

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Tafamidis**

Stand: Juli 2020

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

### Tafamidis

[zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lebertransplantation</li></ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>• Patisiran (22. März 2019)</li><li>• Inotersen (22. März 2019)</li><li>• (Tafamidis Meglumine (7. Juni 2012))</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafamidis- Meglumin N07XX08 Vyndaqel®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.
Patisiran N07XX12 Onpattro®	Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Inotersen N07XX15 Tegsedi®	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Juli 2020)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

## **Vorgang: Tafamidis**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 23. Juni 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	14
3.4 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	15
Referenzen .....	17

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FAP	Familial amyloid polyneuropathies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TTR	Transthyretin
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTRFAP	Transthyretin-familial amyloid polyneuropathy
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

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

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Transthyretin-Amyloidose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 138 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2019 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 – Patisiran

#### **Anwendungsgebiet**

Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine

Patisiran ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Beträchtlich

---

#### **G-BA, 2019 [2].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Inotersen

#### **Anwendungsgebiet**

Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine

Inotersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Nicht quantifizierbar

---

**G-BA, 2012 [1].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Juni 2012 - Tafamidis Meglumin

**Anwendungsgebiet**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine

Tafamidis Meglumin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Geringer Zusatznutzen

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Magrinelli F et al., 2020 [4].**

Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy

### **Fragestellung**

To assess and compare the efficacy, acceptability, and tolerability of disease-modifying pharmacological agents for familial amyloid polyneuropathies (FAPs).

### **Methodik**

#### Population:

- people aged 18 years or older, of either gender, with a diagnosis of FAP based on clinical or neurophysiological evidence of polyneuropathy, or both, and positive DNA testing for TTR, APOAI, GEL, or B2M gene mutations, irrespective of biopsy confirmation of amyloid deposits. We included people with FAP as the leading cause of their neuropathy. We excluded people whose neuropathy was attributable to another cause but not those who had comorbidities that may be associated with a neuropathy, where the presenting neuropathy was FAP related.

#### Intervention:

- any disease-modifying pharmacological intervention for FAP in any dose and by any route

#### Komparator:

- placebo, no intervention, or any other active comparator

#### Endpunkte:

- Disability due to FAP progression (Expressed as the change from baseline in the):
  - clinical staging of TTR-FAP (FAP stage);
  - Polyneuropathy Disability Score (PDS);
  - Modified Norris Test Score (MNT);
  - Portuguese classification system (PCS);
  - Kumamoto Score (KS);
  - Yamamoto Score (YS); and
  - Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)
- Severity of peripheral neuropathy (multiple instruments)
- Change in modified body mass index (mBMI)
- Quality of life
- Severity of depression (Beck Depression Inventory (BDI-II), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D))
- Number of participants who died during the trial
- Adverse events

#### Recherche/Suchzeitraum:

- On 18 November 2019 in Cochrane Neuromuscular Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and Embase

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool
- As we were interested in the effects of each drug, we reported the results for each comparison separately and did not perform a metaanalysis. We did not plan any network meta-analysis for indirect comparisons of multiple interventions, which would also have been hampered by the use of different measures to assess outcomes in the included RCTs.

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 studies with 655 participants:
  - Tafamidis versus placebo (128 participants; Coelho 2012)
  - Diflunisal versus placebo (130 participants; Berk 2013)
  - Patisiran versus placebo (225 participants; Adams 2018)
  - Inotersen versus placebo (172 participants; Benson 2018)

#### Charakteristika der Population:

- 1 Trial evaluated the efficacy and safety of the transthyretin (TTR) kinetic stabiliser tafamidis 20 mg once daily compared to placebo during 18 months of treatment in adults with early-stage TTR-related familial amyloid polyneuropathy (FAP) due to Val30Met mutation in the TTR gene
- 1 Trial explored the efficacy and safety of the TTR small interfering RNA patisiran 0.3 mg/kg once every three weeks compared to placebo after 18 months of treatment in adults with TTR-FAP due to Val30Met and non-Val30Met mutations in the TTR gene at any stage, who might previously have received TTR kinetic stabilisers
- 1 Trial investigated the efficacy and safety of the TTR antisense oligonucleotide inotersen 300 mg once weekly compared to placebo after 65 weeks of treatment in adults with TTR-FAP due to Val30Met and non-Val30Met mutations in the TTR gene at early stages, who might previously have been treated with TTR kinetic stabilisers.
- 1 Trial investigated the efficacy and safety of the TTR kinetic stabiliser diflunisal 250 mg twice daily compared to placebo during 24 months of treatment in adults with TTR-FAP due to Val30Met and non-Val30Met mutations in the TTR gene at any stage.

Qualität der Studien:

	Coelho 2012	Berk 2013	Benson 2018	Adams 2018	
	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	?	+	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	-	-	?	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	?	+	?	?	Other bias

Studienergebnisse:

- Tafamidis compared to placebo for people with transthyretin-familial amyloid polyneuropathy (TTRFAP)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with tafamidis				
<b>Disability due to FAP progression</b> Not measured	-	-	-	-	-	Disability due to FAP progression was not measured
<b>Severity of peripheral neuropathy</b> (expressed as the change in NIS-LL) Scale from: 0 (normal) to 88 (total impairment) Follow-up: 18 months <sup>a</sup>	The mean baseline NIS-LL score in the placebo group was <b>11.44</b> points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of <b>5.40</b> points	The mean change in NIS-LL score in the tafamidis group was <b>3.21</b> points lower (better) than in the placebo group ( <b>5.63</b> points lower to <b>0.79</b> points lower)	-	125 (1 RCT) <sup>b</sup>	⊕⊕○○ Low <sup>c</sup>	MCID is 2 NIS-LL points according to a Peripheral Nerve Society consensus group (Dyck 1997).  Tafamidis probably slightly reduces the number of people with progression of peripheral neuropathy compared to placebo.
<b>Quality of life</b> (expressed as the change in 35-Item Norfolk QOL-DN total score) Scale from: -2 (best possible quality of life) to 138 (worst possible quality of life) Follow-up: 18 months <sup>a</sup>	The mean baseline Norfolk QOL score in the placebo group was <b>30.80</b> points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of <b>6.90</b> points	The mean change in Norfolk QOL score in the tafamidis group was <b>4.50</b> points lower (better) than in the placebo group ( <b>11.27</b> points lower to <b>2.27</b> points higher)	-	125 (1 RCT) <sup>b</sup>	⊕○○○ Very low <sup>d</sup>	MCID was not provided nor reported in the literature.  Quality of life may decline slightly less with

					tafamidis than placebo.	
<b>Number of participants who died during the trial</b> Follow-up: 18 months <sup>a</sup>	Study population		<b>RR 0.65</b> (0.11 to 3.74)	128 (1 RCT) <sup>e</sup>	⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>f</sup>	It is uncertain whether tafamidis had an effect on the number of participants who died during the trial compared to placebo.
	<b>5 per 100</b>	<b>3 per 100</b> (1 to 18)				
<b>Number of dropouts due to adverse events</b> Follow-up: 18 months <sup>a</sup>	Study population		<b>RR 1.29</b> (0.30 to 5.54)	128 (1 RCT) <sup>e</sup>	⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>f</sup>	It is uncertain whether tafamidis had an effect on the number of dropouts due to adverse events compared to placebo.
	<b>5 per 100</b>	<b>6 per 100</b> (1 to 26)				
<b>Number of participants experiencing at least one severe adverse event</b> Follow-up: 18 months <sup>a</sup>	Study population		<b>RR 1.16</b> (0.37 to 3.62)	128 (1 RCT) <sup>e</sup>	⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>f</sup>	It is uncertain whether tafamidis had an effect on the number of participants experiencing at least one severe adverse event compared to placebo.
	<b>8 per 100</b>	<b>9 per 100</b> (3 to 29)				

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FAP: familial amyloid polyneuropathy; MCID: minimum clinically important difference; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score of the lower limbs; QOL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy Questionnaire; RCT: randomised clinical trial; RR: risk ratio; TTR: transthyretin.

<sup>a</sup>End of the study.

<sup>b</sup>Intention-to-treat population.

<sup>c</sup>We downgraded the certainty of evidence by one level for risk of bias (high risk of attrition bias in the single RCT included in this comparison) and by one level for serious imprecision (CI encompassed a clinically important effect and little or no effect).

<sup>d</sup>We downgraded the certainty of evidence by one level for risk of bias (high risk of attrition bias in the single RCT included in this comparison), by one level for serious imprecision (CI is wide and includes the possibility of both harms and benefits) and by one level for serious indirectness (mechanisms by which this intervention would affect QOL are not direct).

<sup>e</sup>Randomised population (safety population).

<sup>f</sup>We downgraded the certainty of evidence by one level for risk of bias (high risk of attrition bias in the single RCT included in this comparison), by two levels for very serious imprecision (small event numbers; and CI includes the possibility of both harms and benefits) and by one level for serious indirectness (events collected by a non-systematic assessment).

- Patisiran compared to placebo for people with transthyretin-familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with patisiran				
<b>Disability due to FAP progression</b> (expressed as the change in R-ODS)  Scale from: 0 (worst disability) to 48 (normal)  Follow-up: 18 months <sup>a</sup>	The mean baseline R-ODS score in the placebo group was <b>29.8</b> points.	The mean change in R-ODS score in the patisiran group was <b>8.90</b> points higher (better) than in the placebo group ( <b>7.00</b> points higher). <sup>b</sup>	-	225 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate <sup>c</sup>	MCID not provided nor reported in the literature.  Patisiran probably decreases disability due to FAP progression compared to placebo.
	The mean change from baseline in the placebo group was a decrease (worsening) of <b>8.9</b> points. <sup>b</sup>					



<p><b>Severity of peripheral neuropathy</b> (expressed as the change in mNIS +7ALN)</p> <p>Scale from: 0 (normal) to 304 (total impairment) Follow-up: 18 months<sup>a</sup></p>	<p>The mean baseline mNIS +7ALN score in the placebo group was <b>74.6</b> points.</p> <p>The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of <b>27.96</b> points.<sup>b</sup></p> <p>The mean change in mNIS +7ALN score in the patisiran group was <b>33.99</b> points lower (better) than in the placebo group (<b>39.86</b> points lower to <b>28.13</b> points lower).<sup>b</sup></p>	-	225 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate <sup>c</sup>	<p>MCID not available for this modified NIS+7 scores.</p> <p>Patisiran probably slightly reduces the worsening of peripheral neuropathy compared to placebo.</p>
<p><b>Quality of life</b> (expressed as the change in 35-item Norfolk QOL-DN total score)</p> <p>Scale from: -4 (best possible quality of life) to 136 (worst possible quality of life) Follow-up: 18 months<sup>a</sup></p>	<p>The mean baseline Norfolk QOL score in the placebo group was <b>55.5</b> points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of <b>14.4</b> points.<sup>b</sup></p> <p>The mean change in Norfolk QOL score in the patisiran group was <b>21.10</b> points lower (better) than in the placebo group (<b>27.20</b> points lower to <b>15.00</b> points lower).<sup>b</sup></p>	-	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low <sup>d</sup>	<p>MCID not provided nor reported in the literature.</p> <p>Quality of life may decline slightly less with patisiran than placebo.</p>
<p><b>Number of participants who died during the trial</b> Follow-up: 18 months<sup>a</sup></p>	<p>Study population</p> <hr/> <p><b>8 per 100</b>                      <b>5 per 100</b> (2 to 14)</p>	<b>RR 0.61</b> (0.21 to 1.74)	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low <sup>e</sup>	<p>There may be no clear difference between the patisiran group and the placebo group in the number of participants who died during the trial.</p>
<p><b>Number of dropouts due to adverse events</b> Follow-up: 18 months<sup>a</sup></p>	<p>Study population</p> <hr/> <p><b>13 per 100</b>                      <b>5 per 100</b> (2 to 12)</p>	<b>RR 0.33</b> (0.13 to 0.82)	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low <sup>f</sup>	<p>There may be little or no difference between the patisiran group and the placebo group in the number of dropouts due to adverse events.</p>
<p><b>Number of participants experiencing at least one severe adverse event</b> Follow-up: 18 months<sup>a</sup></p>	<p>Study population</p> <hr/> <p><b>40 per 100</b>                      <b>37 per 100</b> (26 to 52)</p>	<b>RR 0.91</b> (0.64 to 1.28)	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low <sup>e</sup>	<p>There may be little or no difference between the patisiran group and the placebo group in the number of participants</p>

<sup>a</sup>The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FAP: familial amyloid polyneuropathy; MCID: minimum clinically important difference; mNIS+7ALN: modified Neuropathy Impairment Score plus 7 nerves test (Alnylam); QOL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy Questionnaire; RCT: randomised clinical trial; ROD-S: Rasch-built Overall Disability Scale; RR: risk ratio; TTR: transthyretin.

<sup>a</sup>End of the study.

<sup>b</sup>Means change from baseline and mean differences between groups refer to least-squares means and least-squares mean differences, respectively.

<sup>c</sup>We downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision.

<sup>d</sup>We downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision and by one level for serious indirectness (mechanisms by which this intervention would affect QOL are not direct).

<sup>e</sup>We downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and CI includes the possibility of both harms and benefits).

<sup>f</sup>We downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and wide CI).

- Inotersen compared to placebo for people with transthyretin-familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP):

Outcomes	Anticipated absolute effects <sup>a</sup> (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
	Risk with placebo	Risk with inotersen					
<b>Disability due to FAP progression</b>  Not measured	-	-	-	-	-	Disability due to FAP progression was not measured.	
<b>Severity of peripheral neuropathy</b> (expressed as the change in mNIS+7Ionis)  Scale from: -22.3 (normal) to 346.3 (total impairment)  Follow-up: 66 weeks <sup>a</sup>	The mean baseline mNIS+7Ionis score in the placebo group was <b>74.8</b> points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of <b>23.89</b> points <sup>b</sup>	The mean change in mNIS+7Ionis score in the inotersen group was <b>19.73</b> points lower (better) than in the placebo group ( <b>26.50</b> lower to <b>12.96</b> lower) <sup>b</sup>	-	172 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate <sup>c</sup>	The MCID detectable is 2 points. Inotersen probably reduces the worsening of peripheral neuropathy compared to placebo.	
<b>Quality of life</b> (expressed as the change in 35-Item Norfolk QOL-DN total score)  Scale from: -4 (best possible quality of life) to 136 (worst possible quality of life)  Follow-up: 66 weeks <sup>a</sup>	The mean baseline Norfolk QOL score in the placebo group was <b>48.7</b> points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of <b>10.77</b> points <sup>b</sup>	The mean change in Norfolk QOL score in the inotersen group was <b>10.85</b> points lower (better) than in the placebo group ( <b>17.25</b> lower to <b>4.45</b> lower) <sup>b</sup>	-	172 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low <sup>d</sup>	MICD not provided nor reported in the literature. Inotersen may have little effect on the change in QOL.	
<b>Number of participants who died during the trial</b>  Follow-up: 66 weeks <sup>a</sup>	Study population		<b>RR 5.94</b> (0.33 to 105.60)	172 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low <sup>e</sup>	The number of participants who died during the trial may be greater in the inotersen group than in the placebo group.	
<td> <b>Number of dropouts due to adverse events</b>             Follow-up: 66 weeks<sup>a</sup> </td> <td>Study population</td> <td></td> <td><b>RR 8.57</b> (1.16 to 63.07)</td> <td>172 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊙⊙ Low<sup>f</sup></td> <td>The number of dropouts due to adverse events</td>	<b>Number of dropouts due to adverse events</b>  Follow-up: 66 weeks <sup>a</sup>	Study population		<b>RR 8.57</b> (1.16 to 63.07)	172 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low <sup>f</sup>	The number of dropouts due to adverse events

					may be greater in the inotersen group than the placebo group.
<b>Number of participants experiencing at least one severe adverse event</b> Follow-up: 66 weeks <sup>d</sup>	Study population	<b>RR 1.48</b> (0.85 to 2.57)	172 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>e</sup>	The number of participants experiencing at least one severe adverse event may be greater in the inotersen group than in the placebo group.
	22 per 100	32 per 100 (18 to 56)			

\*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FAP: familial amyloid polyneuropathy; MCID: minimum clinically important difference; mNIS+7Ionis: modified Neuropathy Impairment Score plus 7 nerves test (Ionis version); QOL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy Questionnaire; RCT: randomised clinical trial; RR: risk ratio; TTR: transthyretin.

<sup>a</sup>End of the study.

<sup>b</sup>Mean change from baseline and mean differences between groups refer to least-squares means and least-squares mean differences, respectively.

<sup>c</sup>We downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision.

<sup>d</sup>We downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision and by one level for serious indirectness (mechanisms by which this intervention would affect QOL are not direct).

<sup>e</sup>We downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and CI includes the possibility of both harms and benefits).

<sup>f</sup>We downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and wide CI).

## Anmerkung/Fazit der Autoren

To date, evidence on the pharmacological treatment of familial amyloid polyneuropathies (FAPs) from randomised clinical trials (RCTs) is limited to transthyretin (TTR)-FAP, and no RCT directly compares disease-modifying pharmacological treatments for TTRFAP. The four RCTs included in this review investigate diseasemodifying drugs for TTR-FAP versus placebo and are individually either too small, short, or both, for the review authors to draw confident, high-certainty conclusions about the efficacy, acceptability, and tolerability of the pharmacological agents under investigation, especially in the long term. The review authors underline that the severity of the disease, challenges of new drug development and RCT management, and lack of alternative treatments, necessitate flexibility in clinical practice. Results indicate that patisiran and inotersen are probably beneficial in TTR-FAP, and tafamidis and diflunisal may be beneficial in TTR-FAP. The lower certainty of evidence for tafamidis and diflunisal is mainly due to the high dropout rate in their pivotal RCTs. As for safety data, the occurrence of severe adverse events, including glomerulonephritis and thrombocytopenic intracranial haemorrhage with inotersen highlights the need for a close monitoring of renal profile and platelet count in people on this medication. A full assessment of people with TTR-FAP, including cardiological and ophthalmological assessment is recommended. As direct comparative studies for TTR-FAP will be hampered by sample size and costs required to demonstrate superiority of one drug over another, long-term non-randomised open-label studies to monitor the efficacy and safety of these drugs are needed.

## Kommentare zum Review

Diflunisal ist für das vorliegende Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zugelassen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse zu dem Arzneimittel nicht dargestellt.

### **3.3 Systematische Reviews**

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

### **3.4 Leitlinien**

Es konnten keine relevanten Leitlinien identifiziert werden.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020) am 02.06.2020

#	Suchfrage
#1	[mh amyloidosis]
#2	(ATTR NEXT PN OR ATTRpn OR wohlwill NEXT andrade OR wohlwill NEXT corino):ti,ab,kw
#3	(amyloid*):ti,ab,kw
#4	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Jun 2020

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.06.2020

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

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))
8	(#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.06.2020

#	Suchfrage
1	amyloidosis[MeSH Terms]
2	Amyloid*[Title] OR ATTR-PN[Title/Abstract] OR ATTRpn[Title/Abstract] OR wohlwill-andrade[Title/Abstract] OR wohlwill-corino[Title/Abstract]
3	amyloid*[Title/Abstract]
4	Transthyretin[Title/Abstract] OR TTR[Title/Abstract] OR ATTR[Title/Abstract] OR neuropath*[Title/Abstract] OR polyneuropath*[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Juni 2012 - Tafamidis Meglumine [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-25/2012-06-07\\_Geltende-Fassung\\_Tafamidis-Meglumine\\_D-025.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-25/2012-06-07_Geltende-Fassung_Tafamidis-Meglumine_D-025.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Inotersen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-390/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Inotersen\\_D-381.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-390/2019-03-22_Geltende-Fassung_Inotersen_D-381.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Patisiran [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-389/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Patisiran\\_D-391.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-389/2019-03-22_Geltende-Fassung_Patisiran_D-391.pdf).
4. **Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al.** Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(4):Cd012395. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012395.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-131**

**Kontaktdaten**

*DG Neurologie, DGAK (Deutsche Gesellschaft für Amyloidkrankheiten)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Es stehen 3 zugelassene Medikamente zur Verfügung:

- 1) Tafamidis (Vyndaqel®): Diese Substanz ist zugelassen für Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (gefähig ohne Hilfsmittel). Es ist ein Stabilisator des Transthyretin(TTR)-Tetramers (physiologische Form des TTR). Die Anwendung erfolgt oral als Tablette 20 mg. Nach klinischer Erfahrung ist die Substanz sehr gut verträglich; es gibt praktisch keine Unverträglichkeiten bzw. Therapieabbrüche wegen Unverträglichkeit.
- 2) Inotersen (Tegsedi®): Die Zulassung liegt für die Behandlung der Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 von Patienten mit genetisch bedingter (hereditärer) TTR-Amyloidose vor. Die Substanz wirkt als Antisense-Oligonukleotid (ASO) und hemmt dadurch die TTR-Produktion auf Ebene der mRNA. Sie wird wöchentlich als subkutane Injektion 284 mg verabreicht.
- 3) Hauptnebenwirkungen sind Thrombozytopenie und Glomerulonephritis/Einschränkung der Nierenfunktion; die Thrombozytenzahl im Blut und die Nierenfunktionswerte müssen daher nach Plan überwacht werden. Gegebenenfalls sind Dosisanpassung oder Unterbrechung der Therapie erforderlich. Weitere Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (50,9%), Übelkeit (31,3%), Anämie (27,7%), Kopfschmerz (23,2%), Fieber (19,6%), peripheres Ödem (18,8%), Schüttelfrost (17,9%), Erbrechen (15,2%), Thrombozytopenie (13,4%) und verminderte Thrombozytenzahl (10,7%).
- 4) Patisiran (Onpattro®): Wie bei Inotersen liegt die eine Zulassung für die Behandlung der Polyneuropathie in den Stadien 1 und 2 von erwachsenen Patienten mit genetisch bedingter (hereditärer) TTR-Amyloidose vor. Die Substanz wirkt als sog. „small interfering RNA“ und hemmt als solche ebenfalls die TTR-Produktion auf Ebene der mRNA. Sie wird als intravenöse Infusion 300 Mikrogramm pro kg Körpergewicht 1x alle 3 Wochen verabreicht. Hauptnebenwirkungen sind verschiedene infusionsbedingte Reaktionen (IRR), mehrheitlich innerhalb der ersten 2 Infusionen auftretend. In klinischen Studien waren die häufigsten IRR (bei ≥ 2 % der Patienten berichtet) Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen. Um das Risiko von IRR zu senken, ist eine Prämedikation eine Stunde vor Infusionsbeginn

### Kontaktdaten

DG Neurologie, DGAK (Deutsche Gesellschaft für Amyloidkrankheiten)

### Indikation gemäß Beratungsantrag

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

#### erforderlich:

- Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)
- Orales Paracetamol (500 mg)
- Intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ein direkter head-to-head-Vergleich der Wirksamkeit liegt für die genannten zugelassenen Substanzen nicht vor. Die Therapieauswahl richtet sich daher nach folgenden Gesichtspunkten:

- (a) Nebenwirkungsprofil
- (b) Lokale Versorgungssituation (Gewährleistung sachgerechter Injektion bzw. Infusion)
- (c) Medizinische Situation (Pat. mit fortgeschrittenem Stadium 1/an der Grenze zum Übergang in Stadium 2 werden eher eines der für Stadium 2 zugelassenen Mittel erhalten)

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

*(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)*

Die obigen Ausführungen ergeben sich aus den Zulassungsbedingungen der jeweiligen Substanzen