

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Tafamidis

Dossierbewertung vom 2. Juni 2020

Datum des Amendments: 28. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Liste der verwendeten Quellen.....	6
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	6
3.2 Mortalität	8
3.3 Morbidität	9
3.4 Lebensqualität	12
3.5 Sicherheit.....	15
4 Zusammenfassung	29
Referenzen	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verzerrungspotential der Studie ATTR-ACT	6
Tabelle 2:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ATTR-ACT	7
Tabelle 3:	Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population.....	8
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierungen“ in der Studie ATTR-ACT	10
Tabelle 5:	Rücklaufquote für den 6MWT bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ATTR-ACT	10
Tabelle 6:	Veränderung im 6MWT zu Monat 18 in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population	11
Tabelle 7:	Rücklaufquote für die EQ-5D-VAS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ATTR-ACT	12
Tabelle 8:	Rücklaufquote für den KCCQ-OSS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ATTR-ACT	12
Tabelle 9:	KCCQ-OSS – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population	13
Tabelle 10:	Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	16
Tabelle 11:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	17
Tabelle 12:	Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	24
Tabelle 13:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	26
Tabelle 14:	UE, die zum Therapieabbruch führten mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ATTR-ACT; Sicherheitspopulation	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT (Personen mit Transplantationen und Implantationen werden weiterbeobachtet) ...	9
Abbildung 2	Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte an 3 aufeinanderfolgenden Visiten; ITT-Population	14
Abbildung 3	Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte, nach Verschlechterung keine Verbesserung mehr; ITT-Population....	15

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest (Six-Minute Walk Test)
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
KCCQ-OSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. März 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ATTR-ACT für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Personen mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Bewertung und Darstellung der mit der schriftlichen Stellungnahme des pU eingereichten Daten.

Für das vorliegende Amendment zur Nutzenbewertung von Tafamidis in der Indikation ATTR-CM werden die am 23. Juni 2020 durch den pU nachgereichten Analysen und Informationen zusammengefasst. Dabei werden insbesondere folgende Punkte berücksichtigt:

- Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene
- Rücklaufquoten für den 6MWT (6-Minuten-Gehtest), den EQ-5D (EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen) und den KCCQ-OSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score)
- Neu eingereichte Auswertungen zu folgenden Endpunkten:
 - Gesamtmortalität
 - Hospitalisierungen
 - 6MWT
 - KCCQ-OSS
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tafamidis wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23. Juni 2020 [5]
- Herstellerdossier [2]
- Studienbericht [3]
- Zusatzanalysen zu Studie ATTR-ACT für die Stellungnahme [4]
- Nutzenbewertung des G-BA vom 2. Juni 2020 [1]

3 Ergebnisse

Die nachfolgenden Daten und Analysen basieren alle auf der pivotalen, randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie ATTR-ACT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Personen mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM. Anhand der bereits finalen Daten wurden vom pU post hoc weitere Analysen durchgeführt und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht.

3.1 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 1: 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	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja	Nein	Nein ⁴⁾	Niedrig

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 von 10 Personen mittels IRT-Systems.

²⁾ Alle Testpersonen erhielten vor Studienbeginn eine eindeutige Identifikationsnummer durch ein zentrales IRT-System, die über den Verlauf der Studie erhalten blieb. Gemäß den Angaben des pU im Stellungnahmeverfahren erhielt das Personal in den behandelnden Zentren die Nummern der Behälter mit der verblindeten Studienmedikation.

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 %). Die vom pU nachgereichten Begründungen auf Patientenebene lassen plausibel erscheinen, dass dieser Unterschied nicht auf eine Entblindung der Testpersonen zurückzuführen ist.

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 2 dargestellt.

Tabelle 2: 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	Nein	Niedrig
Morbidität					
Hospitalisierungen	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ²⁾	Niedrig
6MWT	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch ⁴⁾
EQ-5D-VAS	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch
Lebensqualität					
KCCQ	Ja	Ja ¹⁾	Ja ⁶⁾	Ja ⁷⁾	Hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Unklar ⁸⁾	Nein	Niedrig

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⁾ 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. Gemäß Stellungnahme des pU ging entgegen der Angaben in SAP und Modul 4 nicht die Behandlungsdauer in das Modell zur statistischen Analyse ein, sondern die Beobachtungsdauer. Dieser Sachverhalt kann nicht abschließend geprüft werden.

³⁾ Die Rücklaufquote in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, lag für die Erhebungszeitpunkte zu Monat 24 und Monat 30 bei unter 70 %. Eine Auswertung des Endpunktes zu Monat 18 liegt vor. Ab Monat 12 zeigten sich zudem um > 5 Prozentpunkte höhere Rücklaufquoten im Tafamidis-Arm.

⁴⁾ Bezogen auf das Verzerrungspotential der Auswertung zu Monat 18.

⁵⁾ Die Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zu jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, lag zu Monat 30 (lediglich) bei 85,2 % des Tafamidis-Arms und bei 78,5 % des Placebo-Arms. Aufgrund dessen und den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

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⁾ Die Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, lag zu Monat 30 (lediglich) bei 85,9 % des Tafamidis-Arms und bei 78,5 % des Placebo-Arms. Aufgrund dessen und den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

⁸⁾ Anzahl und Gründe für Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

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; SAP: Statistischer Analyseplan.

3.2 Mortalität

Es liegen neue Analysen zur Gesamtmortalität vor, in denen Personen mit Herz- oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung bis zum Ende der Studie weiterbeobachtet wurden. Die Zahl der Ereignisse entspricht dann der Anzahl der Todesfälle in der Studie. Das mediane Überleben wurde auch in dieser Analyse nicht erreicht. Mit einem statistisch signifikantem Hazard Ratio (HR: 0,65; 95%-KI: [0,45; 0,93]; $p = 0,0199$) zeigte auch diese Auswertung einen Vorteil zugunsten von Tafamidis.

Bezüglich der kardiovaskulär bedingten Mortalität liegt ebenfalls eine Analyse vor, in der Personen mit Herz- oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung weiterbeobachtet wurden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis im Vergleich zu Placebo (HR: 0,65; 95%-KI: [0,45; 0,93]; $p = 0,0199$). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Tafamidis im Vergleich zu Placebo für die kardiovaskulär bedingte Mortalität bestand auch, wenn Personen mit Herz- oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zum Zeitpunkt des Eingriffs zensiert wurden (HR: 0,61; 95%-KI: [0,40; 0,92] $p = 0,0194$).

Auch in den neu eingereichten Daten zeigt sich in den Subgruppen keine Interaktion für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulär bedingte Mortalität“.

Tabelle 3: Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT; ITT-Population

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176	Placebo N = 177
<i>Beobachtungsdauer (Monate)⁵⁾</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 (%)	49 (27,8)	72 (40,7)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Medianes Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
HR [95%-KI] ³⁾	0,65 [0,45; 0,93]	
p-Wert	0,0199	
Kardiovaskulär bedingte Mortalität¹⁾⁴⁾		
Kardiovaskulär bedingte Todesfälle, n (%)	40 (22,7)	59 (33,3)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Medianes Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	k.A.	k.A.
HR [95%-KI] ³⁾	0,64 [0,43; 0,96]	
p-Wert	0,0290	

¹⁾ Personen mit Herztransplantation oder kombinierter Herz-Lebertransplantation bzw. Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wurden nach Ihrem Eingriff weiterbeobachtet.

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.

⁵⁾ Die Beobachtungsdauer bezieht sich auf die vom pU primär durchgeführte Analyse, in der Personen zum Zeitpunkt einer Transplantation bzw. Implantation als Todesfall gewertet wurden. Da die Anzahl dieser Ereignisse in beiden Studienarmen relativ niedrig war, werden die Auswirkungen auf die Beobachtungsdauer, die sich aus einer Weiterbeobachtung dieser Personen ergeben, als geringfügig eingeschätzt.

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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin

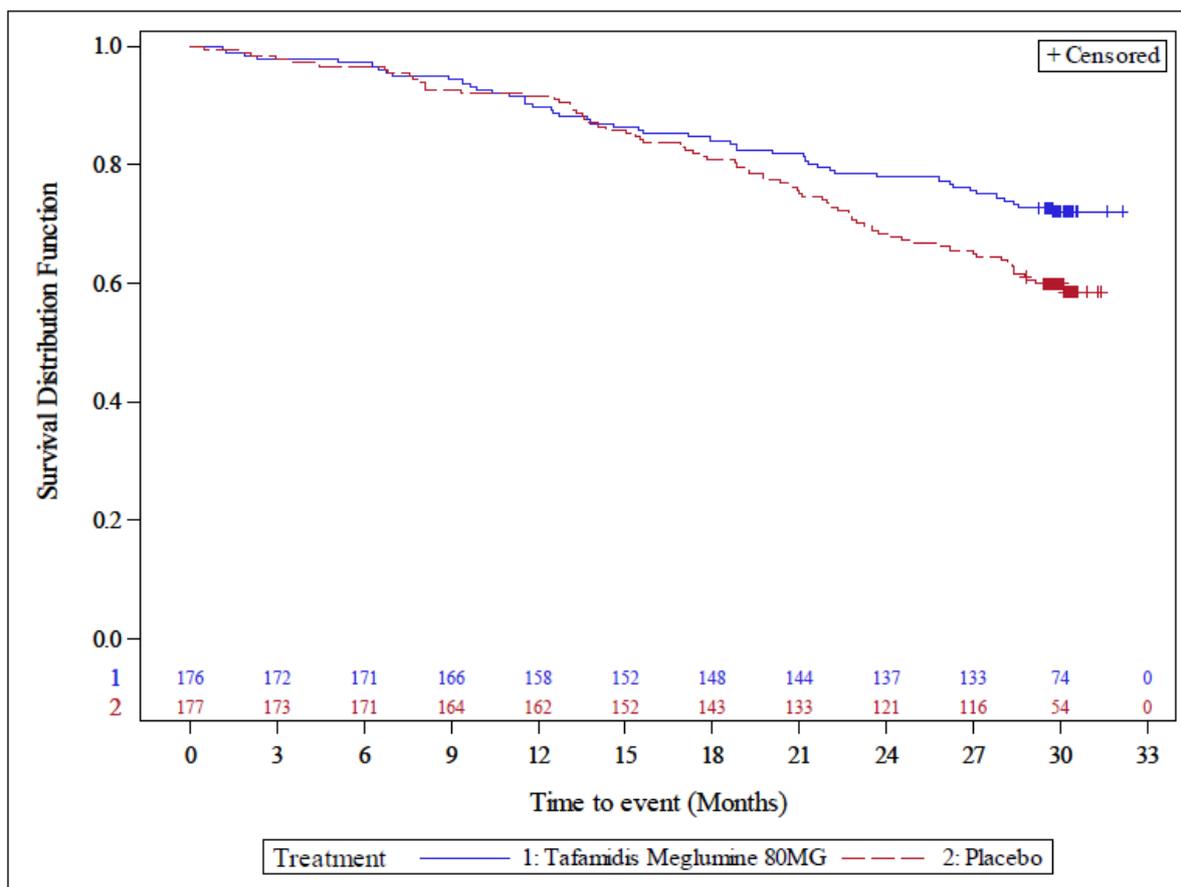


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität in der Studie ATTR-ACT (Personen mit Transplantationen und Implantationen werden weiterbeobachtet)

3.3 Morbidität

Hospitalisierungen

Der pU führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass sich die jeweiligen Raten der Hospitalisierung auf alle Personen der Intention-to-Treat (ITT)-Population beziehen. Weiterhin seien die Abweichungen zwischen der jährlichen Rate und der über eine Poisson-Regression ermittelten Rate auf eine unterschiedliche Berechnungsmethode zurückzuführen. Im Fall der jährlichen Rate wird für jeden Studienteilnehmenden zunächst eine jährliche Hospitalisierungsrate errechnet und anschließend über den Mittelwert die durchschnittliche jährliche Rate je Behandlungsarm gebildet. Bei der anderen Methode wird der Quotient aus den kumulierten Hospitalisierungen für alle Patientinnen und Patienten und den Patientenjahren unter Beobachtung aller Patientinnen und Patienten gebildet. Gemäß den Erläuterungen des pU und den neu eingereichten Daten ist davon auszugehen, dass die unadjustierte Rate in Tabelle 4 letzterer Definition entspricht und der Unterschied zwischen jährlicher Rate und Rate aus dem Poisson-Modell auf die unterschiedliche Berechnungsmethode zurückzuführen ist. Die Ergebnisse des unadjustierten Ratenverhältnisses sind konsistent zu dem primär dargestellten adjustierten Ratenverhältnis.

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Information, dass statt der Behandlungsdauer die Beobachtungsdauer in das Modell einging und es sich in Statistischer Analyseplan Studienbericht und Modul 4 um einen Tippfehler handelt, kann nicht nachgeprüft werden.

Tabelle 4: 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 [95%-KI]	N (%) ¹⁾	Jährliche Rate ²⁾ MW (SD)	Rate [95%-KI]	Raten- verhältnis [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen, adjustiert³⁾							
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 jeglicher Hospitalisierungen, unadjustiert⁴⁾							
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; 1,28]	0,83 [0,71; 0,96] 0,0106

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 der Beobachtungsdauer mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen, die Interaktion Behandlung * TTR-Genotyp, die Interaktion Behandlung * NYHA-Klassifikation als Faktoren analysiert.

⁴⁾ Poisson-Regression adjustiert nach der Dauer der Studie.

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

6MWT

In Tabelle 5 sind die Rücklaufquoten des 6MWT zu allen Erhebungszeitpunkten bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen dargestellt. Für die Placebo-Gruppe liegt die Rücklaufquote lediglich bis zur Visite an Monat 18 über 70 %. Darüber hinaus liegt die Rücklaufquote im Tafamidis-Arm zu dieser Visite fast 10 Prozentpunkten höher als im Placebo-Arm. Dieser Unterschied hatte auch in den Folgevisiten bestand.

Tabelle 5: Rücklaufquote für den 6MWT bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ATTR-ACT

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176		Placebo N = 177	
	n/N ¹⁾	% ²⁾	n/N ¹⁾	% ²⁾
Baseline	176/176	100	177/177	100
Monat 6	156/172	90,7	147/171	86,0
Monat 12	144/161	89,4	136/163	83,4
Monat 18	128/150	85,3	111/147	75,5
Monat 24	107/138	77,5	85/124	68,5
Monat 30	101/128	78,9	70/107	65,4

¹⁾ Personen mit Rücklauf / Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren.

²⁾ Rücklaufquote.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest.

Um die geringen Rücklaufquoten an den beiden letzten Studienvisiten zu adressieren, sind in Tabelle 6 die Ergebnisse der MMRM-Analyse von Baseline bis Monat 18 dargestellt. Auch bis zu diesem Zeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo (LS-MWD: 45,04 m; 95%-KI: [27,30; 62,79]; $p < 0,0001$), wobei das Konfidenzintervall (KI) des Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Im Vergleich zu den Ergebnissen zu Monat 30 ist die Effektstärke zu Monat 18 geringer. Die mittlere Gehstrecke zu Monat 18 sowie die mittlere Veränderung der Gehstrecke von Baseline zu Monat 18 liegt nicht vor. Subgruppenanalysen für den 6MWT zu diesem Zeitpunkt wurden nicht präsentiert.

Tabelle 6: Veränderung im 6MWT zu Monat 18 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 18</i> n (%) ¹⁾ Gehstrecke in Metern, MW (SD)	128 (85) k.A.	111 (76) k.A.
<i>Veränderung der Gehstrecke in Metern zwischen Monat 18 und Baseline</i> n (%) ²⁾ MW (SD) n (%) ³⁾ LS-MW (SE) ⁴⁾⁵⁾	128 (85) k.A. 158 (90) -39,02 (6,74)	111 (76) k.A. 152 (86) -84,07 (8,49)
LS-MWD [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾ p-Wert	45,04 [27,30; 62,79] < 0,0001	
Hedges' g [95%-KI]	0,54 [0,28; 0,80]	

¹⁾ Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zum jeweiligen Zeitpunkt bezogen auf alle zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Personen.

²⁾ Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zu Baseline und Monat 18 bezogen auf alle zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Personen.

³⁾ Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zu Baseline und einer weiteren Erhebung Post-Baseline bezogen auf die ITT-Population.

⁴⁾ Alle Personen, deren TTR-Genotypisierung vorlag, 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; k.A.: keine Angabe; 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

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens) lagen zu allen Visiten bei über 70 % bezogen auf alle Personen, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren. Zu Monat 24 und Monat 30 zeigte sich jedoch eine um 9,6 bzw. 6,7 Prozentpunkte höhere Rücklaufquote im Tafamidis-Arm.

Die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse zur EQ-5D-VAS können daher zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Werte nicht rein zufällig fehlen.

Tabelle 7: Rücklaufquote für die EQ-5D-VAS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ATTR-ACT

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176		Placebo N = 177	
	n/N ¹⁾	% ²⁾	n/N ¹⁾	% ²⁾
Baseline	173/176	98,3	177/177	100
Monat 6	161/172	93,6	158/171	92,4
Monat 12	146/161	90,7	145/163	89,0
Monat 18	132/150	88,0	123/147	83,7
Monat 24	120/138	87,0	96/124	77,4
Monat 30	109/128	85,2	84/107	78,5

¹⁾ Personen mit Rücklauf / Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren.

²⁾ Rücklaufquote.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens.

3.4 Lebensqualität

Analog zur EQ-5D-VAS lagen auch für den KCCQ-OSS die Rücklaufquoten zu jedem Erhebungszeitpunkt über 70 % bis Monat 30. Auch hier zeigten sich niedrige Rücklaufquoten von unter 80 % an den Studienvisiten zu Monat 24 und Monat 30 im Placebo-Arm, die zudem auch noch um mehr als 5 % unter den Rücklaufquoten der Tafamidis-Gruppe lagen. Von einem rein zufälligen Fehlen der Werte ist nicht auszugehen.

Tabelle 8: Rücklaufquote für den KCCQ-OSS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ATTR-ACT

Studie ATTR-ACT	Tafamidis N = 176		Placebo N = 177	
	n/N ¹⁾	% ²⁾	n/N ¹⁾	% ²⁾
Baseline	176/176	100	177/177	100
Monat 6	161/172	93,6	159/171	93,0
Monat 12	147/161	91,3	145/163	89,0
Monat 18	132/150	88,0	123/147	83,7
Monat 24	120/138	87,0	96/124	77,4
Monat 30	110/128	85,9	84/107	78,5

¹⁾ Personen mit Rücklauf / Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren.

²⁾ Rücklaufquote.

Abkürzungen: KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score.

Bei den primär eingereichten und in der Nutzenbewertung dargestellten Analysen zeigten sich zumindest für einen Teil der Testpersonen fluktuierende Werte im KCCQ-OSS, sodass diese sowohl als „verbessert“ als auch als „verschlechtert“ in die Analysen des Endpunktes eingingen. Aus diesem Grund wurden vom pU im Stellungnahmeverfahren 2 Analysen nachgereicht, in denen eine „dauerhafte Verschlechterung“ im KCCQ-OSS untersucht werden sollte und unterschiedlich operationalisiert wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Als „dauerhafte Verschlechterung“

wurde zum einen (a) die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte an 3 aufeinanderfolgenden Visiten im Vergleich zu Baseline gewertet; Personen, die sich lediglich an ihren letzten beiden Studienvisiten bzw. an ihrer letzten Studienvisite um mindestens 5 Punkte im Vergleich zu Baseline verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als Ereignis gewertet. Zum anderen wurden (b) alle Personen als Ereignis gewertet, die sich im Vergleich zu Baseline um mindesten 5 Punkte verschlechterten und die in den Folgevisiten keine Verbesserung mehr zeigten. Aus den eingereichten Daten geht nicht hervor, was in diesem Kontext eine Verbesserung darstellt und auf welchen Zeitpunkt sich diese Verbesserung bezieht (Baseline oder vorangegangene Visite). In der mündlichen Anhörung erklärt der pU, dass in den Folgevisiten nach einer erstmaligen Verschlechterung um mindestens 5 Punkte keine Verbesserung mehr über diesen Schwellenwert im Vergleich zu Baseline aufgetreten sein durfte. In Anbetracht der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse in den beiden Analysen erscheint diese Operationalisierung jedoch nicht plausibel, da definitionsgemäß alle Personen der Operationalisierung (b) somit auch in der Operationalisierung (a) enthalten sein müssten. Die Anzahl der Ereignisse in beiden Behandlungsarmen ist bei Operationalisierung (a) jedoch geringer. Daten zur „dauerhaften Verbesserung“ wurden vom pU nicht eingereicht. In beiden Analysen zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Tafamidis im Vergleich zu Placebo. Die Anzahl und Gründe für Zensierungen sind auch hier nicht bekannt.

Als Sensitivitätsanalysen wurden vom pU für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 5 Punkte zusätzliche Auswertungen eingereicht, in denen Personen die vor Monat 30 zensiert wurden mit einem konkurrierenden Risiko eingingen. In eine weitere Analyse gingen alle Personen mit einem konkurrierenden Risiko ein, die vor Monat 30 zensiert wurden ohne jedoch die Studie abzubrechen. Rationale für diese grobe Einteilung war, dass detaillierte Zensierungsgründe in der Studie nicht dokumentiert wurden. In beiden Analysen zeigten sich konsistent zu den weiteren Analysen statistisch signifikante Effekte zugunsten von Tafamidis.

Tabelle 9: KCCQ-OSS – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 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 \geq 5 Punkte an 3 aufeinanderfolgenden Visiten³⁾		
Ereignisse, n (%)	35 (19,9)	54 (30,5)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung ¹⁾ , Monate [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
HR [95%-KI] ²⁾	0,50 [0,33, 0,77]	
p-Wert	0,0016	
Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um \geq 5 Punkte, nach Verschlechterung keine Verbesserung mehr⁴⁾		
Ereignisse, n (%)	83 (47,2)	113 (63,8)
Zensierungen	k.A.	k.A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung ¹⁾ , Monate [95%-KI]	29,93 [24,05; 30,39]	17,71 [12,12; 23,46]
HR [95%-KI] ²⁾	0,48 [0,36; 0,64]	
p-Wert	< 0,0001	

- 1) Kaplan-Meier-Schätzer.
- 2) Cox-Proportional-Hazard-Modell, mit TTR-Genotyp, Behandlung und Baseline-Wert als Faktoren.
- 3) Operationalisierung (a).
- 4) Operationalisierung (b).

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.

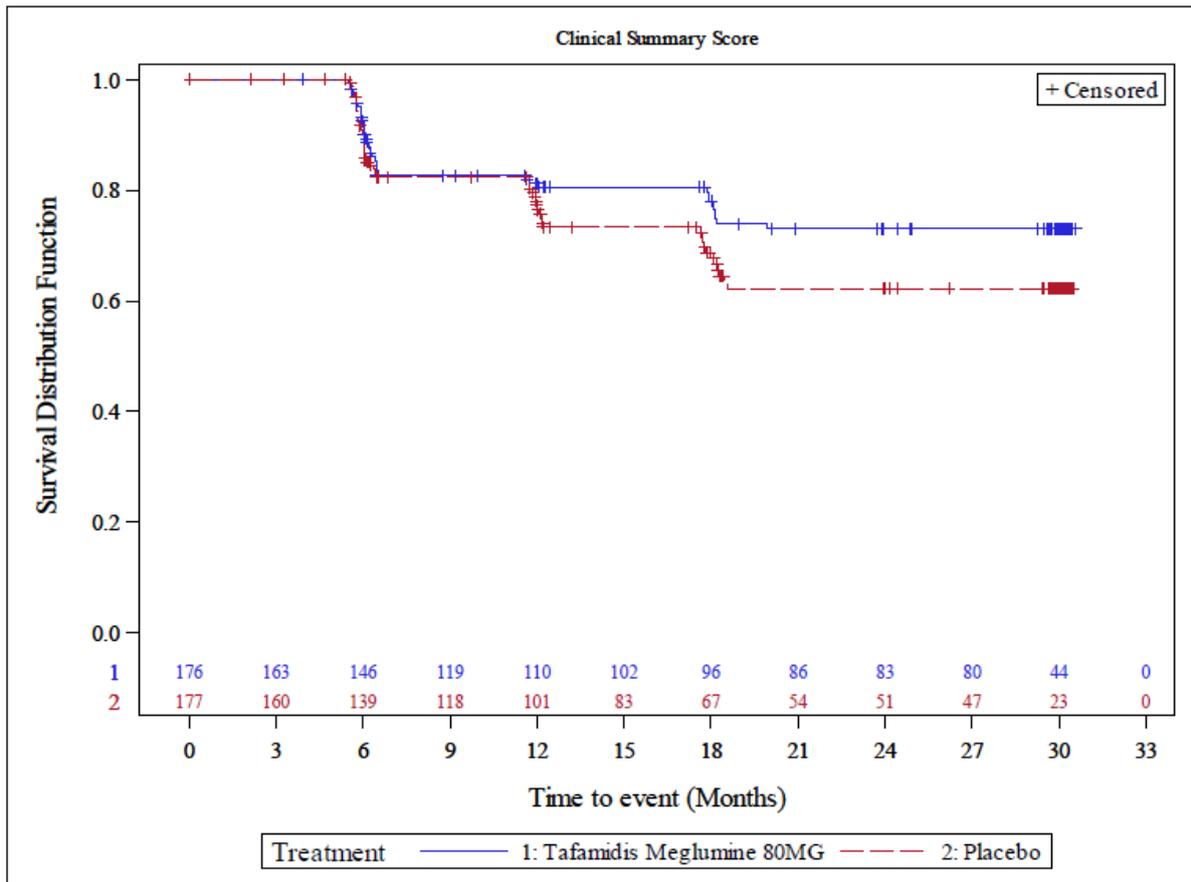


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte an 3 aufeinanderfolgenden Visiten; ITT-Population

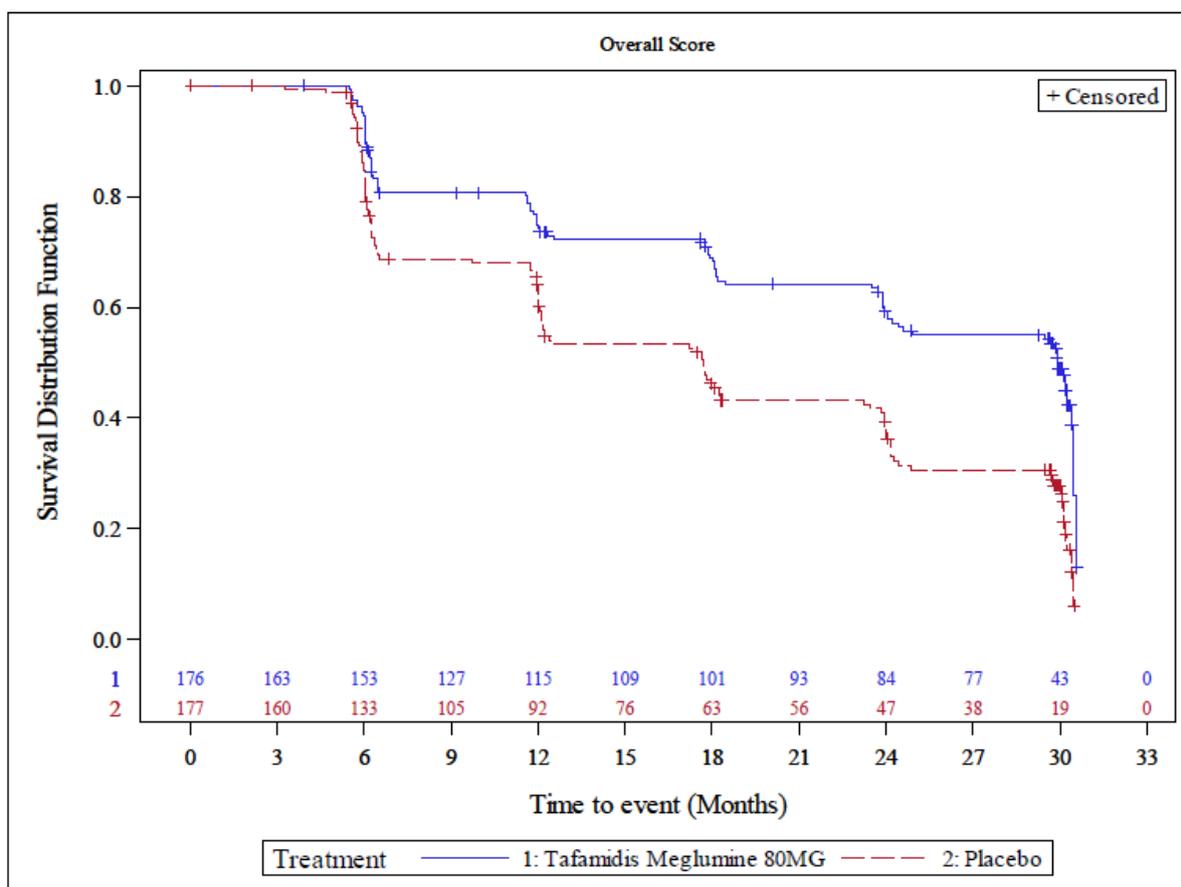


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte, nach Verschlechterung keine Verbesserung mehr; ITT-Population

3.5 Sicherheit

Aufgrund einer fehlerhaften Datenquelle wurden einige UE nicht an das Studienzentrum gemeldet. Sie gingen damit nicht in den Studienbericht und die in Modul 4 präsentierten Analysen ein, sondern wurden lediglich in einem Erratum dargestellt. In den vom pU im Stellungnahmeverfahren präsentierten Daten sind diese nachgemeldeten UE nun enthalten. Daraus resultieren einige kleinere Datenänderungen in den Tabelle 10 bis Tabelle 14, die jedoch keine Auswirkung auf die statistische Signifikanz der HR haben. Für die vom pU zusätzlich eingereichten Relativen Risiken (RR) zeigen sich keine größeren Diskrepanzen zu den HR für schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE.

Tabelle 10: 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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
UE	173 (98,3)	0,92 [0,59; 1,15]	175 (98,9)	0,95 [0,69; 1,22]	-	-
Schwere UE	110 (62,5)	20,04 [14,72; 24,54]	115 (65,0)	19,15 [14,32; 23,23]	0,93 [0,72; 1,21] 0,5927	0,97 [0,84; 1,13] 0,7162
SUE	133 (75,6)	12,39 [8,74; 16,49]	140 (79,1)	10,64 [8,8; 15,38]	0,92 [0,72; 1,17] 0,4837	0,96 [0,86; 1,08] 0,5236
Therapie- abbruch 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	0,79 [0,57; 1,11] 0,1737

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

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

³⁾ Generalisiertes lineares 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; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Verglichen mit den Ergebnissen der Hazard Ratios, waren für die Relativen Risiken die Preferred Terms „Akute Nierenschädigung“, „Erbrechen“, „Muskelschwäche“, „Verminderter Appetit“ und „Gicht“ nicht mehr statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis. In allen weiteren Systemorganklassen und Preferred Terms zeigten sich bezüglich der statistischen Signifikanz keine Diskrepanzen zwischen den Auswertungen über HR und RR.

Tabelle 11: 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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort⁴⁾	93 (52,8)	20,63 [14,26; 29,27]	103 (58,2)	15,51 [11,99; 20,99]	0,84 [0,63; 1,12] 0,2290	0,90 [0,75; 1,09] 0,2762
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	1,72 [0,84; 3,53] 0,1396
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	1,08 [0,47; 2,48] 0,8516
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	0,85 [0,54; 1,34] 0,4912
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	0,37 [0,12; 1,13] 0,0805
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	0,54 [0,27; 1,10] 0,0885
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	0,95 [0,60; 1,50] 0,8306
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	1,26 [0,77; 2,06] 0,3667
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	0,92 [0,47; 1,80] 0,8129
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	1,19 [0,53; 2,67] 0,6795
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	0,68 [0,56; 0,84] 0,0002
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	0,70 [0,32; 1,54] 0,3764

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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
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	0,52 [0,35; 0,77] 0,0013
Epistaxis ⁴⁾	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	15 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,88 [0,43; 1,84] 0,7428	0,92 [0,46; 1,84] 0,8058
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	0,69 [0,41; 1,15] 0,1530
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	0,44 [0,24; 0,79] 0,0062
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	1,19 [0,72; 1,98] 0,5033
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	1,08 [0,79; 1,48] 0,6325
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	0,51 [0,19; 1,32] 0,1645
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	0,82 [0,40; 1,70] 0,5971
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	0,74 [0,56; 0,99] 0,0398
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	0,59 [0,33; 1,03] 0,0639
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	0,59 [0,28; 1,25] 0,1685
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	0,53 [0,22; 1,30] 0,1676
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	1,11 [0,46; 2,67] 0,8137

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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
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	0,98 [0,58; 1,66] 0,9403
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	0,86 [0,40; 1,86] 0,6974
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts⁴⁾	90 (51,1)	20,14 [15,9; n.e.]	101 (57,1)	15,11 [10,15; 21,22]	0,82 [0,62; 1,10] 0,1818	0,90 [0,74; 1,09] 0,2847
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	0,57 [0,36; 0,93] 0,0234
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	0,45 [0,19; 1,07] 0,0704
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	0,86 [0,53; 1,40] 0,5464
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	0,57 [0,34; 0,94] 0,0287
Abdominale Schmerzen ⁴⁾	10 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,14 (0,46, 2,81) 0,7751	1,16 [0,48; 2,78] 0,7426
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	0,86 [0,70; 1,06] 0,1643
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	7,50 [1,74; 32,35] 0,0069
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	0,83 [0,35; 1,94] 0,6611
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	0,25 [0,07; 0,89] 0,0318
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	0,69 [0,43; 1,09] 0,1091

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 ¹⁾ [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ²⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
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	0,70 [0,33; 1,47] 0,3450
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	1,38 [0,63; 3,02] 0,4218
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	0,95 [0,67; 1,36] 0,7986
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	1,00 [0,55; 1,82] 0,9990
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	1,62 [0,84; 3,13] 0,1537
Herzerkrankungen	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	1,03 [0,90; 1,19] 0,6495
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	0,79 [0,57; 1,09] 0,1542
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	1,40 [0,78; 2,52] 0,2630
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	0,69 [0,42; 1,13] 0,1390
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	0,52 [0,21; 1,27] 0,1502
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	0,64 [0,30; 1,39] 0,2622
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	1,04 [0,68; 1,59] 0,8665

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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁴⁾	117 (66,5)	12,39 [10,48; 15,57]	109 (61,6)	18,04 [13,93; 20,9]	1,09 [0,84; 1,41] 0,5365	1,09 [0,94; 1,27] 0,2587
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	1,11 [0,62; 1,99] 0,7190
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	0,59 [0,33; 1,05] 0,0729
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	1,06 [0,55; 2,01] 0,8706
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	0,79 [0,40; 1,55] 0,4961
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	1,37 [0,76; 2,47] 0,2949
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	9,70 [1,26; 74,96] 0,0294
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	0,69 [0,29; 1,63] 0,3928
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	0,98 [0,50; 1,94] 0,9563
Psychiatrische Erkrankungen⁴⁾	44 (25,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	42 (23,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,04 [0,68; 1,59] 0,8670	1,05 [0,73; 1,51] 0,7790
Schaflosigkeit ⁴⁾	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	22 (12,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,91 [0,50; 1,65] 0,7476	0,94 [0,54; 1,64] 0,8358
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen⁴⁾	87 (49,4)	24,21 [17,51; 30,26]	86 (48,6)	19,06 [14,0; n.e.]	0,92 [0,69; 1,25] 0,6085	0,99 [0,81; 1,23] 0,9623
Arthralgie ⁴⁾	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,88 [0,48; 1,63] 0,6857	0,94 [0,53; 1,68] 0,8438

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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
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	0,38 [0,14; 1,05] 0,0629
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	1,05 [0,52; 2,10] 0,8954
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	0,72 [0,40; 1,29] 0,2640
Schmerz in einer Extremität ⁴⁾	27 (15,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	21 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,23 [0,69; 2,18] 0,4762	1,28 [0,75; 2,17] 0,3681
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	1,20 [0,55; 2,60] 0,6482
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen⁴⁾	74 (42,0)	n.e. [26,84; n.e.]	110 (62,1)	19,29 [15,15; 22,44]	0,54 [0,40; 0,72] < 0,0001	0,68 [0,56; 0,84] 0,0003
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	0,55 [0,30; 1,02] 0,0590
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	0,37 [0,15; 0,92] 0,0330
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	0,61 [0,35; 1,06] 0,0823
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	0,87 [0,40; 1,88] 0,7163
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	0,84 [0,45; 1,59] 0,5971
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	0,96 [0,45; 2,05] 0,9236
Überwässerung ⁴⁾	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	29 (16,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,66 [0,37; 1,16] 0,1481	0,70 [0,41; 1,19] 0,1876

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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
Untersuchungen⁴⁾	75 (42,6)	n.e. [20,63; n.e.]	85 (48,0)	23,95 [20,67; 27,43]	0,84 [0,61; 1,14] 0,2587	0,89 [0,71; 1,11] 0,3003
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	0,82 [0,35; 1,93] 0,6538
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	1,11 [0,52; 2,34] 0,7923
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	0,44 [0,20; 0,99] 0,0473
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen⁴⁾	68 (38,6)	n.e. [29,90; n.e.]	67 (37,9)	n.e. [24,18; n.e.]	0,95 [0,67; 1,33] 0,7459	1,01 [0,78; 1,31] 0,9399
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	2,27 [0,81; 6,37] 0,1208
Sturz ⁴⁾	43 (24,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	42 (23,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,98 [0,64; 1,50] 0,9290	1,03 [0,72; 1,49] 0,8573

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

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

³⁾ Generalisiertes lineares Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) und TTR-Genotyp als Faktoren.

⁴⁾ Aufgrund neu eingereicherter Daten, die die nach Veröffentlichung des Studienberichts in einem Erratum berichtigten UE mit einbeziehen, ergeben sich in diesen Systemorganklassen und Preferred Terms kleinere Abweichungen im Vergleich zu den Daten, die in der Nutzenbewertung präsentiert wurden.

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

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 12 sind die schweren UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen aufgeführt. Die Analysen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 12: 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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
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	0,93 [0,49; 1,75] 0,8159
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	0,78 [0,41; 1,49] 0,4502
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	0,87 [0,47; 1,60] 0,6541
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	0,81 [0,34; 1,91] 0,6305
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	0,55 [0,21; 1,45] 0,2270
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	0,74 [0,41; 1,33] 0,3124
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	0,45 [0,14; 1,42] 0,1735

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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
Herzerkrankungen	61 (34,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	75 (42,4)	30,06 [23,92; n.e.]	0,74 [0,53; 1,04] 0,0854	0,84 [0,64; 1,10] 0,2108
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	0,86 [0,50; 1,48] 0,5981
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	0,91 [0,43; 1,94] 0,8088
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	0,70 [0,38; 1,31] 0,2702
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	1,05 [0,61; 1,81] 0,8644
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	1,44 [0,56; 3,68] 0,4495
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	0,52 [0,24; 1,13] 0,0995
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	2,14 [0,99; 4,60] 0,0519
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	2,56 [0,93; 7,06] 0,0698

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

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

³⁾ Generalisiertes lineares 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; RR: Relatives Risiko; 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 13 aufgeführt. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 13: 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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
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	0,94 [0,46; 1,90] 0,8547
Erkrankungen der Atemwege, 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	0,88 [0,50; 1,54] 0,6587
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	0,84 [0,49; 1,44] 0,5222
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	0,86 [0,42; 1,75] 0,6729
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	0,85 [0,39; 1,86] 0,6906
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	0,67 [0,37; 1,22] 0,1929
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	0,61 [0,23; 1,63] 0,3257
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	0,68 [0,25; 1,88] 0,4601
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	1,99 [0,70; 5,68] 0,1966
Herzkrankungen	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	0,93 [0,76; 1,15] 0,5112

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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
Herzinsuffizienz	34 (19,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	39 (22,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,51; 1,29] 0,3828	0,93 [0,62; 1,40] 0,7363
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	1,34 [0,74; 2,43] 0,3288
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	0,65 [0,38; 1,09] 0,0999
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	1,35 [0,56; 3,28] 0,5058
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	0,88 [0,58; 1,34] 0,5525
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	1,10 [0,52; 2,34] 0,8070
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	0,62 [0,33; 1,15] 0,1266
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	1,74 [0,93; 3,25] 0,0816
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	1,89 [0,65; 5,49] 0,2418
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen⁴⁾	8 (4,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	9 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,75 [0,29; 1,94] 0,5505	0,83 [0,33; 2,07] 0,6880

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

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

³⁾ Generalisiertes lineares Modell mit Behandlung, NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) und TTR-Genotyp als Faktoren.

⁴⁾ Aufgrund neu eingereichter Daten, die die nach Veröffentlichung des Studienberichts in einem Erratum berichtigten SUE mit einbeziehen, tritt auch die Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei mehr als 5 % der Personen in einem Behandlungsarm ein SUE auf.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; RR: Relatives Risiko; 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 Systemorgan-Klasse „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 kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 14: UE, die zum Therapieabbruch führten 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⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
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	0,83 [0,48; 1,43] 0,4986
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	2,05 [0,72; 5,82] 0,1759

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer.

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

³⁾ Generalisierten lineares 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; RR: Relatives Risiko; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

4 Zusammenfassung

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU neue Informationen und post hoc durchgeführte Analysen zum finalen Datenschnitt der Studie ATTR-ACT ein. Diese adressieren insbesondere das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird dabei weiterhin als niedrig eingeschätzt.

Im Endpunkt „Gesamtüberleben“ führt der pU die Diskrepanzen zwischen den Ereigniszahlen in den in Modul 4 präsentierten Analysen und den in der Studie aufgetretenen Todesfällen plausibel auf die unterschiedliche Wertung von Personen mit Herz- oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zurück. Eine zusätzliche Analyse, in der diese implantierten bzw. transplantierten Personen auf ihren Vitalstatus hin weiterbeobachtet wurden, zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Tafamidis (HR: 0,65; 95%-KI: [0,45; 0,93]; $p = 0,0199$). Aufgrund der Klarstellung von Todesfällen und Ereignissen sowie den konsistenten Ergebnissen über alle Analysen hinweg, in denen Transplantationen und Implantationen jeweils unterschiedlich gewertet wurden, wird von einem geringen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen. Es ist zu beachten, dass die Konfidenzintervalle der Schätzer relativ breit und damit unpräzise sind, was möglicherweise auch dadurch bedingt ist, dass die Studie nicht auf Gesamtüberleben, sondern den kombinierten primären Endpunkt gepowert war.

Entgegen der Angaben in den Studienunterlagen sowie in Modul 4 des Herstellerdossiers, stellt der pU in der schriftlichen Stellungnahme klar, dass nicht die Behandlungsdauer, sondern die Beobachtungsdauer in das Modell zur Analyse der Hospitalisierungen eingegangen ist. Diese Information kann nicht verifiziert werden. Weiterhin geht aus den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren hervor, dass die starken Abweichungen zwischen den „jährlichen Raten“ und den „Raten“ aus der Poisson-Regression je Behandlungsarm im Herstellerdossier auf unterschiedliche Berechnungsmethoden zurückzuführen sind. Das Verzerrungspotential wird deshalb als niedrig eingeschätzt. Dennoch sind die Gründe für diese starken Abweichungen nicht abschließend nachvollziehbar.

Die Rücklaufquote im 6MWT – in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren –, liegt für die letzten beiden Erhebungszeitpunkte zu Monat 24 und Monat 30 bei unter 70 %. Zu Monat 18, dem Zeitpunkt, an dem die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen letztmalig über 70 % lagen, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter (LS-MWD: 45,04 m; 95%-KI: [27,30; 62,79]; $p < 0,0001$) und gemessen am Hedges' g (0,54; 95%-KI: [0,28; 0,80]) auch klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis. Ab Monat 12 zeigten sich jedoch um mindestens 5 Prozentpunkte höhere Rücklaufquoten im Tafamidis-Arm im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die zu den betrachteten Auswertungszeitpunkten, Monat 18 und Monat 30, sogar 9,8 bzw. 13,5 % betragen. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt. Die Richtung der Verzerrung kann nicht abschließend bestimmt werden. Unter der Annahme, dass tendenziell mehr Personen aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung im Placebo-Arm die Studie abbrechen und damit größere klinische Einschränkungen aufweisen, ist eher von einer Verzerrung zum Nachteil von Tafamidis auszugehen.

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS“ lagen die Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 % der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Analog zum 6MWT zeigten sich auch hier unterschiedlich hohe Rücklauf-

quoten in den Behandlungsarmen. Aufgrund der im Studienverlauf absinkenden Rücklaufquoten in Verbindung mit den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, das analog zum 6MWT eher zum Nachteil von Tafamidis ausfällt.

Neben der Problematik absinkender Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen, vergleichbar mit denen in der EQ-5D-VAS, stellte sich in der Nutzenbewertung im Endpunkt „Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS“ zudem die Frage nach der Relevanz des Responsekriteriums „Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung“. Um dieser Kritik an den fluktuierenden Verläufen der Lebensqualität zu begegnen, führte der Hersteller 2 weitere Ereigniszeitanalysen durch, wobei Responsekriterien gewählt wurden, die die Dauerhaftigkeit einer Verschlechterung reflektieren sollten. Das erste Kriterium einer Verschlechterung an 3 Folgevisiten um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS im Vergleich zu Baseline erscheint im vorliegenden Fall ausreichend zur Erfassung einer relevanten Veränderung der Lebensqualität. Da letztendlich weiterhin unklar ist, auf welche Personen sich die dauerhafte Verschlechterung ohne Verbesserung in einer der Folgevisiten bezieht (zweite nachgereichte Analyse), stellt die Analyse, in der lediglich Personen als Ereignis gewertet wurden, die an 3 Folgezeitpunkten eine Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zu Baseline erlitten, die relevante Analyse dar. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis (HR: 0,50; 95%-KI: [0,33; 0,77]; $p = 0,0016$). Unsicherheiten resultieren aus der post hoc definierten und nicht begründeten Operationalisierung des Kriteriums von 3 Folgezeitpunkten und den weiterhin unklaren Zensierungsgründen. Ohne Kenntnis dieser Zensierungsgründe weisen auch die Sensitivitätsanalysen unter Einbezug konkurrierender Risiken einen geringen Differenzierungsgrad auf. Im Kontext aller Daten bleibt die Definition des zweiten Kriteriums einer dauerhaften Verschlechterung, nach der keine Verbesserung mehr eintrat, weiterhin unklar. Unter Berücksichtigung aller Aspekte ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt KCCQ-OSS begründet durch absinkende, sich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidende Rücklaufquoten im Zeitverlauf sowie die diskutierten Unsicherheiten der Dauerhaftigkeit und Relevanz der Veränderung der Lebensqualität. Die Richtung der Verzerrung kann nicht abschließend bewertet werden. Analog zu 6MWT und EQ-5D-VAS fällt diese jedoch tendenziell zuungunsten von Tafamidis aus.

Für UE liegen nun, neben den in Modul 4 präsentierten Ereigniszeitanalysen, auch Relative Risiken vor. Bei schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Analysen. Insgesamt fallen die Ergebnisse der Auswertungen der UE über HR im Vergleich zu RR eher zugunsten von Tafamidis aus. So sind die Preferred Terms „Akute Nierenschädigung“, „Erbrechen“, „Muskelschwäche“, „Verminderter Appetit“ und „Gicht“ nicht mehr statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis, sofern die UE über RR analysiert werden. Dies deutet darauf hin, dass Personen der Placebo-Gruppe tendenziell etwas früher im Studienverlauf UE erleiden. Infolge der weitgehend konsistenten Ergebnisse wird das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig bewertet.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Tafamidis (Vyndaqel); vom 2. Juni 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3573/2020-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tafamidis_D-510.pdf.
2. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2020. [Zugriff. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3572/2020-02-21_Modul4A_Tafamidis.pdf].
3. **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.
4. **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); study report B3461028 (ATTR-ACT); Zusatzanalysen zur Studie [unveröffentlicht]. 06.2020.
5. **Pfizer Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tafimidis/VYNDQAQEL [unveröffentlicht]. 23.06.2020.