf sowohl verbessert als auch verschlechtert haben müssen. Veränderungen, die in die Ereigniszeitanalysen als Ereignisse eingehen, scheinen zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen. Auf wie viele Personen dies zutrifft ist nicht bekannt. Da fraglich ist, wie relevant solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen für die Patientinnen und Patienten sind, wurde in der Nutzenbewertung zusätzlich die mittlere Veränderung von Baseline bis Monat 30 dargestellt. Auch in der MMRM-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo (LS-MWD: 13,48 Punkte; 95%-KI: [9,16; 17,80]; $p < 0,0001$). Bezogen auf die Bewertung der Effektgröße mittels Hedges' g (0,80; 95%-KI: [0,50; 1,09]), lag das Konfidenzintervall des Effektschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Die Problematik unklarer Rücklaufquoten besteht jedoch auch bei dieser Analyse.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis. Für die Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Offensichtlich wurde die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung analysiert, denn die Ereigniszahlen der Studienarme lassen erkennen, dass einige Personen in die Ereigniszeitanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung eingingen. Die Relevanz solcher, nicht dauerhaft bestehender Veränderungen für die Patientinnen und Patienten ist unklar, sodass zusätzlich die mittlere Veränderung im KCCQ-OSS herangezogen wurde. Auch darin zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis. Aufgrund unklarer Rücklaufquoten und fehlender Daten etwaiger Zensierungen kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotential als unklar eingestuft wird.

4.6 Sicherheit

In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und der Beendigung der Studienteilnahme auftraten (TEAE). Alle UE werden post hoc über Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Der pU begründet dies mit unterschiedlich langen medianen Beobachtungsdauern in den Studienarmen (30,64 vs. 27,96 Monate). Diese Argumentation ist nur bedingt nachvollziehbar, da der Unterschied mit 2,68 Monaten weniger als 10 % der medianen Beobachtungsdauer beträgt. Da keine Auswertungen unter Berechnung eines Relativen Risikos vorliegen, das unter der gegebenen Konstellation adäquat erscheint, ist eine Prüfung der Ergebnisse zur Sicherheit auf ihre Konsistenz nicht möglich. Ein Vergleich der Raten lässt angesichts der aufgetretenen Ereignisse in den Studienarmen allerdings keine grundverschiedenen Ergebnisse erwarten. Personen ohne Ereignis wurden 28 Tage nach Behandlungsende oder, sofern dieser früher eintreten sollte, zum Todeszeitpunkt zensiert. Im Fall einer Teilnahme an der Extentionsstudie erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase. Die Einteilung der UE nach Schweregrad basiert auf der Einschätzung des Studienpersonals und erfolgt in Abhängigkeit der Beeinträchtigung der alltäglichen Funktionalität der/des Studienteilnehmenden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass diese Einteilung nicht an spezifische Kriterien geknüpft wurde und möglicherweise einer starken Subjektivität unterliegt.

Zu beachten ist zudem, dass aufgrund einer fehlerhaften Datenquelle einige UE nicht an das Studienzentrum gemeldet wurden und daher nicht in den Studienbericht einfließen, sondern

lediglich in einem Erratum dargestellt wurden; und somit vermutlich auch nicht in die Auswertungen für das Dossier eingingen. Laut Darstellungen des pU handelt es sich nur um einige wenige UE bzw. SUE, ohne Auswirkungen auf die statistische Signifikanz der präsentierten Analysen. Diese Aussage kann jedoch nicht verifiziert werden.

Bei der Zeit bis zum ersten schweren UE, SUE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms war das Hazard Ratio für die Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR: 0,57; 95%-KI: [0,42; 0,76]; $p = 0,0001$), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR: 0,65; 95%-KI: [0,45; 0,92]; $p = 0,0148$) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (HR: 0,53; 95%-KI: [0,39; 0,71]; $p < 0,0001$) statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils zugunsten von Tafamidis. Statistisch signifikante Vorteile der gleichen Effektrichtung zeigten sich auch in den Preferred Terms „Dyspnoe“ (HR: 0,46; 95%-KI: [0,29; 0,73]; $p = 0,0009$), „Pleuraerguss“ (HR: 0,39; 95%-KI: [0,21; 0,73]; $p = 0,0031$), „Akute Nierenschädigung“ (HR: 0,51; 95%-KI: [0,28; 0,94]; $p = 0,0301$), „Diarrhö“ (HR: 0,53; 95%-KI: [0,31; 0,89]; $p = 0,0170$), „Erbrechen“ (HR: 0,39; 95%-KI: [0,16; 0,96]; $p = 0,0406$), „Übelkeit“ (HR: 0,52; 95%-KI: [0,30; 0,90]; $p = 0,0191$), „Periphere Neuropathie“ (HR: 0,24; 95%-KI: [0,07; 0,85]; $p = 0,0265$), „Muskelchwäche“ (HR: 0,35; 95%-KI: [0,12; 0,98]; $p = 0,0464$), „Verminderter Appetit“ (HR: 0,50; 95%-KI: [0,26; 0,97]; $p = 0,0411$), „Flüssigkeitsretention“ (HR: 0,34; 95%-KI: [0,13; 0,88]; $p = 0,0260$), „Gicht“ (HR: 0,55; 95%-KI: [0,31; 1,00]; $p = 0,0494$) und „Gewicht erniedrigt“ (HR: 0,41; 95%-KI: [0,18; 0,94]; $p = 0,0354$). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tafamidis zeigten sich in den Preferred Terms „Gleichgewichtsstörungen“ (HR: 7,45; 95%-KI: [1,70; 32,65]; $p = 0,0077$) und „Sinusitus“ (HR: 9,12; 95%-KI: [1,16; 71,47]; $p = 0,0353$). Es ist jedoch fraglich, inwiefern die dargestellten Effekte zugunsten von Tafamidis tatsächlich auf eine bessere Verträglichkeit der Studienmedikation im Vergleich zu Placebo zurückzuführen sind oder ob hier vielmehr die Progression der Grunderkrankung miterfasst wird. So sind die Ereignisse der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und der unter anderem darin enthaltenen Preferred Terms „Dyspnoe“ und „Pleuraerguss“ wahrscheinlich in Teilen der Morbidität der Grunderkrankung ATTR-CM zuzuschreiben. Für Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung dieser Effekte wurden alle Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzkrankungen“ aus den Analysen der Gesamtraten ausgeklammert. Dabei ist unklar, ob dies alle Preferred Terms betrifft, die gemäß MedDRA-Klassifikation der Systemorganklasse „Herzkrankungen“ zugeordnet sind, oder nur jene mit einer primären Zuordnung zur Systemorganklasse „Herzkrankungen“.

Bei den Gesamtraten für UE, schwere UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für diese Sensitivitätsanalyse. Darauf, dass einige Ereignisse als UE erfasst wurden, die eigentlich der Grunderkrankung zuzuschreiben sind, deutet auch der mit 29 % relativ hohe Anteil an Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Placebo-Arm hin. Dieser lag sogar über dem Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Interventionsgruppe (23 %). Für die Sensitivitätsanalyse zeigte sich hier eine Reduktion des Anteils in der Kontrollgruppe auf 16 %.

Für schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse in den Systemorganklassen und Preferred Terms.

In den Subgruppenanalysen auf Ebene der Gesamtraten für UE, schwere UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE ergaben Interaktionstests für die Therapieabbrüche aufgrund von UE eine Effektmodifikation ($p < 0,0346$) durch das Merkmal Geschlecht. Für die Subgruppe der weib-

lichen Testpersonen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR: 0,14; 95%-KI: [0,03; 0,59]; $p < 0,007$) zugunsten von Tafamidis. Der Anteil dieser Subgruppe an der gesamten Studienpopulation betrug lediglich 10 %, weshalb die Relevanz dieser Effektmodifikation als eher gering bewertet wird. In der Subgruppe der Männer war der Effekt nicht statistisch signifikant (HR: 0,90; 95%-KI: [0,58; 1,41]; $p = 0,6539$). In den Interaktionstests auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms zeigte sich eine Vielzahl von Effektmodifikationen. Diese zeigten jedoch kein bestimmtes bzw. gleichgerichtetes Muster für eine bestimmte Sub-gruppe, sodass die Ergebnisse, besonders in Anbetracht der hohen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests, wenig aussagekräftig sind. Vor dem Hintergrund, dass keine relevanten Effekt-modifikationen auf Ebene der Gesamtraten auftraten, wurden diese in der Nutzenbewertung nicht gesondert dargestellt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

In den Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten im Interventionsarm anhand der Ereigniszeitanalysen statistisch signifikant weniger UE jeglichen Schweregrads auf als im Kontrollarm. In den Kategorien schwere UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE aufgrund von Therapieabbrüchen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, sowohl für die Gesamtzahl als auch für die jeweiligen Systemorganklassen und Preferred Terms. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Ausklammerung aller Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ deuten darauf hin, dass zu einem gewissen Anteil die Progression der Grunderkrankung in den UE mit enthalten ist. Dies schränkt die Interpretation der erhobenen Sicherheitsdaten ein.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Therapie sollte unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arztes begonnen werden.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tafamidis ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Die Nutzenbewertung von Tafamidis basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ATTR-ACT, einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Personen mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM. In der Studie wurde Tafamidis-Meglumin mit einer Dosis von 80 mg pro Tag eingesetzt. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung eine Kapsel Vyndaqel® 61 mg (Tafamidis) einmal täglich. 61 mg Tafamidis entspricht einer Dosis von 80 mg Tafamidis-Meglumin. Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind somit auf Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar. Die Bioäquivalenz von 80 mg Tafamidis-Meglumin und 61 mg Tafamidis als freie Säure wurden von der Zulassungsbehörde akzeptiert, weshalb die Daten der Zulassungsstudie ATTR-ACT für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Tafamidis ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ATTR-ACT

Endpunkt	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177	Effekt
Mortalität			
Gesamt mortalität¹⁾			↑
Todesfälle, n (%)	46 (26,1)	72 (40,7)	
Überlebensdauer, Median [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [30,1; n.e.]	
HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	0,63 [0,43; 0,91]; 0,0133		
Morbidität			
Hospitalisierungen			↑
Mindestens eine Hospitalisierung, n (%)	125 (71,0)	136 (76,8)	
Jährliche Rate, MW (SD) ⁴⁾	1,66 (2,97)	1,58 (2,35)	
Rate [95%-KI] ⁵⁾	0,96 [0,86; 1,06]	1,16 [1,05; 1,29]	
Ratenverhältnis [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert	0,82 [0,71; 0,95]; 0,0089		
Gehstrecke (6MWT)⁶⁾⁷⁾ in Metern			↑
LS-MWD ⁸⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]	75,77 [55,99; 95,55]; < 0,0001 0,97 [0,65; 1,29]		
EQ-5D-VAS⁶⁾⁷⁾			↑
LS-MWD ⁸⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]	9,49 [6,05; 12,94]; < 0,0001 0,65 [0,35; 0,94]		

Endpunkt	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177	Effekt
Lebensqualität			
KCCQ-OSS⁷⁾			
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte, n (%)	105 (59,7)	128 (72,3)	↑
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte, Monate [95%-KI]	17,81 [11,93; 18,20]	11,99 [11,63; 12,19]	
HR [95%-KI]; p-Wert ⁹⁾	0,62 [0,47; 0,80]; 0,0003		
Verbesserung um ≥ 5 Punkte, n (%)	76 (43,2)	61 (34,5)	↔
Mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte, Monate [95%-KI]	20,11 [12,35; n.e.]	n.e. [24,05; n.e.]	
HR [95%-KI]; p-Wert ⁹⁾	1,27 [0,90; 1,77]; 0,1716		
Sicherheit			
Schwere UE, n (%)	110 (62,5)	114 (64,4)	↔
Zeit bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	20,04 [14,72; 24,54]	19,68 [14,32; 23,39]	
HR [95%-KI]; p-Wert ¹⁰⁾	0,94 [0,72; 1,22]; 0,6378		
SUE, n (%)	133 (75,6)	140 (79,1)	↔
Zeit bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	12,39 [8,74; 16,49]	10,64 [8,8; 15,38]	
HR [95%-KI]; p-Wert ¹⁰⁾	0,92 [0,72; 1,17]; 0,4901		
Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)	40 (22,7)	51 (28,8)	↔
Zeit bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	
HR [95%-KI]; p-Wert ¹⁰⁾	0,75 [0,49; 1,13]; 0,1665		

¹⁾ Personen mit Herztransplantation bzw. kombinierten Herz-Lebertransplantation oder der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wurden zum Zeitpunkt des Ereignisses zensiert. Die Anzahl der Todesfälle während der Behandlungsphase in der Tafamidis-Gruppe ist mit 49 angegeben. In die Analyse zur Gesamtmortalität gingen nur 46 Ereignisse ein.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell mit TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III) als Faktoren.

³⁾ Log-Rank-Test (zweiseitig).

⁴⁾ Entspricht der Anzahl der Hospitalisierungen bzw. kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen pro Person dividiert durch die Patientenjahre unter Beobachtung.

⁵⁾ Poisson-Regression adjustiert nach Behandlungsdauer mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen, Interaktion Behandlung* TTR-Genotyp und Interaktion Behandlung*NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III) als Faktoren.

⁶⁾ Veränderung zwischen Baseline und Monat 30. Alle Personen mit vorliegender TTR-Genotypisierung sowie Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung gingen in die Analyse ein. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

⁷⁾ Die Rücklaufquoten, bezogen auf alle Personen der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, sind nicht bekannt.

⁸⁾ ANCOVA (MMRM) einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix; Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und Person-im-Zentrum als zufällige Effekte.

⁹⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell, mit TTR-Genotyp, Behandlung und Baseline-Wert als Faktoren.

¹⁰⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp als Faktoren.

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

Referenzen

1. **Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J.** Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002;31(4):262-270.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 3. Auflage, Version 1 [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2019. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>.
3. **Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, et al.** Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020.
4. **Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al.** Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc* 2019;8(23):e014240.
5. **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.
6. **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.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Vyndaqel: European public assessment report EMEA/H/C/002294/X/0049/G [online]. 12.12.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf].
8. **Faller H, Steinbuechel T, Schowalter M, Spertus JA, Stork S, Angermann CE.** Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2005;55(3-4):200-208.
9. **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):1451-1459.
10. **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):1245-1255.
11. **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):1014-1020.
12. **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):1975-1981.
13. **Laboratories ATSCoPSfCPF.** ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.

14. **Masterson Creber R, Polomano R, Farrar J, Riegel B.** Psychometric properties of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012;11(2):197-206.
15. **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):1357-1377.
16. **Pfizer.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Tafamides (Vyndaqel); Modul 4A Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2020.
17. **Pfizer.** 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); final clinical study protocol B3461028 (ATTR-ACT), amendment 3, 24 May [unveröffentlicht]. 2016.
18. **Pfizer.** 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); full clinical study report B3461028 (ATTR-ACT) [unveröffentlicht]. 2018.
19. **Pfizer.** 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); statistical analysis plan B3461028 (ATTR-ACT): Version 5 [unveröffentlicht]. 2018.
20. **Pfizer Deutschland.** Zusatzanalysen zur Studie ATTR-ACT (B3461028), Patientenpopulation P2 (Tafamidis 80 mg) [unveröffentlicht]. 2019.
21. **Pfizer Europe.** Vyndaqel 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). [online]. 02.2020. Berlin (GER). [Zugriff: 27.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. **Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al.** Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007;93(4):476-482.
23. **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.
24. **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):707-715.
25. **Tager T, Hanholz W, Cebola R, Frohlich 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):94-98.

Anhang

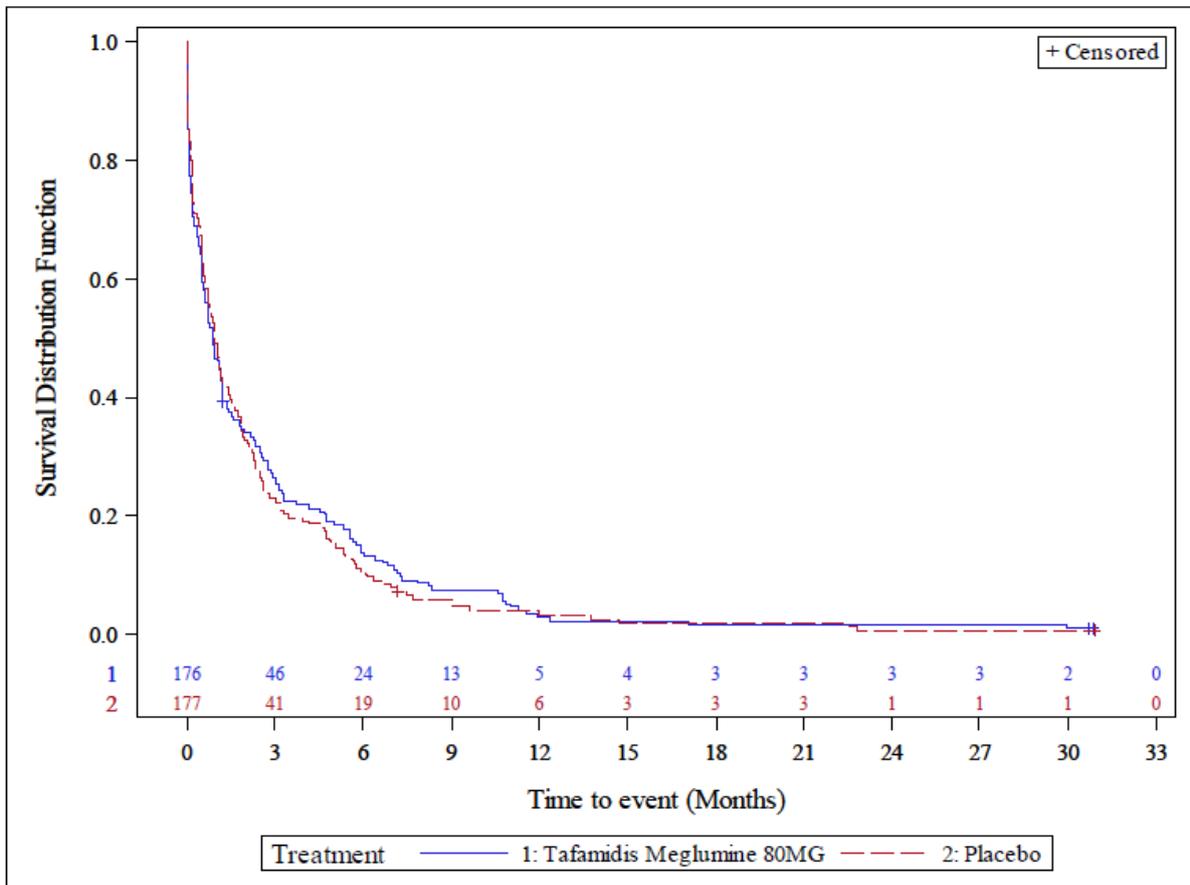


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE

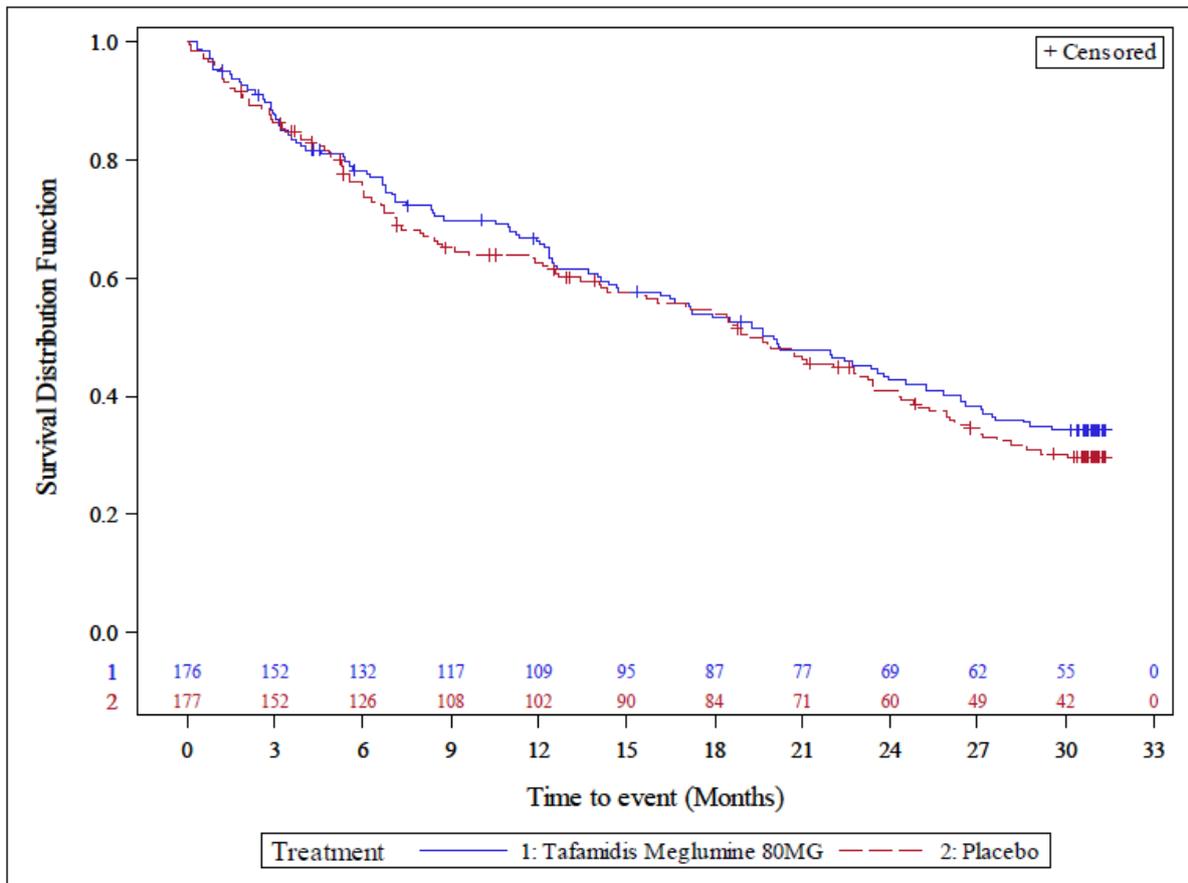


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE

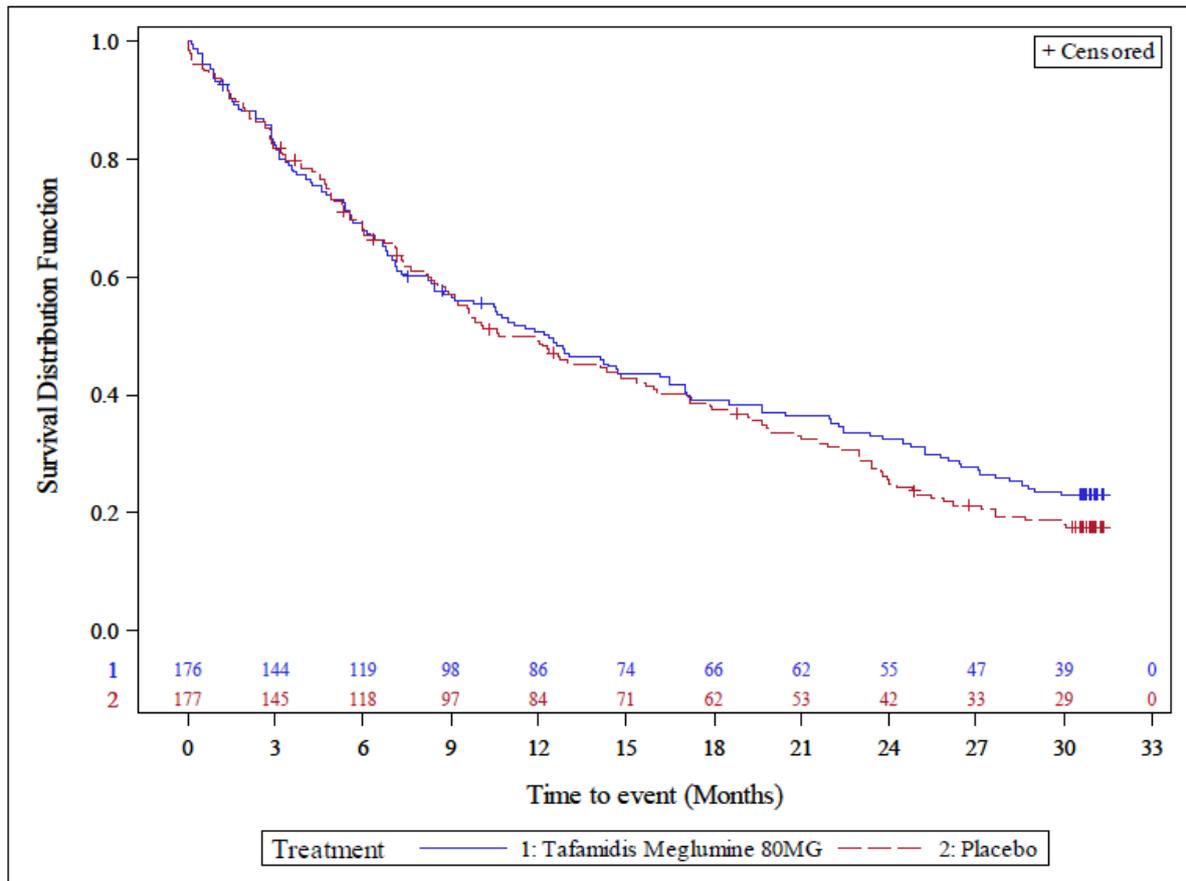


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE

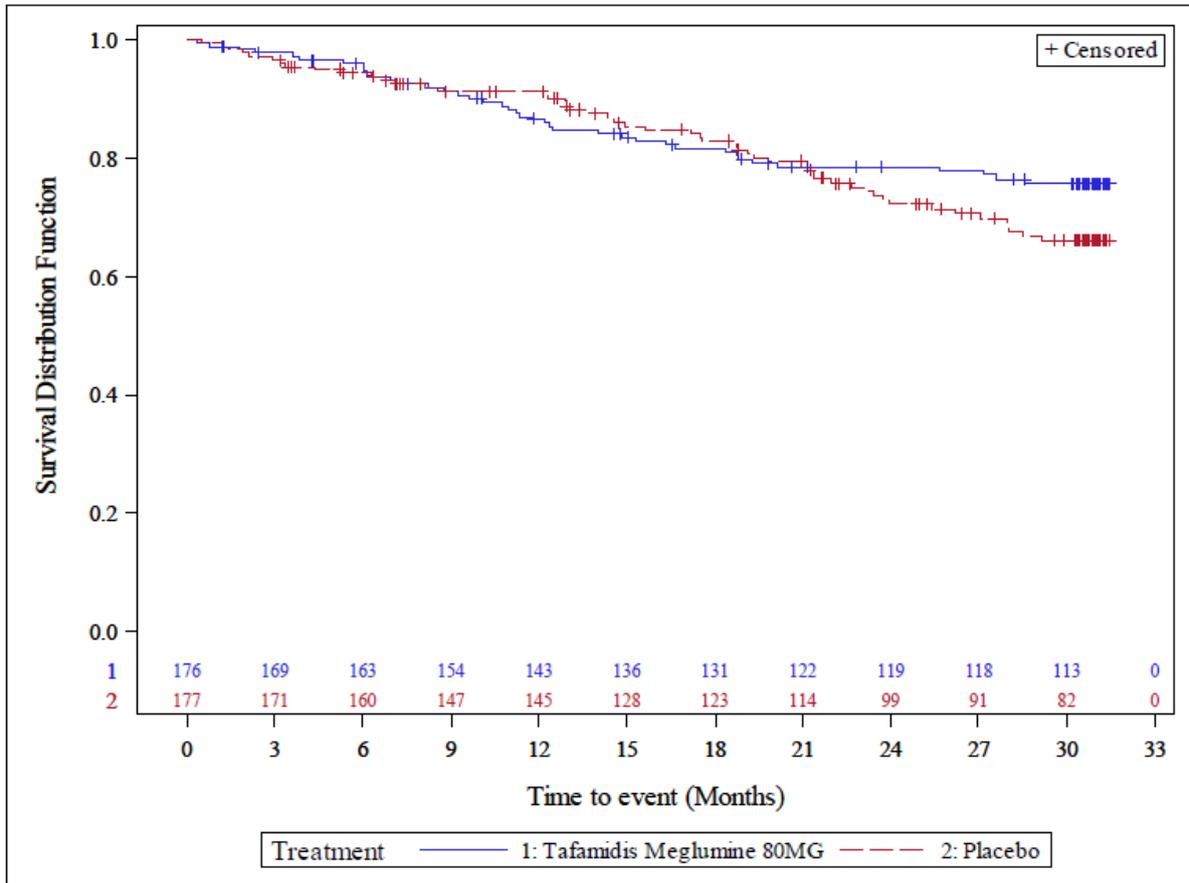


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE