

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acoramidis (BEYONTRA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-13: Auflistung der Nebenwirkungen.....	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test)
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
ARNI	Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren
ATTR	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTRh	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ATTRwt	Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose
BSC	Best Supportive Care
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOCI	Events of Clinical Interest (ungeplante medizinische Besuch von <24 Stunden aufgrund einer Herzinsuffizienz)
EQ-5D VAS	European Quality of Life visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ITT	Intention-to-Treat
J2R	Jump-to-Reference
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-OSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LSMD	Least-Squares Mean Differenz
mITT	Modifizierte Intention-to-Treat
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures)
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gender Disclaimer:

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir setzen uns für eine inklusive Sprache ein und möchten alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51373 Leverkusen Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BridgeBio Europe B.V.
Anschrift:	Weerdestein 97 Amsterdam 1083 GG Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Acoramidis
Handelsname:	BEYONTTRA®
ATC-Code:	C01EB25
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49758 49759
Pharmazentralnummer (PZN)	19515936
ICD-10-GM-Code	E85.0: Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose E85.2: Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet E85.4: Organbegrenzte Amyloidose E85.8: Sonstige Amyloidose E85.9: Amyloidose, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I2490: Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose I67725: Familiäre Amyloidose I67726: Genetische Amyloidose I129350: h-ATTR [Hereditäre Transthyretin-Amyloidose] I129348: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose I67724: Heredofamiliäre Amyloidose I2493: Organbegrenzte Amyloidose I66392: Lokalisierte Amyloidose I89763: Amyloide Herzdegeneration

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I9858: Amyloidherz I75250: Amyloidherz-Krankheit I110162: Amyloidose des Myokards I120332: Familiäre Transthyretin-assoziierte Amyloid-Kardiomyopathie I67803: Herzamyloidose I84333: Kardiale Amyloidose I74339: Kardiomyopathie durch Amyloidose I120333: Transthyretin-Amyloid-Kardiomyopathie I9859: Vererbtes Amyloidherz I16068: Altersamyloidose I128042: Senile systemische Amyloidose I132850: Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose I129354: wt-ATTR [Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose] I16128: Amyloidablagerung I24316: Amyloidose
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
BEYONTTRA ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	10.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 26. Januar 2022 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt (Vorgangsnummer 2021-B-404). Gegenstand dieses Beratungsgesprächs war unter anderem die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie. Der G-BA legte für dieses Anwendungsgebiet die folgende zVT fest:

- Tafamidis

Dieser Festlegung wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen von Acoramidis und der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen gegenüber der zVT für die Behandlung von Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie bewertet werden.

Acoramidis als hochselektiver, niedermolekularer Transthyretin-Stabilisator der nächsten Generation, verhindert durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere und damit auch die Entstehung und Ablagerung von Amyloid-Fibrillen. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Acoramidis mit der aktuell vom G-BA definierten zVT Tafamidis erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Tafamidis durch einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist aufgrund methodischer Unterschiede in der Studiendurchführung, besonders der Studienpopulation, der Begleitbehandlungen sowie der Studienzeiträume der in Frage kommenden Studien nicht adäquat.

Im vorliegenden Dossier wird die Studie ATTRibute-CM als beste verfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber Best Supportive Care (BSC) dargestellt. BSC war noch zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Studienbeginn die einzige verfügbare Therapie und wurde außerdem in der frühen Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) stellt die Studie ATTRibute-CM Evidenz der Evidenzstufe Ib dar und gehört somit zur höchsten verfügbaren Evidenzstufe für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einzelstudien. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Das Verzerrungspotential auf Studienebene für diese Studie wird als „niedrig“ eingestuft. Dies gilt auch für das Verzerrungspotential aller für die Hauptanalyse herangezogenen Endpunkte. Weiterhin sind die im Dossier berichteten Endpunkte im Anwendungsgebiet als etabliert, valide operationalisiert und patientenrelevant zu bewerten.

Daher kann zusammenfassend von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft der dargestellten Nachweise für einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis ausgegangen werden.

Die Ergebnisse der Studie ATTRibute-CM sind im Folgenden zusammengefasst, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis im Vergleich zum Therapiestandard zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienstarts der Studie ATTRibute-CM, gegenüber dem auch Tafamidis bewertet wurde, zu zeigen.

Die Intention-to-Treat (ITT)-Population stellt die Population für die Hauptanalysen in dieser Nutzenbewertung dar. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation und mindestens eine Wirksamkeitsuntersuchung nach Baseline erhalten haben. Hierbei wurden die Teilnehmer bei der Auswertung dem bei der Randomisierung zugeteilten Studienarm (Acoramidis oder Placebo) zugeordnet, unabhängig davon, welche Studienmedikation sie erhielten. Die modified Intention-to-Treat (*mITT*)-Population umfasst alle randomisierten Teilnehmer, die die Kriterien der ITT-Population erfüllen und zu Baseline eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen. Im Rahmen des Dossiers werden diese Analysen als Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Tabelle 1-7 präsentiert eine Zusammenfassung der Ergebnisse der ATTRibute-CM Studie, wobei in allen Dimensionen – Mortalität, Morbidität und Lebensqualität und Sicherheit – statistisch signifikante Vorteile für Acoramidis belegt werden:

Mortalität

- Acoramidis reduziert sowohl statistisch signifikant die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskulär-bedingte Mortalität und führt damit zu einer bedeutsamen Verlängerung der Lebensdauer.

Morbidität

- Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich sowohl für die Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache als auch für die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen.
- Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert die Belastbarkeit und den Gesundheitszustand von ATTR-CM Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätseindpunkten 6-Minuten Gehstest (6MWT) und European Quality of Life visuelle Analogskala (EQ-5D VAS).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein, indem es das Transportprotein (das TTR-Tetramer) statistisch signifikant stabilisiert, belegt durch den raschen und anhaltenden Anstieg des TTR-Levels.
- Acoramidis sorgt für eine erheblich Verbesserung der Herzfunktion, belegt durch die statistisch signifikante Reduktion der N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)-Level.

Lebensqualität

- Acoramidis erhält und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant, erhoben mittels des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Sicherheit

- Acoramidis zeichnet sich durch ein überzeugendes Sicherheitsprofil aus.
 - Zu den Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), sodass Acoramidis sich nicht nur durch seine Wirksamkeit, sondern auch durch sein überzeugendes Sicherheitsprofil auszeichnet.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität		
<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	RR: 0,74 [0,56; 0,98]	0,0390
<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	RR: 0,77 [0,58; 1,02]	0,0734
<ul style="list-style-type: none"> • Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	HR: 0,76 [0,54; 1,07]	0,0520
<ul style="list-style-type: none"> • Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	HR: 0,79 [0,56; 1,12]	0,0912

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Kardiovaskulär-bedingte Mortalität:		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	RR: 0,68 [0,49; 0,94]	0,0198
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Monaten (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	RR: 0,71 [0,51; 0,99]	0,0419
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen als Ereignis) 	HR: 0,69 [0,47; 1,01]	0,0264
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod (Herztransplantation und Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zählen <u>nicht</u> als Ereignis) 	HR: 0,72 [0,49; 1,06]	0,0524
Morbidität		
Kombinierter Endpunkt		
<ul style="list-style-type: none"> Hierarchische Kombination aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen 	Win-Ratio: 1,46 [1,07; 1,99]	0,0168
Gesamthospitalisierungen^a		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,84 [0,72; 0,97]	0,0190
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,83 [0,66; 1,03]	0,0486
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung^a		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,64 [0,51; 0,80]	0,0002
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,61 [0,45; 0,82]	0,0005
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen 	Rate Ratio: 0,49 [0,35; 0,68]	<0,0001
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten 	RR: 0,57 [0,42; 0,77]	0,0003
<ul style="list-style-type: none"> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten 	HR: 0,54 [0,38; 0,77]	0,0003

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
6MWT		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Belastbarkeit im 6MWT von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 40,81 [22,55; 59,07] Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]	<0,0001
EQ-5D VAS		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> der EQ-5D VAS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 0,77 [0,64; 0,93]	0,0062
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> der EQ-5D VAS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 1,32 [0,74; 2,37]	0,3451
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung in der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 9,77 [5,81; 13,74] Hedges' g: 0,35 [0,18; 0,52]	<0,0001
TTR-Level		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des TTR-Levels von Baseline zu Monat 30 	LSMD: 7,11 [5,85; 8,38] Hedges' g: 0,80 [0,62; 0,98]	<0,0001
NT-proBNP-Level		
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des NT-proBNP-Levels von Baseline zu Monat 30 	LSMD: -0,62 [-0,75; -0,49] Hedges' g: -0,74 [-0,92; -0,56]	<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥5 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 0,77 [0,68; 0,88]	0,0001
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verschlechterung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 0,76 [0,63; 0,90]	0,0020
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥5 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 1,76 [1,19; 2,59]	0,0045
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer <u>Verbesserung</u> des KCCQ-OSS um <u>≥15 Punkte</u> von Baseline zu Monat 30 	RR: 1,89 [0,96; 3,70]	0,064
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung im KCCQ-OSS von Baseline bis zu Monat 30 	LSMD: 10,20 [6,30; 14,10] Hedges' g: 0,37 [0,20; 0,54]	<0,0001
Unerwünschte Ereignisse		
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem UE 	RR:1,00 [0,98; 1,03]	0,7112
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE 	RR:1,01 [0,98; 1,04]	0,6556
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE 	RR:0,82 [0,68; 0,99]	0,0431
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE 	RR:0,84 [0,74; 0,96]	0,0132

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Acoramidis vs. Placebo	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
• Anteil der Patienten mit einem Todesfall aufgrund von UE	RR:0,84 [0,58; 1,22]	0,3668
• Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE	RR:1,06 [0,63; 1,80]	0,8230

a: ohne EOCI, d.h. Hospitalisierungen mit einer Dauer von 24 Stunden und länger sind berücksichtigt.
6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test); CV: kardiovaskulär-bedingt; EQ-5D VAS: European Quality of Life visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LSMD: Least-Squares Mean Differenz; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS: Overall Summary Score; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte Ereignisse

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Zusatznutzen gegenüber Tafamidis aus methodischen Gründen nicht belegt

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die ATTR-CM ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose, welche sich lebensverkürzend auswirkt. Eine frühestmögliche Diagnose und kausale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung sind entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten.

In den Ergebnissen der Studie ATTRIBUTE-CM zeigt sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Acoramidis im Vergleich zu BSC, einer optimierten symptomatischen Standardbehandlung für die Herzinsuffizienz.

Mortalität

Acoramidis reduziert sowohl statistisch signifikant die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskulär-bedingte Mortalität und führt damit zu einer bedeutsamen Verlängerung der Lebensdauer.

Die Analyse der **Gesamtmortalität** zeigt in der Studie ATTRIBUTE-CM eine signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Acoramidis (Risk Ratio (RR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,74 [0,56; 0,98]; $p=0,0390$). Das relative Risiko zu versterben, sinkt hierbei um 26%. Nach der längsten verfügbaren Beobachtungsdauer von 30 Monaten treten im Acoramidis-Arm insgesamt 84 Todesfälle auf (20,0%), im Placebo-Arm 57 Ereignisse (27,0%). Nach den 30 Monaten Behandlung ergibt sich für die Patienten im Acoramidis-Arm somit eine Überlebensrate von 80%, welche bereits sehr nah an die Überlebensrate von 85% der altersangepassten allgemeinen US-Population herankommt. Dies stellt eine erhebliche Verbesserung für die Patienten dar, die an einer Erkrankung mit normalerweise sehr schlechter und deutlich lebensverkürzender Prognose leiden.

Die Ereigniszeitanalyse für die Gesamtmortalität zeigt einen numerischen Vorteil für Acoramidis (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,76 [0,54; 1,07]; $p=0,0520$) und bestätigt somit die Aussage zur Betrachtung des Behandlungsunterschiedes nach 30 Monaten. Die mediane Überlebenszeit wird bis zum Ende der Studie in keinem der beiden Behandlungsarmen erreicht. Hierbei ist anzuführen, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen im Verlauf der Studie zweimal kreuzen. Das bedeutet, dass die Proportionalitätsannahme des Cox Proportional Hazard Modells, auf deren Annahme dieses Modell grundlegend beruht, verletzt wird, und die Betrachtung des HR daher zu Fehlinterpretationen führen kann. Vor diesem Hintergrund ist die Ereigniszeitanalyse in diesem Fall mit Unsicherheiten behaftet und die binäre Betrachtung von größerer Relevanz.

Neben der Gesamtmortalität zeigt auch die Analyse der **kardiovaskulär-bedingten Mortalität** für den Anteil der Patienten mit einem Ereignis innerhalb von 30 Monaten unter Behandlung mit Acoramidis eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos, an kardiovaskulären Ursachen zu versterben. Das Risiko vermindert sich um 32% (RR [95%-KI]: 0,68 [0,49; 0,94], $p=0,0198$). Die Ereigniszeitanalyse für die kardiovaskulär-bedingte Mortalität ist ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,69 [0,47; 1,01] $p=0,0264$). In keinem der beiden Behandlungsarme wird die mediane Ereigniszeit erreicht.

Morbidität

Die Morbidität der Patienten verbessert sich unter Behandlung mit Acoramidis deutlich im Vergleich zum Kontrollarm. Dies betrifft die Vermeidung von Hospitalisierungen sowie die

Verhinderung der stetigen Abnahme der Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, und des Gesundheitszustandes, erhoben mittels EQ-5D VAS.

Acoramidis reduziert statistisch signifikant das Risiko hospitalisiert zu werden. Diese Vorteile zeigen sich sowohl für die Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache als auch für die kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer **Hospitalisierung jeglicher Ursache** innerhalb von 30 Monaten zeigt sich unter Acoramidis im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 16% (RR [95%-KI]: 0,84 [0,72; 0,97], (p=0,0190)). Auch die Ereigniszeitanalyse bestätigt dieses Ergebnis. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos, eine Hospitalisierung zu erfahren (HR [95%-KI: 0,83 [0,66; 1,03], p=0,0486). Für Acoramidis ergibt sich eine mediane Ereigniszeit von 772 Tagen, für Placebo von 649 Tagen, im Placebo-Arm tritt die erste Hospitalisierung also im Median fast 4 Monate früher auf.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer **Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache** innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 36% (RR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,80], p=0,0002). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,0005). Die Sensitivitätsanalyse, bei der Events of Clinical Interest (EOCI) und damit ebenfalls ungeplante medizinische Besuch von <24 Stunden aufgrund einer kardiovaskulären Ursache miteinbezogen werden, bestätigt diesen Vorteil für Acoramidis. Auch die jährliche Rate der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen spiegelt dies wider. Durch die Behandlung mit Acoramidis wird die Zahl der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu Placebo um mehr als die Hälfte reduziert (Rate Ratio [95%-KI]: 0,49 [0,35; 0,68]; p≤0,0001).

Analog zeigt sich dieser Vorteil für Acoramidis auch bei der Betrachtung der **Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz**. Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos hospitalisiert zu werden um 43% (RR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,77], p=0,0003). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI: 0,54 [0,38; 0,77] p=0,0003).

Acoramidis erhält nicht nur, sondern verbessert die Belastbarkeit und den Gesundheitszustand von ATTR-CM Patienten, belegt durch statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten 6MWT und EQ-5D VAS.

Die Auswertung für die Veränderung des **6MWT** von Baseline zu Monat 30 ergibt im gemischten Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) mittels Jump-to-Reference (J2R)-Imputation einen statistisch signifikanten (p<0,0001) Vorteil für Acoramidis. Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme der durchschnittlich erreichten Gehstrecken im 6MWT im Studienverlauf zu beobachten. Im Acoramidis-Arm bleibt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

diese Abnahme der Belastbarkeit aus, die durchschnittlich erreichte Gehstrecke der Patienten verbessert sich sogar leicht.

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der **EQ-5D VAS** um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt unter Behandlung mit Acoramidis eine Verringerung des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS um 23% (RR [95%-KI]: 0,77 [0,64; 0,93]). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,0062$) zum Vorteil für Acoramidis. Für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis (RR [95%-KI]: 1,32 [0,74; 2,37]; $p=0,3451$).

Auch die Analyse der Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis. Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen EQ-5D-VAS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche unter Behandlung mit Acoramidis nicht zu verzeichnen ist.

Unter der Behandlung mit Acoramidis kann also die Abnahme des allgemeinen Gesundheitszustandes verlangsamt bzw. aufgehalten werden. Zudem kann bei mehr Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung erzielt werden, obwohl alle Patienten in beiden Studienarmen bereits eine optimierte symptomatische Standardbehandlung für Herzinsuffizienz erhalten haben.

Acoramidis greift in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein, indem es das Transportprotein (das TTR-Tetramer) statistisch signifikant stabilisiert, belegt durch den raschen und anhaltenden Anstieg des TTR-Levels.

Das **TTR-Level** kann als Maß für die Krankheitsprogression angesehen werden, da es in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Stabilisierung steht. Die ATTR-CM ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Herzens durch Amyloidfibrillen. Je höher die Konzentration des stabilisierten TTR-Tetramers, desto geringer ist der Anteil des Tetramers, das in Dimere und im nächsten Schritt in Monomere dissoziieren kann. Da die Umlagerung und die damit auftretende Fehlfaltung der Monomere zur Ausbildung der Amyloidfibrillen führt, kann durch Minimierung oder Unterbrechung des Prozesses die Entstehung von Amyloidfibrillen stark reduziert oder sogar ganz verhindert werden. Daraus resultiert eine deutliche Verlangsamung oder sogar ein Stopp der Krankheitsprogression.

Acoramidis als hochselektiver niedermolekularer Transthyretin-Stabilisator der nächsten Generation verhindert durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere und damit auch die Ablagerung von Amyloidfibrillen. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen. Daher ist das TTR-Level ein relevantes Maß für die Überprüfung des Behandlungserfolges. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der graphischen Darstellung des TTR-Levels ist erkennbar, dass die vor Studienbeginn pathologisch reduzierten TTR-Level unter der Behandlung mit Acoramidis im Gegensatz zum Placebo-Arm direkt zu Studienbeginn wiederhergestellt und auch während des gesamten Studienverlaufs aufrechterhalten werden. Der Unterschied der TTR-Level ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$) zum Vorteil für Acoramidis.

Acoramidis sorgt für eine erhebliche Verbesserung der Herzfunktion, belegt durch die statistisch signifikante Reduktion der NT-proBNP-Level.

Die Auswertung für die Veränderung des **NT-proBNP-Levels** von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten Vorteil für Acoramidis ($p < 0,0001$). NT-proBNP wird als prognostischer Biomarker für die Herzinsuffizienz angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Acoramidis erhält und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant, erhoben mittels des KCCQ.

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des **KCCQ- Overall Summary Score (OSS)** um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 ist unter Behandlung mit Acoramidis statistisch signifikant geringer verglichen zum Placebo-Arm: unter Behandlung mit Acoramidis verringert sich das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels KCCQ-OSS um 24% (RR [95%-KI]: 0,76 [0,63; 0,90]; ($p = 0,0020$)). Dieser Vorteil wird durch die Analyse des Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte bzw. einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte bestätigt: in beiden Analysen zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Acoramidis im Vergleich zu Placebo. Für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte von Baseline zu Monat 30 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Acoramidis.

Auch die Analyse der Veränderung des KCCQ-OSS von Baseline zu Monat 30 ergibt im MMRM mittels J2R-Imputation einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Vorteil für Acoramidis. Für die Placebo-Gruppe ist eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen KCCQ-OSS-Wertes im Studienverlauf zu beobachten, welche unter Behandlung mit Acoramidis so nicht zu verzeichnen ist.

Eine Betrachtung der einzelnen Domänen zu den jeweiligen Analysen zeigt, dass das Ergebnis des OSS nicht nur von einzelnen Bereichen beeinflusst wird, sondern sich in allen Bereich einschließlich körperlicher Beeinträchtigung, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, sozialer Beeinträchtigung, Symptomlast, Symptommhäufigkeit und Stabilität der Symptome deutliche Vorteile für Acoramidis zeigen.

Sicherheit

Zu den Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf die

Gesamtraten schwerer UEs und SUEs, sodass Acoramidis sich nicht nur durch seine Wirksamkeit, sondern auch durch sein überzeugendes Sicherheitsprofil auszeichnet.

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE (RR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99], p=0,0431) sowie für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE (RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,0132) besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis im Vergleich zu Placebo. Die Anteile der Patienten mit nicht-schweren UE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Todesfällen aufgrund von UE und Dosisreduktionen aufgrund von UE unterscheidet sich zwischen den Studienarmen nicht wesentlich.

Bei der Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller Preferred Terms (PT) der System Organ Class (SOC) Herzerkrankungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anteile der Patienten mit UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Todesfall aufgrund von UE und Dosisreduktion aufgrund von UE sind zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Dies spiegelt sich auch in den UE nach SOC und PT wider, wo für die SOC Herzerkrankungen und dem darin enthaltenen PT Herzinsuffizienz sowohl für UE, schwere UE als auch SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis besteht.

Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acoramidis

Zusammenfassend zeigen die Daten der Studie ATTRIBUTE-CM klinisch relevante statistisch signifikante Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einer verringerten Sterblichkeit, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst krankheitsbedingten stetig fortschreitenden Abnahme der Belastbarkeit. Der Gesundheitszustand stabilisiert sich unter Behandlung mit Acoramidis und damit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt.

Dabei weist Acoramidis eine konsistente Wirksamkeit und Sicherheit über alle relevanten Subgruppen hinweg auf. Die gute Wirksamkeit begründet sich im innovativen Wirkmechanismus von Acoramidis. Durch die schnelle und hochselektive TTR-Stabilisation wird das pathologisch verringerte TTR-Level der Patienten durch Acoramidis rasch wiederhergestellt und langfristig aufrechterhalten.

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acoramidis sind grundsätzlich die Ergebnisse der Studie ATTRIBUTE-CM nach 30 Monaten heranzuziehen. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis im Vergleich zu Placebo, jeweils mit einer symptomatischen Behandlung der Herzinsuffizienz als Hintergrundtherapie (BSC), untersucht. BSC war noch zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Studienbeginn die einzige verfügbare Therapie und wurde außerdem in der frühen Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt und wäre daher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gegenüber dieser zum Zeitpunkt der Studienplanung einzigen verfügbaren Therapie BSC, zeigen sich in der Studie ATTRIBUTE-CM klinisch relevante Effekte mit deutlichen Verbesserungen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV innerhalb einer Wirkstoffklasse lässt sich damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber dem zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Therapiestandard BSC ableiten.

Gegenüber der aktuell gültigen von G-BA definierten zVT, Tafamidis, liegt hingegen keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt und daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Daher kann formal der **Zusatznutzen** gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis **nicht belegt** werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Der Begriff Amyloidose bezeichnet eine Gruppe von schwerwiegenden systemischen Erkrankungen, die durch die Ablagerung von unlöslichen Fibrillen, sogenannten Amyloid-Fibrillen, im extrazellulären Raum verschiedener Organe gekennzeichnet sind. Bei der Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) kommt es durch die Ablagerung von Amyloid-Fibrillen im Herzen zu einer Einschränkung der Funktion des Herzens und infolgedessen unter anderem zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz. Die klinische Präsentation der ATTR-CM kann Dyspnoe, Müdigkeit, verminderte körperliche Belastbarkeit, Gewichtsverlust, Nierenfunktionsstörungen, Herzklopfen und abnormale Herzrhythmen sowie Schwellungen der unteren Gliedmaßen und des Unterleibs einschließen. ATTR-CM ist eine sehr schwerwiegende, progressive und lebensverkürzende Krankheit.

Pathogenese der ATTR-CM

Eine Amyloidose kann auf verschiedene pathogene Vorläuferproteine zurückzuführen sein, die sich bei Fehlfaltung aufgrund ihrer hochgradig geordneten Beta-Faltblattstruktur selbst zu Aggregaten zusammenfügen. Bei der TTR-Amyloidose werden die Amyloid-Fibrillen aus TTR gebildet. TTR ist ein relativ häufig vorkommendes Plasmaprotein (durchschnittliche Plasmakonzentration von 20 bis 40 mg/dL bei gesunden Erwachsenen) welches hauptsächlich in der Leber und im Plexus choroideus gebildet wird. In seiner natürlichen Form zirkuliert TTR als stabiles Tetramer. Bei Destabilisierung des TTR-Tetramers und Dissoziation in seine Monomere zeigt TTR die Tendenz Amyloid-Fibrillen zu bilden.

Grundsätzlich werden zwei Unterformen der ATTR-CM unterschieden, die durch das Vorläufer-TTR-Protein definiert sind: die hereditäre ATTR (ATTRh) und die Wildtyp-ATTR (ATTRwt).

Hereditäre ATTR (ATTRh)

Bestimmte Mutationen im TTR-Gen können die Destabilisierung und Dissoziation von TTR-Tetrameren in Monomere begünstigen, wodurch das Gleichgewicht in Richtung des Monomers

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschoben wird. Es sind zahlreiche TTR-Mutationen bekannt, welche zur Destabilisierung und damit zur Bildung von Amyloid-Fibrillen führen. Es handelt sich hierbei um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Beruht die ATTR primär auf einer Destabilisierung aufgrund von Mutationen, handelt es sich um diese vererbte Form der Erkrankung, sodass man hierbei von einer hereditären ATTR (ATTRh) spricht.

Wildtyp-ATTR (ATTRwt)

In Abwesenheit von amyloidogenen Mutationen des TTR spricht man von einer Wildtyp-ATTR (ATTRwt). Die Ätiologie der ATTRwt ist nicht vollständig geklärt, aber man geht davon aus, dass sich die Amyloid-Fibrillen in einem altersbedingten Prozess – z. B. in Folge von altersbedingten Störungen der Proteostase (der Regulation der Konzentration, Faltung und Interaktion von Proteinen) und altersbedingte oxidative Modifikation des Transthyretins – aus Wildtyp-TTR bilden. Deshalb sind von der Wildtyp-ATTR meist ältere Menschen betroffen (≥ 70 Jahre). Die Erkrankung betrifft außerdem Männer häufiger als Frauen und manifestiert sich üblicherweise phänotypisch in Form einer Kardiomyopathie.

Krankheitsbild und Krankheitsverlauf

Die klinische Manifestation der ATTR-Amyloidose hängt von Faktoren wie dem Alter bei der Diagnosestellung, dem Geschlecht, und bei der ATTRh von der jeweiligen Mutation ab. Die Schädigung des Herzmuskels durch die Ablagerung der Amyloid-Fibrillen äußert sich in Form einer restriktiven Kardiomyopathie. Durch die myokardiale Infiltration mit Amyloid-Fibrillen kommt es zu einer Verdickung und Versteifung des Herzmuskels. Als Hauptkonsequenz ergibt sich eine eingeschränkte diastolische Füllung, die sich in der Regel in einer Herzinsuffizienz (HF), zumeist als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und langsam-progredientem Verlauf, manifestiert. Häufig werden zunächst unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungseinbrüche und Belastungsdyspnoe beobachtet. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln sich dann die funktionellen Symptome einer Herzschwäche, welche durch zunehmende Dyspnoe, Erschöpfung oder Flüssigkeitsretention in Beinen und Lungen gekennzeichnet sind. Die ATTR-Amyloidose infiltriert hierbei alle Strukturen des Herzens, einschließlich des Leitungssystems, sodass neben einer Vielzahl weiterer Beschwerden auch Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern auftreten können.

Die HF ist bei vielen Patienten mit einem chronisch progredienten Verlauf verbunden, der durch episodisch auftretende Verschlechterungen der Herzleistung gekennzeichnet ist. Diese Verschlechterungen können zu kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen führen, etwa aufgrund von Dekompensationen oder akuten Herzrhythmusstörungen.

Solche Ereignisse verursachen oft erheblichen psychischen Stress und Angst, da die Patienten um ihre Gesundheit und Lebensqualität besorgt sind. In der Regel verkürzen sich die Intervalle zwischen den Hospitalisierungen zunehmend. Die Fähigkeit des Herzens, sich nach einer Dekompensationsepisode wieder zu regenerieren, nimmt mit jeder Episode weiter ab, wodurch das Risiko erneuter Krankenhausbehandlungen und auch das Risiko zu versterben immer weiter ansteigt. Zusätzlich schreitet bei unbehandelten Patienten mit ATTR-CM die Amyloidose immer weiter fort, da kontinuierlich weitere Amyloid-Fibrillen gebildet und abgelagert werden.

Letztlich führt die fortschreitende Verschlechterung der Herzfunktion häufig zum Herztod der Patienten, wobei die Wahrscheinlichkeit zu sterben mit jeder Hospitalisierung stetig zunimmt.

Die Auswirkungen dieses stetig fortschreitenden Prozesses auf die Mortalität bei unbehandelten Patienten mit ATTR-CM sind im Vergleich zu Patienten mit nicht ATTR-CM-bedingter Herzinsuffizienz erheblich. So wurde in einer schwedischen Studie eine durchschnittliche Überlebensdauer von 30 Monaten beobachtet, im Vergleich zu 67 Monaten für Patienten mit einer nicht ATTR-CM-bedingten Herzinsuffizienz ($p < 0,0001$). Dabei ist die Progredienz der ATTR-CM von der Variante der Erkrankung (Wildtyp-Form oder hereditäre Form) und sogar von der Art der Mutation abhängig. So ist die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit der V122I-Mutation nur etwa halb so hoch wie für Patienten des Wildtyps.

Neben den Auswirkungen auf die Lebenserwartung ist unbehandelt zudem eine Abnahme der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit ATTR-CM zu sehen. Durch die Symptomatik wird außerdem der allgemeine Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit ATTR-CM sowohl bei ATTRwt als auch bei ATTRh stark eingeschränkt. In der PROACT-Studie, einer nicht-interventionellen Querschnittsstudie, die über einen Zeitraum von etwa einem Jahr zwischen Januar 2021 und Januar 2022 in mehreren Zentren in Norwegen, Schweden, Finnland und Dänemark durchgeführt wurde, wurden für den KCCQ erniedrigte Gesamtwerte festgestellt. Auch die visuelle Analogskala des European Quality of Life-Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS) zeigte reduzierte Gesamtwerte. Diese Ergebnisse stimmen mit einer anderen früheren Studie überein, in der bei Patienten mit ATTRh-CM und ATTRwt-CM durchgehend eine niedrige Lebensqualität festgestellt wurde, die mithilfe der visuellen Analogskala des EQ-5D Gesundheitsfragebogens ermittelt wurde. Darüber hinaus wiesen ATTR-CM Patienten mit Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association (NYHA)-Klasse III eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf als diejenigen in den Klassen I oder II. Die KCCQ- oder EQ-5D VAS-Werte werden auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst und sind allgemein etablierte Instrumente, die den Gesundheitszustand der Patienten widerspiegeln, wobei höhere Werte auf einen besseren Gesundheitszustand hinweisen.

Aufgrund der diversen Faktoren, die die Krankheit beeinflussen, und der Heterogenität der Genotypen bei der ATTRh, ist der natürliche individuelle Verlauf der Erkrankung nur schwer vorausszusehen. Die Prognose ist dabei immer auch vom Ausgangszustand der Erkrankung bei Diagnose abhängig, weshalb eine möglichst frühe Diagnose und der zeitnahe Beginn einer kausalen Therapie von höchster Relevanz sind, um die Krankheitsprogression zu verzögern.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die relevante Zielpopulation für Acoramidis in diesem Nutzendossier umfasst erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Für diese Zielpopulation wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis in der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden ATTRibute-CM-Studie belegt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die ATTR-CM ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose und einem tödlichen Verlauf. Eine frühestmögliche Diagnose und kausale Behandlung sind entscheidend um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten.

Therapie der ATTR-CM

Bei der Therapie der kardialen ATTR-Amyloidose stehen sowohl die spezifische und kausale Behandlung der ATTR-CM, als auch die Identifikation und Intervention möglicher kardialer Komplikationen, wie Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen, im Fokus.

Symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz (HF)

Grundsätzlich ist bei der ATTR-CM zunächst einmal eine symptomatische Behandlung der HF nötig. Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie zur Chronischen Herzinsuffizienz von Dezember 2023 gibt Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung der HF in Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion. Sie empfiehlt für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion die Gabe von Diuretika bei Anzeichen von Flüssigkeitsretention, sowie den Einsatz von „Sodium-Glucose Cotransporter-2“ (SGLT-2) Inhibitoren. Bestehende Komorbiditäten sollten gemäß den jeweiligen Leitlinien behandelt werden. Für Patienten mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) sollten außerdem neben den genannten Substanzen Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren, Betarezeptorenblocker oder Mineralokortikoidrezeptorantagonisten in Erwägung gezogen werden, analog zu den Empfehlungen für die Therapie bei stark reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). Der Einsatz von Betablockern, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARBs) oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI), wie er in der Leitlinie für Patienten mit HFmrEF oder HFrEF empfohlen wird, ist bei Patienten mit kardialer ATTR nicht unbedingt indiziert, da der Einsatz dieser Wirkstoffe auch in niedriger Dosierung zu symptomatischer Hypotonie führen können und diese auch oft nicht gut toleriert werden.

Fallstudien weisen des Weiteren darauf hin, dass Kalziumkanalblocker oder Digitalis bei Patienten mit kardialer Amyloidose nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollten, da die diastolische Dysfunktion möglicherweise weiter verschlechtert wird und ein Herzblock auftreten kann. Daher basiert die Therapie der HF bei Patienten mit kardialer Amyloidose in erster Linie auf der Gabe von Diuretika, sowie einer antikoagulative Therapie zur Prävention thromboembolischer Ereignisse, insbesondere bei Vorhofflimmern. Grundsätzlich unterstreichen die neuen Leitlinien die zunehmende Bedeutung einer individualisierten Behandlung. In der jüngsten Vergangenheit wurden die Empfehlungen zur symptomatischen Begleittherapie der HF kontinuierlich angepasst und in relativen kurzen Zeitabschnitten, basierend auf den Leitlinienanpassungen von Oktober 2019, Mai 2020, September 2021 und Dezember 2023 optimiert. Daher kann allgemein angenommen werden, dass HF bzw. ATTR-CM Patienten durch den fortwährenden medizinischen Fortschritt von einer verbesserten Symptombehandlung profitieren und sich insgesamt in einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand befinden sollten als noch vor wenigen Jahren.

Herz- oder Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist bei der hereditären ATTR-CM prinzipiell eine nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeit, da Transthyretin fast ausschließlich in der Leber gebildet wird. Die Leber des Patienten, die die mutierte Form von Transthyretin produziert, wird durch eine Spenderleber ersetzt, die die Wildtyp-Form von Transthyretin synthetisiert. Nach der Transplantation wird kein mutiertes Transthyretin mehr produziert, so dass das Fortschreiten kardialer Symptome gestoppt wird. Bei einigen Patienten wird jedoch auch nach der Lebertransplantation ein weiteres Fortschreiten der Krankheit beobachtet. Bei Patienten mit fortgeschrittener hereditärer ATTR-CM kann eine kombinierte oder sequentielle Transplantation von Leber und Herz in Betracht gezogen werden. Eine Lebertransplantation ist hingegen nicht bei Wildtyp-ATTR-CM indiziert, da diese auf der Ablagerung von nicht-mutiertem Wildtyp-Transthyretin beruht. Die Entscheidung für eine Leber- und/oder Herztransplantation basiert wesentlich auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung und wird erst als Ultima Ratio in Einzelfällen in Betracht gezogen, da diese Option nur Patienten offensteht, die bestimmte Kriterien hinsichtlich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustands und Alters erfüllen. Zudem ist davon auszugehen, dass in der spezifischen Therapiesituation, in der sich die Patienten im Anwendungsgebiet von Acoramidis befinden, eine Leber- und/oder Herztransplantation noch nicht in Frage kommt.

Kausale medikamentöse Therapie der ATTR-CM

Als krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeiten werden prinzipiell drei Strategien verfolgt: Die Hemmung der TTR-Produktion, die Stabilisierung des TTR-Tetramers und Auflösung der Amyloid-Fibrillen. Bislang stehen nur die TTR-Stabilisatoren im deutschen Markt zur Behandlung der ATTR-CM zur Verfügung. Tafamidis ist als erster Vertreter der TTR-Stabilisatoren seit Februar 2020, also 10 Monate nach Start von ATTRibute-CM, für die Behandlung der ATTR-CM zugelassen. Tafamidis kann sowohl bei ATTRh-CM- als auch bei ATTRwt-CM-Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen I und II eine Verringerung der Gesamtmortalität und der Hospitalisierungen sowie eine Verringerung der Abnahme der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität bewirken. Nichtsdestotrotz beobachtet man auch bei Patienten, die mit Tafamidis behandelt wurden, teilweise ein Fortschreiten der Erkrankung, was sich in Krankenhauseinweisungen und der Mortalität widerspiegelt. Auch wird Tafamidis nicht bei allen Patienten mit ATTR-CM angewendet, sodass weitere alternative Behandlungsoptionen erforderlich sind. Es besteht somit weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen mit einer wirksameren TTR-Stabilisierung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Acoramidis

Mit Acoramidis steht den Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM ein innovatives orales, krankheitsmodifizierendes Arzneimittel aus der Klasse der TTR-Stabilisatoren mit neuartigen Bindungseigenschaften zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in einer 30-Monatigen doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase III-Studie gezeigt wurde. Acoramidis zeigt statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einer verringerten Sterblichkeit, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst stetig fortschreitenden Abnahme der Belastbarkeit. Der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitszustand stabilisiert sich unter Behandlung mit Acoramidis und damit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt. Dabei weist Acoramidis eine konsistente Wirksamkeit und Sicherheit über alle relevanten Subgruppen hinweg auf.

Die gute Wirksamkeit begründet sich im neuartigen Wirkmechanismus von Acoramidis. Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Transthyretin-Stabilisator der nächsten Generation, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen, indem es die natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M imitiert und eine sehr schnelle und nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers ermöglicht wird. Dieser innovative Wirkmechanismus zielt somit darauf ab, die physiologische Struktur des TTR-Tetramers nicht nur zu bewahren, sondern durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen noch weiter zu stabilisieren und unterscheidet sich dementsprechend deutlich von anderen bisher existierenden krankheitsmodulierenden Behandlungsoptionen, die eine Stabilisierung des TTR-Tetramers durch andere teils weniger umfassende und weniger spezifische Wechselwirkungen an der Bindungsstelle des natürlichen Liganden T4 erreichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	2.068 [2.022-2.113]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Zusatznutzen gegenüber Tafamidis aus methodischen Gründen nicht belegt	2.068 [2.022-2.113]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	134.189,33 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Tafamidis (Vyndaqel [®])	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	140.572,57 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der deutschen Fachinformation von Acoramidis.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen in der Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Acoramidis beträgt 712 mg (zwei Tabletten zu je 356 mg) oral, zweimal täglich, entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 1.424 mg.

Für Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Klasse IV liegen keine Daten zur Wirksamkeit vor.

Bei vergessener Einnahme

Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme auszugleichen. Die Einnahme sollte zum nächsten geplanten Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund der geringen renalen Clearance von Acoramidis ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen keine Daten für Dialysepatienten vor. Daher sollte Acoramidis bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Leberfunktionsstörung***

Acoramidis wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie“ keine relevante Verwendung von Acoramidis bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. BEYONTTRA kann mit Wasser und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Leberfunktionsstörung***

Acoramidis wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen keine Daten für Dialysepatienten vor. Daher sollte Acoramidis bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hämodynamische Parameter der Nieren

Bei mit Acoramidis behandelten Patienten kam es im ersten Behandlungsmonat zu einer anfänglichen Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und zu einem entsprechenden Anstieg des gemessenen Serumkreatinins.

Diese Veränderung der eGFR und des Serumkreatinins war nicht progredient und nicht mit einer Nierenschädigung verbunden. Bei Patienten, deren Behandlung unterbrochen wurde, waren die Veränderungen reversibel, entsprechend einem renalen hämodynamischen Effekt.

Informationen zu sonstigen Bestandteilen***Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Acoramidis auf andere Arzneimittel

Transportsysteme

Basierend auf einer klinischen Studie mit gesunden erwachsenen Probanden ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung der organischen Anionentransporter (OAT)-1 und -3 zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit OAT-1- und OAT-3-Substraten führt (z. B. nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln, Bumetanid, Furosemid, Lamivudin, Methotrexat, Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Zidovudin, Zalcitabin).

Basierend auf einer in-vitro-Studie ist in klinisch relevanten Konzentrationen keine Arzneimittelwechselwirkung mit gleichzeitig angewendeten Substraten des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (breast cancer resistant protein, BCRP) zu erwarten.

Basierend auf in-vitro-Studien ist es unwahrscheinlich, dass Acoramidis klinisch relevante Uridin-5'-diphospho-(UDP-)Glucuronosyltransferase-abhängige oder Cytochrom-P450-abhängige Wechselwirkungen verursacht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Acoramidis in vitro CYP2C8 und CYP2C9 inhibiert. Es wurde keine in-vivo-Studie durchgeführt. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8- und CYP2C9-Substraten mit enger therapeutischer Breite mit Vorsicht erfolgen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Acoramidis

Diuretika

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse hat die gleichzeitige Anwendung von Diuretika bei Patienten keinen Einfluss auf die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Acoramidis.

Brustkrebs-Resistenz-Protein-Inhibitoren

Acoramidis ist ein BCRP-Substrat. Basierend auf einer in-vitro-Studie sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit BCRP-Inhibitoren zu erwarten.

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Es wurde keine spezielle in-vivo-Interaktionsstudie mit Arzneimitteln zur Reduzierung der Magensäure durchgeführt. Daher ist der Einfluss dieser Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Acoramidis unbekannt. Trotz der ausgeprägten pH-abhängigen Löslichkeit von Acoramidis im physiologischen pH-Bereich, wurden in der Phase-3-Studie keine Unterschiede in der systemischen Acoramidis-Exposition oder im pharmakodynamischen Marker (TTR-Stabilisierung) zwischen Patienten, die Magensäure-reduzierende Arzneimittel einnahmen, und Patienten, die keine Magensäure-reduzierenden Arzneimittel einnahmen, beobachtet.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Acoramidis kann die Serumkonzentrationen des freien Thyroxins verringern, ohne gleichzeitige Veränderung des Thyreotropins (thyroid stimulating hormone, TSH). Klinische Befunde, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hindeuten, wurden nicht beobachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Acoramidis bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität bei einer Dosis gezeigt, die auch eine maternale Toxizität verursachte. Die Anwendung von Acoramidis während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Acoramidis oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Acoramidis soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung auf die menschliche Fertilität vor. Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde in präklinischen Studien bei suprathérapeutischen Expositionen nicht beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BEYONTTRA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der klinischen Studie waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Durchfall (11,6 %) und Gicht (11,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition von 421 Patienten mit ATTR-CM gegenüber zweimal täglicher oraler Einnahme von 712 mg Acoramidis (zwei Tabletten zu je 356 mg) in einer randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-3-Studie mit einer festgelegten Behandlungsdauer von 30 Monaten wider.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA und Häufigkeitskategorien unter Verwendung der Standardkonvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Die in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nachstehenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen stammen aus kumulativen klinischen Daten von Teilnehmern mit ATTR-CM.

Tabelle 1-13: Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Mehrzahl der Fälle von Durchfall und Gicht waren nicht schwerwiegend und klangen wieder ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen vor.

Im Verdachtsfall einer Überdosis sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.