

**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: 2023-B-055 Patisiran

Stand: Mai 2023

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

Patisiran

[zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)]

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.

Leber- bzw. Herztransplantation

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)
- Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
- Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Patisiran N07XX12 Onpattro®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel®	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.
Inotersen N07XX15 Tegsedi®	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.
Vutrisiran N07XX18 Amvuttra®	Amvuttra wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-055 (Patisiran)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	12
Referenzen	14

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
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
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation hereditäre Transthyretin-Amyloidose durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.03.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 276 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Magrinelli F et al., 2020 [2].

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

Intervention:

- any disease-modifying pharmacological intervention

Komparator:

- placebo, no intervention, or any other active comparator

Endpunkte:

- Disability due to FAP progression, Severity of peripheral neuropathy, Change in modified body mass index (mBMI), Quality of life, Severity of depression, Adverse events, Number of participants who died during the trial

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- four RCTs involving 655 people with TTR-FAP

Charakteristika der Population:

- Siehe Ergebnisteil

Qualität der Studien:

	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
Adams 2018	+	+	+	?	+	+	?
Benson 2018	+	+	+	?	?	+	?
Berk 2013	+	+	+	+	-	+	+
Coelho 2012	+	+	+	?	-	+	?

Studienergebnisse:

- Note: The trials investigated different drugs versus placebo and we did not conduct a meta-analysis.
 - Hinweis FBMed: Drei Studien untersuchten zugelassene AM. Diese sind in der Ergebnisdarstellung extrahiert.
- One RCT compared **tafamidis** with placebo in early-stage TTR-FAP (128 randomised participants). The trial did not explore our predetermined disability outcome measures. After 18 months, tafamidis might reduce progression of peripheral neuropathy slightly more than placebo (Neuropathy Impairment Score (NIS) in the lower limbs; mean difference (MD) -3.21 points, 95% confidential interval (CI) -5.63 to -0.79; $P = 0.009$; low-certainty evidence). However, tafamidis might lead to little or no difference in the change of quality of life between groups (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN) total score; MD -4.50 points, 95% CI -11.27 to 2.27; $P = 0.19$; very low-certainty evidence). No clear between-group difference was found in the numbers of participants who died (risk ratio (RR) 0.65, 95% CI 0.11 to 3.74; $P = 0.63$; very low-certainty evidence), who dropped out due to adverse events (RR 1.29, 95% CI 0.30 to 5.54; $P = 0.73$; very low-certainty evidence), or who experienced at least one severe adverse event during the trial (RR 1.16, 95% CI 0.37 to 3.62; $P = 0.79$; very low-certainty evidence).
- One RCT compared **patisiran** with placebo (225 randomised participants). After 18 months, patisiran reduced both progression of disability (Rasch-built Overall Disability Scale; least-squares MD 8.90 points, 95% CI 7.00 to 10.80; $P < 0.001$; moderate-certainty evidence) and peripheral neuropathy (modified NIS plus 7 nerve tests - Alynlam version; least-squares MD -33.99 points, 95% CI -39.86 to -28.13; $P < 0.001$; moderate-certainty evidence) more than placebo. At month 18, the change in quality of life between groups

favoured patisiran (Norfolk QOL-DN total score; least-squares MD -21.10 points, 95% CI -27.20 to -15.00; $P < 0.001$; low-certainty evidence). There was little or no between-group difference in the number of participants who died (RR 0.61, 95% CI 0.21 to 1.74; $P = 0.35$; low-certainty evidence), dropped out due to adverse events (RR 0.33, 95% CI 0.13 to 0.82; $P = 0.017$; low-certainty evidence), or experienced at least one severe adverse event (RR 0.91, 95% CI 0.64 to 1.28; $P = 0.58$; low-certainty evidence) during the trial.

- One RCT compared **inotersen** with placebo (172 randomised participants). The trial did not explore our predetermined disability outcome measures. From baseline to week 66, inotersen reduced progression of peripheral neuropathy more than placebo (modified NIS plus 7 nerve tests - Ionis version; MD -19.73 points, 95% CI -26.50 to -12.96; $P < 0.001$; moderate-certainty evidence). At week 65, the change in quality of life between groups favoured inotersen (Norfolk QOL-DN total score; MD -10.85 points, 95% CI -17.25 to -4.45; $P < 0.001$; low-certainty evidence). Inotersen may slightly increase mortality (RR 5.94, 95% CI 0.33 to 105.60; $P = 0.22$; low-certainty evidence) and occurrence of severe adverse events (RR 1.48, 95% CI 0.85 to 2.57; $P = 0.16$; low-certainty evidence) compared to placebo. More dropouts due to adverse events were observed in the inotersen than in the placebo group (RR 8.57, 95% CI 1.16 to 63.07; $P = 0.035$; low-certainty evidence).
- There were no studies addressing apolipoprotein AI-FAP, gelsolin-FAP, and beta-2-microglobulin-FAP.

Fazit der Autoren

Evidence on the pharmacological treatment of FAPs from RCTs is limited to TTR-FAP. No studies directly compare disease-modifying pharmacological treatments for TTR-FAP. Results from placebo-controlled trials indicate that tafamidis, diflunisal, patisiran, and inotersen may be beneficial in TTR-FAP, but further investigations are needed. Since 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 monitoring their efficacy and safety are needed.

3.2 Systematische Reviews

Zhao Y et al., 2019 [3].

Tafamidis, a noninvasive therapy for delaying transthyretin familial amyloid polyneuropathy: systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This systematic literature review and meta-analysis evaluated the efficacy and safety of tafamidis in TTR-FAP patients, with the aim of improving the evidence-based medical evidence of this treatment option for TTR-FAP

Methodik

Population:

- patients diagnosed with TTR-FAP

Intervention/Komparator:

- tafamidis self-administered once daily as a 1:1 meglumine salt or matching placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- through to May 31, 2018 in the following databases: MEDLINE, PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Skala.
 - Hinweis: Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six Studies

Charakteristika der Population:

Reference (year)	Sample size, males		Age, years		Symptom duration, months		Clinical stage	Follow-up period, months
	Tafamidis	Placebo	Tafamidis	Placebo	Tafamidis	Placebo		
Barroso et al., 2017 ³¹	38 (18)	37 (16)	40.7±14.1	38.6±13.8	45.2±55.3	38.6±34.6	Early	72
Coelho et al., 2013 ³⁰	38 (17)	33 (15)	44.3±15.0	33.0±14.6	94.8±84.1	61.4±40.7	Not reported	30
Suhr et al., 2014 ²⁹	38 (17)	33 (15)	43.0±14.6	40.5±14.4	76.5±83.7	42.8±40.4	Not reported	30
Keohane et al., 2017 ²⁷	48	44	-	-	-	-	Early	18
Gundapaneni et al., 2018 ²⁸	64 (30)	61 (30)	39.8±12.7	38.4±12.9	47.0±48.4	34.7±32.9	Not reported	12
Coelho et al., 2012 ³²	64 (32)	61 (26)	39.8±12.7	38.4±12.9	47.0±48.4	34.7±32.9	Early	18

Data are mean±SD values.

Qualität der Studien:

Reference (year)	Randomization	Concealment of allocation	Double blinding	Withdrawals and dropouts	Jadad score
Barroso et al., 2017 ³¹	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2013 ³⁰	2	1	2	1	6
Suhr et al., 2014 ²⁹	2	1	2	1	6
Keohane et al., 2017 ²⁷	2	1	2	1	6
Gundapaneni et al., 2018 ²⁸	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2012 ³²	2	1	2	1	6

Studienergebnisse:

- The tafamidis group showed smaller changes from baseline in the Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs [mean difference (MD)=-3.01, 95% confidence interval (CI)=-3.26 to -2.75, p<0.001] and the Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life score (MD=-6.67, 95% CI=-9.70 to -3.64, p<0.001), and a higher modified body mass index (MD=72.45, 95% CI=69.41 to 75.49, p<0.001), with no significant difference in total adverse events [odds ratio (OR)=0.69, 95% CI=0.35 to 1.35, p= 0.27].
- The incidence of adverse events did not differ between tafamidis and placebo treatment except for fatigue (OR=0.13, 95% CI=0.02 to 0.72, p=0.02) and hypesthesia (OR=0.16, 95% CI=0.03 to 0.92, p=0.04).

Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review and meta-analysis of six RCTs has demonstrated that tafamidis exhibits a slower neurologic disease progression and better preservation of nutritional status and quality of life. The rate of adverse events did not differ between the patients in the tafamidis and placebo groups. These findings indicate that tafamidis might be a safer noninvasive option for patients with TTR-FAP.

3.3 Leitlinien

Condoluci A et al., 2021 [1].

Swiss Amyloidosis Network (SAN)

Management of transthyretin amyloidosis.

Zielsetzung/Fragestellung

The recommendations will improve outcomes and quality of life for patients with ATTR amyloidosis.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Keine Angabe ob Patienten involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A global review of these guidelines is planned every 3 years with a formal meeting of all the involved experts.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search using Medline publications from January 1980 to April 2021

LoE/GoR

Classes of recommendations.

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

Table 2:

Levels of evidence.

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

Recommendations

Recommendation	Level
Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)	
A comprehensive initial work-up in a centre experienced in diagnosis and treatment of patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A low threshold for genetic testing in patients with suspected ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A biopsy of the organ mainly involved, the gastrointestinal tract, the accessory salivary glands or an abdominal fat aspirate for detection of amyloid should be considered in suspected systemic ATTR amyloidosis.	Ila, C
For patients with systemic ATTR amyloidosis, TTR amyloid detection and characterisation in one anatomical site is sufficient to make the diagnosis.	I, C
A positive bone scintigraphy (Perugini score grade 2 or higher) can substitute tissue biopsy for diagnosing ATTRv amyloidosis with cardiac involvement in the absence of concomitant monoclonal gammopathy, but false negative results can occur.	I, B
Genetic counselling for all patients with hereditary amyloidosis is recommended	I, C
Genetic counselling should be coordinated by amyloidosis specialists together with a certified genetic counselling centre.	I, C
Pre-symptomatic testing should be considered.	Ila, C
Cardiac and neurological staging of all patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, B
Disease-modifying treatment is recommended according to current drug approval status in Switzerland.	I, B
Liver transplantation should be considered as second-line treatment option for patients with early-onset ATTRv amyloidosis with a primarily neurological phenotype and RNAi; patisiran, Onpattro®) treatment failure or intolerance.	Ila, C
Heart transplantation should be considered as an option for younger patients with predominant and advanced cardiac involvement not responding to disease-modifying drugs, or for whom disease-modifying drugs are not available or unlikely to be effective	Ila, C
Clinical and biological follow-up in specialised centres every 3–6 months is recommended, including a comprehensive follow-up with disability and QOL questionnaires, and a standardised cardiological and neurological work-up	I, C
A standardised ophthalmological assessment is recommended every 1–2 years.	I, C
SAN recommends that the lead for patient follow-up should be cardiological for patients with predominantly cardiac manifestations, and neurological for patients with predominantly neurological manifestations.	I, C
Wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt)	
Interdisciplinary discussion of the results obtained during the screening for monoclonal gammopathy with specialists in haemato-oncology should be considered.	Ila, C
The following screening panel for monoclonal gammopathy should be considered: serum protein electrophoresis, serum immunofixation, serum free light chain measurement and urine immunofixation.	Ila, B
TTR genetic testing should be considered in all patients with cardiac ATTR amyloidosis regardless of patient age.	Ila, C
A visit to a neurologist may be considered at baseline for patients with ATTRwt amyloidosis and neuropathy.	Ilb, C
A cardiological work-up is recommended at baseline, including ECG, 24-hour ECG, blood pressure and TTE. The need for bone scintigraphy, cardiac MRI and myocardial biopsy should be discussed by an interdisciplinary team on a case-by-case basis.	I, B
Initial staging of all patients with ATTRwt amyloidosis should be considered.	Ila, B
SAN recommends treatment guided by experienced centres, using a multidisciplinary approach (cardiology, haemato-oncology, neurology, nephrology, gastroenterology).	I, C
Treatment with tafamidis 61 mg should be considered for patients with cardiac ATTRwt amyloidosis and dyspnoea NYHA class I–III	Ila, B
Case-by-case discussions should be considered prior to tafamidis initiation for patients with significant comorbidities that interfere with intermediate-term survival.	Ila, C
Case-by-case discussions should be considered for patients with complex cardiac situations (e.g., concomitant aortic stenosis, concomitant severe coronary artery disease), patients with a formal indication for implantation of an internal cardioverter defibrillator, and patients with typical angina due to microvascular disease	Ila, C
Cardiological follow-up should be considered every 3–6-months, including clinical and laboratory evaluation (NT-proBNP, troponin T, creatinine, proteinuria, albuminuria), and a comprehensive evaluation including ECG, 24-hour ECG, TTE every 612 months, ergometry, depending on disease severity and treatment.	Ila, C
Regular blood pressure and body weight home monitoring may be considered in order to adapt diuretic dose targeting euvoemia	Ilb, C
Patients at risk for developing systemic ATTR amyloidosis	
Asymptomatic carriers: based on the specific TTR mutation and the onset age in other affected family members, PADO can be estimated. Systemic monitoring of asymptomatic carriers should be considered at least 10 years prior to PADO	Ila, C
Domino Liver TPL: 6-monthly or yearly follow-up for signs of neuropathy (including BMI, autonomic dysfunction) should be considered.	Ila, B
ATTR in tissue biopsies (lumbar spine, CTS, etc.): a cardiac work-up including ECG, TTE (including speckle-tracking echocardiography based left ventricular strain analysis) and genetic testing for ATTRv amyloidosis should be considered	Ila, C

ATTRv amyloidosis: variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt amyloidosis: wild-type transthyretin amyloidosis; ATTRv: variant transthyretin amyloidosis; BMI: body mass index; ECG: electrocardiography; CTS: carpal tunnel syndrome; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; MRI: magnetic resonance imaging; PADO: predicted age at disease onset; QOL: quality of life; RNAi: RNA interference; TPL: transplantation; TTE: transthoracic echocardiography; TTR: transthyretin.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2023)
am 21.03.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloid Neuropathies, Familial] explode all trees
2	(amyloidos*):ti,ab,kw
3	(amyloid* AND (transthyretin* OR TTR OR polyneuropath*)):ti,ab,kw
4	(hATTR OR ATTRv OR ATTR OR "TTR FAP"):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 21.03.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	amyloid neuropathies, familial[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[tiab] AND (transthyretin*[tiab] OR TTR[tiab] OR polyneuropath*[tiab])
5	hATTR[tiab] OR ATTRv[tiab] OR ATTR[tiab] OR TTR FAP[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR

#	Suchfrage
	medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 21.03.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[tiab] AND (transthyretin*[tiab] OR TTR[tiab] OR polyneuropath*[tiab])
5	hATTR[tiab] OR ATTRv[tiab] OR ATTR[tiab] OR TTR FAP[tiab]
6	amyloid*[ti] AND (hereditary[ti] OR familial[ti] OR neuropath*[ti])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.03.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Condoluci A, Theaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al.** Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053.
 2. **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>.
 3. **Zhao Y, Xin Y, Song Z, He Z, Hu W.** Tafamidis, a noninvasive therapy for delaying transthyretin familial amyloid polyneuropathy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurol* 2019;15(1):108-115.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-055

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	17. April 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
„zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR Amyloidose, im internationalen Sprachgebrauch: ATTRv Amyloidose) ist eine autosomal dominant vererbte Systemerkrankung, die rasch progredient verläuft und unbehandelt innerhalb von 7-11 Jahren zum Versterben führt (1, 2). Die führend betroffenen Organsysteme sind das periphere Nervensystem und das Herz, abhängig vom Mutationsstatus und vom Krankheitsverlauf bei einigen Patient:innen aber auch der Gastrointestinaltrakt, die Augen und das zentrale Nervensystem. 2020/2021 wurden eigenen Schätzungen zufolge an den deutschen Referenzzentren ca. 400 Patient:innen mit hATTR Amyloidose in allen drei Polyneuropathiestadien behandelt (3), was sich weitgehend mit der Angabe von 2018 (4) und der aktuellen IQWiG-Schätzung nach Abfrage der Krankenkassendaten deckt (siehe IQWiG Nutzenbewertung von Vutrisiran). Die Optimierung von Lebensqualität und Überlebensdauer stellt nach wie vor große Herausforderungen für Diagnostik und Therapie sowohl auf symptomatischer als auch auf ursächlicher Ebene dar. Als entscheidendes Therapieziel gilt der Progressionsstopp. Umso wichtiger ist die frühzeitige Diagnosestellung. Kommen ursächliche Therapieverfahren aufgrund fortgeschrittener Symptomatik oder komorbider Kontraindikationen nicht in Frage, so stehen eine schmerztherapeutische Symptomkontrolle neben supportiven Ansätzen sowie eine regelmäßige internistische Überwachung im Vordergrund des Erkrankungsmanagements. Über 90% der TTR-Produktion finden in der Leber statt, sodass sich die bereits seit 1991 durchgeführte Lebertransplantation via Reduktion zirkulierender pathogener TTR-Varianten (5) protektiv und stabilisierend auf das Beschwerdebild auswirkt (5, 6). Aufgrund ihrer hohen prozeduralen Belastung für die Transplantatempfänger, der notwendigen lebenslangen Immunsuppression und dem allgemeinen Organmangel wird die Lebertransplantation allerdings zunehmend von den neuen medikamentösen Therapieansätzen abgelöst. Voraussetzungen für den Einsatz medikamentöser Ursachentherapien in Deutschland sind aktuell, Stand April 2023, der Nachweis einer pathogenen Veränderung im <i>TTR</i>-Gen <i>und</i> der

Nachweis einer symptomatischen Neuropathie bei erhaltener Gehfähigkeit (Stadium 1 oder Stadium 2) (7). Für asymptomatische Anlagenträger:innen ist keine prophylaktische Therapie zugelassen. Der Amyloidnachweis ist in Deutschland keine zwingende zusätzliche Voraussetzung für einen Therapiebeginn. Sinnvoll ist dieser lediglich zur Abgrenzung konkurrierender Differentialdiagnosen sowie zur Pathogenitätsbewertung von Varianten unklarer Signifikanz im *TTR*-Gen. Es ist ein erfahrenes Labor erforderlich, um die Kongorotfärbung sowie Amyloidsubtypisierung (z.B. Immunhistochemie) durchzuführen. Wichtig ist, zu beachten, dass bei hoher Spezifität, aber schwankender Sensitivität eine ATTR-Amyloidose per Biopsie lediglich nachgewiesen, aber nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Diagnose- und somit Therapieverzögerung sollte vermieden werden.

In Deutschland stehen derzeit vier Präparate, Tafamidis (Zulassung 2011) (8), Patisiran (2018) (9), Inotersen (2018) (10) und Vutrisiran (2022) (11) zur medikamentösen Therapie der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zur Verfügung, in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium der PNP. Durch die Möglichkeit der Therapieauswahl und hierdurch entstehenden Notwendigkeit der Konzeptanpassung wurde bereits 2018 mit Zulassung von Patisiran und Inotersen in Deutschland die Diskussion um die Progressionsmessung angeregt. In einem Panel aus Expert:innen der peripheren Neurologie, klinischen Neurophysiologie, neuropathischen Schmerztherapie und Neurogenetik haben wir 2021 unser Positionspapier zum Thema Therapieerfolgsmessung und Progressionserhebung veröffentlicht (3), mit der Kernaussage, dass nicht zwingend alle zur Verfügung stehenden Methoden bei jeder Verlaufsvisite indiziert sind, sondern dass es zur Progressionserkennung im klinischen Alltag vor allem darauf ankommt, die Regelmäßigkeit der Nachsorge und die Geschultheit der Nachsorgenden zu gewährleisten. Bei Krankheitsprogression unter Therapie sollte umgehend eine Umstellung des Behandlungskonzeptes erwogen werden (3).

TTR-stabilisierende Therapien: Tafamidis meglumine

Tafamidis meglumine (VyndaqelTM) ist ein oral applizierbares Benzoxazol, das als *small molecule* humanes TTR hochselektiv in der Thyroxin-Bindungsgrube bindet und so den interdimeren Kontakt stabilisiert. Es wird so eine kinetische Barriere geschaffen, die die Tetramerdissoziation als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Amyloidogenese verlangsamt (8, 12, 13).

Zugelassen wurde Tafamidis meglumine 2011 in einer Dosierung von 20mg für Patient:innen mit hATTR-Amyloidose im Polyneuropathiestadium 1, das heißt bei erhaltener selbstständiger Gehfähigkeit. Definiertes Therapieziel der 18 Monate andauernden Phase III Studie war die Progressionsverlangsamung, wobei sich in der per-protocol Gruppe mit signifikantem Unterschied in 60% der Verum-Behandelten gegenüber 38% der Placebo-erhaltenden Kontrollen eine Stabilisierung des Neuropathy impairment scores for lower limbs (NIS-LL) realisieren ließ (8). Auch Lebensqualität und modifizierter BMI zeigten eine Tendenz zur Stabilisierung unter Tafamidis, während es in der Kontrollgruppe zu einer fortschreitenden Verschlechterung kam (8, 14). Diese Daten konnten in einer Open-Label-Erweiterungsstudie an 71 Patient:innen über eine Zeitspanne von 5,5 Jahren bestätigt werden (15). In einer separaten Studie wurde das Ansprechen auf Tafamidis bei Nicht-Val50Met-Mutationsträger:innen untersucht, welche, wenn auch bei kleinerer Fallzahl, ebenfalls signifikant profitierten (16). Langzeitdaten zum Einsatz von Tafamidis in der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PNP zeigen, dass das Ansprechen in negativer Korrelation mit der Symptomschwere zu Behandlungsbeginn steht, was die Notwendigkeit

einer frühzeitigen Diagnosestellung verdeutlicht (17). Andere Studien korrelierten vor allem bei Val50Met-Mutationsträger:innen das Ansprechen mit dem weiblichen Geschlecht und bestätigten den positiven Einfluss eines (sehr) frühen Erkrankungsstadiums (14, 18).

Eine an 441 Patient:innen mit ATTR-assoziiierter Kardiomyopathie durchgeführte Phase III Studie (ATTRACT) zeigte in einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten unter Behandlung mit Tafamidis in zwei verschiedenen Dosierungen (20mg und 80mg) gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine Reduktion der kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalte. Als sekundäres Studienziel wurden signifikant bessere klinisch-funktionelle Belastbarkeitsmarker gezeigt (19). Diese Studie führte zur Zulassung von Tafamidis zur Behandlung der ATTR-assoziierten Kardiomyopathie (sowohl hereditär als auch Wildtyp), wobei die hierfür vorgesehene Dosis 61mg beträgt, als Äquivalenzdosis der 80mg der Zulassungsstudie. Neben der genannten Indikationserweiterung unter veränderter Dosis in Europa wurde Tafamidis 2018 auch erstmalig in den USA zugelassen. In allen Studien wurde Tafamidis gut vertragen bei äußerst geringer Auftretensrate von Nebenwirkungen wie Erbrechen und Harnwegsinfekten.

Translationsmodifizierende Therapien

Durch sequenzspezifische Erkennung und Degradierung der TTR messenger RNA (mRNA) kann die Translation des Zielproteins verhindert werden, was sich in den Biowissenschaften als klinisch nutzbare Methode zur Stilllegung von Genen („knock-down“) etabliert hat, ohne dass das Gen selbst auf DNA-Ebene verändert wird. Die Translation von TTR findet im Zytoplasma der Hepatozyten statt. Die ATTR-Amyloidose bietet somit die therapeutische Besonderheit, dass der Wirkort der zu verabreichenden Medikation nicht mit den primär von der Erkrankung betroffenen Organsystemen übereinstimmt, was sie zu einer Modellerkrankung für translationsmodifizierende Medikamente machte.

- *Inotersen*

Inotersen (Tegsedi™) ist ein Antisense Oligonukleotid, eine kurzkettige synthetische Nukleinsäure in saliner Formulierung, welches einzelsträngig seinen Wirkort erreicht und nach Bindung der komplementären prä-mRNA eine zelleigene RNase aktiviert. In Europa und den USA ist Inotersen seit Juli 2018 zugelassen zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PNP im Stadium 1 oder 2 nach Coutinho. Es wird einmal wöchentlich subkutan injiziert und bedarf keiner Prämedikation. In der an 172 Patient:innen im Stadium 1 und 2 durchgeführten Phase III Studie (NEURO-TTR) führte die wöchentliche Gabe von 284mg Inotersen s.c. zur Reduktion der Serum-TTR-Spiegel auf ca. 25%. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es unter Verumtherapie innerhalb von 66 Wochen zu einem signifikanten Unterschied im mNIS+7 Score sowie im Norfolk-QoL-DN Score, unabhängig von Mutationstyp und Krankheitsstadium (10). Positive Effekte zeigten sich auch bei Patient:innen, die TTR-stabilisierend vorbehandelt waren. Auch in der Open-label-extension Studie zeigte sich im Verum-Arm ein stabiler und im vormals Placebo-behandelten Studienarm ein jetzt zur Baseline signifikanter Progressionsstop, wobei vorausgegangene Neuropathieschäden nicht rückgängig gemacht werden konnten (20). Subgruppenanalysen im Hinblick auf die hATTR-Kardiomyopathie zeigten eine Reduktion der interventrikulären Septumdicke und des linksseitigen Ventrikelvolumens (10).

An häufigen Nebenwirkungen traten Übelkeit und Erbrechen, Fieber sowie Blutbildveränderungen auf. Bei ca. 60% der Behandelten im Verumarm kam es zu einem Abfall der Thrombozyten (10). Darüber hinaus kam es vermehrt zu Glomerulonephritiden.

Aufgrund dieser Beobachtungen bestehen im Rahmen der Pharmakovigilanz Auflagen durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Therapiesicherheit- und Überwachung, die in der Fachinformation zu Inotersen hinterlegt sind. Eine Vitamin A-Substitution unter der Therapie wird empfohlen, da der Vitamin A Spiegel über die TTR-Reduktion signifikant abfallen kann (z.B. 2500IE/Woche).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) stuft im März 2019 den Zusatznutzen von Inotersen als nicht quantifizierbar ein, da durch Nebenwirkungen statistisch signifikante Nachteile bestehen, auch wenn sich die positiven Effekte auf die Lebensqualität nachvollziehen lassen.

- *Patisiran*

Patisiran (ONPATRO™) besteht aus doppelsträngigen, 21 Basenpaare langen Oligonukleotiden in einer Nanolipidformulierung, die durch sequenzspezifische Bindung am 3'-Ende der komplementären *TTR*-mRNA zur Induktion eines RNA-induced silencing complex (RISC complex) führen. Dieser in eukaryotischen Zellen natürlich vorliegende Mechanismus, RNA-Interferenz, wurde mit Zulassung von Patisiran im Jahr 2018 erstmalig therapeutisch genutzt. Die Zulassung besteht in den USA und in der Europäischen Union für die Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PNP im Stadium 1 oder 2, basierend auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie (APOLLO) (9): Über 18 Monate erhielten 77 Patient:innen alle drei Wochen Placebo und 148 Patient:innen Patisiran. Im Verum-Arm führte die Behandlung im Median zu einer 81%igen Reduktion der TTR-Serumkonzentration. Beim primären Endpunkt – dem modifizierten Neuropathie-Beeinträchtigungs-Score +7 (mNIS+7) – wie auch bei verschiedenen sekundären Endpunkten einschließlich der Lebensqualität zeigte sich eine signifikante Verbesserung unter Patisiran im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt ließ sich in einer Open-label-extension Studie bestätigen. Ähnlich wie bei Inotersen war im vormals Placebo-behandelten Studienarm unter Therapie keine Rückkehr zur Baseline möglich, was die Notwendigkeit einer frühestmöglichen Therapieinitiierung unterstreicht (21). Subgruppenanalysen zeigten für Patisiran im Vergleich zu Placebo zudem Verbesserungen struktureller und funktioneller kardialer Parameter (linksventrikuläre Hypertrophie, globaler longitudinaler Strain, N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Gehgeschwindigkeit im 10-Minuten-Gehtest) als Hinweis auf positive Effekte auch auf eine ATTR-Kardiomyopathie (22). Zu den häufigsten bislang gemeldeten Nebenwirkungen von Patisiran gehören periphere Ödeme und infusionsbedingte Reaktionen. Die insgesamt 13 in der Apollo-Studie beobachteten Todesfälle waren gleichermaßen über den Kontroll- und Verumarm verteilt und wurden als Folge der Grunderkrankung und nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation gewertet (9).

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300µg pro kg Körpergewicht, appliziert über eine i.v. Infusion über ca. 80 Minuten einmal alle drei Wochen. Für Patient:innen mit einem Gewicht von ≥ 100 kg beträgt die empfohlene Höchstdosis 30mg. Jede Gabe von Patisiran erfordert eine antiallergische Prämedikation, die mindestens eine Stunde zuvor appliziert wird und 10 mg Dexamethason i.v., 500mg Paracetamol p.o. und eine kombinierte H1/H2-Blockade (z. B. mit 50mg Diphenhydramin i.v. und 50mg Ranitidin i.v. oder Äquivalenten) beinhaltet. Patient:innen sollten außerdem eine Vitamin A in einer täglichen Dosis von 2500I.E oral supplementieren, da die Behandlung durch Reduktion des TTR-Proteins im Serum zu einer Verringerung der Vitamin-A-Konzentration führt.

Mit Beschluss vom 22.03.2019 bewertete der GBA das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran bei Patient:innen mit hereditärer hATTR-Amyloidose im Polyneuropathie Stadium 1 oder 2 als beträchtlich.

- *Vutrisiran*

Mechanistisch unterscheidet sich die Wirkweise von Vutrisiran, ebenfalls ein siRNA-Molekül, nicht von der von Patisiran, auch wenn die spezifische Erkennungssequenz leicht von der der Vorgängersubstanz abweicht. Ein wesentlicher Unterschied betrifft die Weiterentwicklung des chemischen Gerüsts mit verbessertem Schutz vor RNasen, RNA-abbauenden Enzymen, was längere Dosierungsintervalle und eine subkutane Applikation ermöglicht. Zusätzlich ist der Backbone von Vutrisiran mit einem N-Acetyl-Galactosamin (GalNAc)-Anker konjugiert, einem Aminosucker, der spezifisch von einem auf Leberzellen exprimierten Rezeptor, dem Asialoglykoproteinrezeptor, erkannt wird und per Schlüssel-Schloss-Prinzip zur rezeptorvermittelten Aufnahme der Wirksubstanz führt. Verglichen mit Patisiran sind durch die spezifischere Aufnahme geringere Dosierungen möglich, was in Kombination mit verlängerten Dosierungsintervallen zu weniger Infusionsreaktionen führt. Eine Prämedikation mit H1- und H2-Blockern, Paracetamol und Kortikosteroiden ist nicht notwendig. Die Phase III Studie HELIOS-A zeigte mit APOLLO-gematchtem Design in einer Kohorte von 122 Vutrisiran-behandelten und 42 Patisiran-behandelten Patient:innen die Nicht-Unterlegenheit von Vutrisiran für alle Outcome-Parameter, einschließlich TTR Reduktion, Neuropathieschwere (mNIS+7) und Lebensqualität (Norfolk QoL) (11). Basierend auf der signifikanten Reduktion von Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit ergab der GBA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Vutrisiran vom 06.04.2023 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Patisiran einen geringen Zusatznutzen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Auswahl des am besten geeigneten Therapiekonzeptes ist individuell und sollte sich an Begleiterkrankungen und Risikoprofilen jeder/s einzelnen Betroffenen orientieren. Die aktuelle Studienlage fußt vor allem auf den Zulassungsstudien, den Open-label-extension Studien und einzelnen *real-life* Fallberichten. *Head-to-head* Vergleiche gibt es nur für Patisiran und Vutrisiran (11). In den anderen Studien variierten nicht nur die Patient:innenkohorten, sondern auch die Outcome-Parameter und Beobachtungsintervalle, sodass basierend auf der vorhandenen Datenlage kein direkter Vergleich statistisch begründbar ist. In die Therapieentscheidung fließen zusammengefasst die Erkrankungsschwere zum Diagnosezeitpunkt ein, basierend auf überwiegend aus Portugal stammenden Daten, aber auch die molekulargenetische Veränderung und das Geschlecht der Betroffenen (18).

Im PNP-Stadium 1 kommen alle vier Medikamente, im Stadium 2 Patisiran, Vutrisiran und Inotersen infrage. Zeigt sich die PNP eines zunächst auf Tafamidis eingestellten Patient:innen progredient, soll nicht erst gewartet werden, bis die Erkrankungsschwere in Stadium 2 übergeht, bevor eine Therapieumstellung stattfinden kann. Gegenüber Patisiran, Vutrisiran und Inotersen hat Tafamidis den Vorteil der einfachen, oralen Einnahme und weitgehenden Nebenwirkungsfreiheit. Verschiedene Erfahrungsberichte aus großen Zentren haben gezeigt, dass Tafamidis meglumine zur Behandlung der Neuropathie vor allem dann zu einer Progressionsverlangsamung führt, wenn es im sehr frühen Stadium 1

der Polyneuropathie zum Einsatz kommt, was einer führenden bzw. ausschließlichen Small Fiber Schädigung entspricht. Dieses sehr frühe Erkrankungsstadium kann vor allem bei denjenigen Betroffenen abgepasst werden, die bereits im Vorfeld als Anlagenträger:innen bekannt waren und entsprechend nachverfolgt wurden. In Gebieten, in denen die Erkrankung gehäuft auftritt, sowie in Familien, in denen bereits im Vorfeld mindestens ein Individuum eine molekulargenetisch gesicherte Diagnose erhalten hat, ist es entsprechend einfacher, nach autosomal dominantem Erbgang die jeweiligen Risikopersonen zu identifizieren. In Deutschland sind late-onset hATTR Amyloidose Patient:innen vergleichsweise häufig, was gegenüber den in Endemiegebieten vermehrt beschriebenen early-onset Betroffenen weitere Herausforderungen mit sich bringt (23): Aufgrund des hohen Erkrankungsalters (> 50 Jahre bei Symptombeginn) wird eine genetische Ursache meist zunächst nicht in Erwägung gezogen, die verringerte Penetranz begünstigt eine leere bzw. wenig wegweisende Familienanamnese, altersbedingt gehäuft auftretende Komorbiditäten wie Diabetes mellitus verschleiern die eigentliche Erkrankungsursache, und gleichzeitig engen Alter und Risikoprofil die Behandlungsoptionen ein. Dies führt in der klinischen Realität dazu, dass ein relevanter Anteil der an unseren Zentren erstmalig vorstelligen Patient:innen bereits zu krank ist, um unter Tafamidis einen Progressionstop erwarten, und zu viele Risikofaktoren trägt, um das Nebenwirkungsprofil von Inotersen in Kauf nehmen zu können. Bei Patient:innen mit erhöhtem Blutungsrisiko, Knochenmarkerkrankungen oder vorbestehender Niereninsuffizienz käme Inotersen mit größerer Vorsicht zum Einsatz als Patisiran und Vutrisiran. Gilt es, Infusionsreaktionen unter Patisiran zu verhindern, eine Prämedikation zu vermeiden oder aufgrund des Venenstatus der Betroffenen eine Langzeitinfusionstherapie abzuwenden, dann wäre eine subkutane Applikationsform der intravenösen gegenüber zu bevorzugen. Aufgrund der Praktikabilität der im Dreimonatstakt verabreichten Spritzen bevorzugen gerade aktive, berufstätige Patient:innen die subkutane gegenüber der intravenösen Behandlungsoption. Andere, gut auf Patisiran eingestellte Patient:innen sehen zum Teil hingegen Vorteile in den regelmäßigen Kontakten mit medizinischem Personal, welche bei dreiwöchentlicher Infusion gegeben sind, und haben zudem Sorge, eine Behandlungsstrategie, die sich für sie bewährt hat, zu ändern. Zwar sind solche praktischen Überlegungen für sich stehend allein nicht richtungsweisend, jedoch werden die Sorgen und Bedürfnisse der Betroffenen wie bei jeder Therapieentscheidung gewürdigt und einbezogen. Dies erfordert eine hinreichende Aufklärung über Vor- und Nachteile der jeweiligen Behandlungsoptionen in patient:innengerechter Sprache, zudem ein gemeinsames Abwägen, ggf. mit Bedenkzeit, und, ebenfalls wichtig, die Option zukünftiger Therapieanpassungen. Hierfür ist neben dem eigentlichen Therapieansprechen, definiert als Progressionsstop, auch das ständige Reevaluieren neu aufgetretener Nebenwirkungen und hinzukommender Risikofaktoren von Bedeutung. Im klinischen Alltag erfordert die sachgerechte Therapieplanung von hATTR Amyloidosepatient:innen hohe Expertise und eingespielte, interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Referenzliste:

1. Planté-Bordeneuve, V., & Said, G. (2011). Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*, 10(12), 1086-1097.
2. Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., & Coelho, T. (2016). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current opinion in neurology*, 29(Suppl 1), S3.
3. Dohrn, M. F., Auer-Grumbach, M., Baron, R., Birklein, F., Escolano-Lozano, F., Geber, C., ... & Hahn, K. (2021). Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *Journal of Neurology*, 268, 3610-3625.
4. Hund, E., Kristen, A. V., Auer-Grumbach, M., Geber, C., Birklein, F., Schulte-Mattler, W., ... & Röcken, C. (2018). Transthyretin-amyloidose (ATTR-amyloidose): empfehlungen zum management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie*, 45(08), 605-616.
5. Holmgren, G., Steen, L., Ekstedt, J., Groth, C. G., Ericzon, B. G., Eriksson, S., ... & Pepys, M. (1991). Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clinical genetics*, 40(3), 242-246.
6. Suhr, O. B., Ericzon, B. G., & Friman, S. (2002). Long-term follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). *Liver Transplantation*, 8(9), 787-794.
7. Coutinho, P., Martins da Silva, A., Lopes Lima, J., & Resende Barbosa, A. (1980). Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *Amyloid and amyloidosis*, 88-98.
8. Coelho, T., Maia, L. F., da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Lozeron, P., ... & Grogan, D. R. (2012). Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79(8), 785-792.
9. Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O'Riordan, W. D., Yang, C. C., Ueda, M., Kristen, A. V., ... & Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New england journal of medicine*, 379(1), 11-21.
10. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., ... & Coelho, T. (2018). Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 22-31.
11. Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., ... & HELIOS-A Collaborators. (2022). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*, 1-9.
12. Bulawa, C. E., Connelly, S., DeVit, M., Wang, L., Weigel, C., Fleming, J. A., ... & Labaudinière, R. (2012). Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(24), 9629-9634.
13. Said, G., Gripon, S., & Kirkpatrick, P. (2012). Tafamidis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(3), 185-187.
14. Coelho, T., Maia, L. F., Da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Suhr, O. B., ... & Grogan, D. R. (2013). Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of neurology*, 260, 2802-2814.
15. Waddington Cruz, M., Amass, L., Keohane, D., Schwartz, J., Li, H., & Gundapaneni, B. (2016). Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, 23(3), 178-183.
16. Merlini, G., Planté-Bordeneuve, V., Judge, D. P., Schmidt, H., Obici, L., Perlini, S., ... & Grogan, D. R. (2013). Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *Journal of cardiovascular translational research*, 6, 1011-1020.
17. Planté-Bordeneuve, V., Gorram, F., Salhi, H., Nordine, T., Ayache, S. S., Le Corvoisier, P., ... & Lefaucheur, J. P. (2017). Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of neurology*, 264, 268-276.
18. Monteiro, C., Mesgazardeh, J. S., Anselmo, J., Fernandes, J., Novais, M., Rodrigues, C., ... & Kelly, J. W. (2019). Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI insight*, 4(12).

19. Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., ... & Rapezzi, C. (2018). Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1007-1016.
20. Yaras, A., Lovley, A., McCausland, K., Brown, D., Vera-Llonch, M., Conceição, I., ... & Waddington-Cruz, M. (2021). Early data on long-term impact of inotersen on quality-of-life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: open-label extension of NEURO-TTR. *Neurology and Therapy*, 10, 865-886.
21. Adams, D., Polydefkis, M., Gonzalez-Duarte, A., Wixner, J., Kristen, A. V., Schmidt, H. H., ... & Dang, L. (2021). Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*, 20(1), 49-59.
22. Solomon, S. D., Adams, D., Kristen, A., Grogan, M., González-Duarte, A., Maurer, M. S., ... & Suhr, O. (2019). Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: analysis of the APOLLO study. *Circulation*, 139(4), 431-443.
23. Dohrn, M. F., Röcken, C., De Bleecker, J. L., Martin, J. J., Vorgerd, M., Van den Bergh, P. Y., ... & Claeys, K. G. (2013). Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of neurology*, 260, 3093-3108.