

**Dokumentvorlage, Version gemäß  
Beschluss vom 05.12.2024**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Acoramidis (BEYONTTRA®)*

Bayer Vital GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung der Wildtyp- oder hereditären  
Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten  
mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 27.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	72

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	73
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz .....	24
Tabelle 3-2: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Amyloidose nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen .....	31
Tabelle 3-3: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Kardiomyopathie nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen .....	32
Tabelle 3-4: Eingeschlossene diagnostische Verfahren zur Feststellung einer inzidenten ATTR-CM.....	33
Tabelle 3-5: Inzidenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017 .....	34
Tabelle 3-6: Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017 .....	35
Tabelle 3-7: Simulation für die Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen (GKV-versicherten) Bevölkerung für die Jahre 2021 bis 2026 .....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-9: Prognose der Änderungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030.....	41
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-14: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	58
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-19: Auflistung der Nebenwirkungen.....	66
Tabelle 3-20: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans .....	68

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 71

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... 75

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Relative Tetramerstabilität ermittelt auf der Grundlage von Denaturierungsmittelpunkten, die mit einem in-vitro-Dissoziations-/Entfaltungsversuch gemessen wurden. Quelle: [9, 21] .....	16
Abbildung 2: Der Weg des Patienten mit Herzinsuffizienz. Quelle: Modifiziert nach [24]....	17
Abbildung 3: Symptome der ATTR-CM und Verdachtsmomente für eine Erkrankung. Quellen: [37-39] .....	19
Abbildung 4: Befunde bei der ATTR-CM [39, 42, 43] .....	20
Abbildung 5: Diagnosealgorithmus für Patienten mit Verdacht auf kardiale ATTR-Amyloidose (modifiziert nach [59]).....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AL-Amyloidose	Amyloid Light Chain, Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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
AVP	Apothekenverkaufspreis
CMR	kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
DPD	3,3-Diphosphono-1,2-propandiacarboxylsäure
EBM	Einheitlichen Bewertungsmaßstabes
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life in 5 Dimensionen
EQ-5D VAS	European Quality of Life visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HMDP	Hydroxymethylen-Diphosphonat
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

InGef	Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LPI	Last Patient In
LPFV	Last Patient First Visit
LRx	Longitudinal Prescription Data
M	Molar
NAC	National Amyloidosis Centre
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PYP	Pyrophosphat
PZN	Pharmazentralnummer
QRS	Q-Zacke, R-Zacke, S-Zacke
SAS	Statistical Analysis Software
SGB	Sozialgesetzbuch
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
T4	Thyroxin
TTE	transthorakale Echokardiographie
TTR	Transthyretin
TTRh	Hereditäres Transthyretin
TTRwt	Wildtyp-Transthyretin
WKA	Weichkapseln
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.

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Acoramidis ist „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ indiziert [1]. Für dieses Anwendungsgebiet legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:

- Tafamidis

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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 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 [2]:

- Tafamidis

Dieser Festlegung wird gefolgt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [1] sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA mit der Vorgangsnummer 2021-B-404 herangezogen [2].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-404: Acoramidis zur Behandlung der Wildtyp oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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 [1]. 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 [2]. 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 [3]. 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. Diese lagern sich dann in Geweben und Organen wie Herz, Nervensystem, Nieren, Leber, Milz oder Magen-Darm-Trakt ab und verursachen dort Funktionsstörungen [4]. Diese fehlgefalteten Proteine wirken sich schädlich auf die Gewebefunktion aus, indem sie sich beispielsweise in die Plasmamembran der Zellen einbetten und porenähnliche Strukturen bilden, die die Ionenleitfähigkeit verändern [5]. Die Ausprägung der Erkrankung variiert abhängig von der Art des pathogenen Proteins und davon, welche Organe in welchem Ausmaß betroffen sind. Bei der TTR-Amyloidose werden die Amyloid-Fibrillen aus Transthyretin (TTR) gebildet.

TTR ist ein relativ häufig vorkommendes Plasmaprotein (durchschnittliche Plasmakonzentration von 20 bis 40 mg/dL bei gesunden Erwachsenen [6]) welches hauptsächlich in der Leber und im Plexus choroideus gebildet wird [5]. In seiner natürlichen Form zirkuliert TTR als stabiles Tetramer [3], welches aus Monomeren besteht, die sich jeweils zu Dimeren verbinden. Zwei Dimerpaare fügen sich zu einem TTR-Tetramer zusammen. Dabei entstehen zwei Bindungstaschen für Thyroxin (T<sub>4</sub>, einem Schilddrüsenhormon), den natürlichen Liganden des TTR, welcher das Tetramer durch die Bindung kinetisch stabilisiert. Das TTR-Tetramer fungiert als Transporter von Thyroxin und Retinol (Vitamin A) im Komplex mit einem Retinol-

Bindungsprotein, wodurch sich der Name ableitet (TRANSPORTER of THYROXINE and RETINOL) [7]. Neben der Funktion als Transportprotein werden heute auch weitere Funktionen diskutiert: So gibt es immer mehr Hinweise auf eine Beteiligung des TTR bei der Neuroprotektion und der Förderung von Neuritenwachstum als Reaktion auf Verletzungen [8]. Bei Destabilisierung des TTR-Tetramers und Dissoziation in seine Monomere zeigt TTR die Tendenz, Amyloid-Fibrillen zu bilden [3]. Die Dissoziation der TTR-Tetramere in Monomere, welche zur anschließenden Aggregation neigen, wird als geschwindigkeitsbestimmender Schritt bei der Bildung der Amyloid-Fibrillen angesehen [9]. Die Tetramer-Dissoziation von TTR ist ein komplexer Prozess mit mehreren Zwischenstufen, für den unter Laborbedingungen viele fördernde Faktoren (z. B. Konzentration, Temperatur, pH-Wert) identifiziert werden konnten, deren Rolle *in vivo* noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte. Zu den Faktoren, die die TTR-Instabilität fördern und somit wahrscheinlich an der Pathogenese von ATTR beteiligt sind, gehören vor allem altersbedingte Störungen der Proteostase, destabilisierende TTR-Mutationen und oxidative Modifikationen [10].

Nach derzeitigem Kenntnisstand dissoziiert das TTR-Tetramer zunächst in Dimere und anschließend in Monomere. Die partielle Entfaltung der Monomere führt zur Bildung von nicht-nativen Oligomeren und ihrer anschließenden Ablagerung als unlösliche Amyloid-Fibrillen [11]. Die Ablagerungen von TTR-Amyloid-Fibrillen sind am schädlichsten, wenn sie sich so wie bei der ATTR-CM am Herzen ansammeln. Die Amyloid-Fibrillen lagern sich im Herzmuskel ab und machen ihn steif und unbeweglich. Zudem führt die Ablagerung der Fibrillen zu einer Fibrose des Herzmuskels und beeinträchtigt schließlich seine mechanische Funktion [12]. Diese Manifestation der ATTR ist progressiv und verläuft in der Regel tödlich, da die Beeinträchtigung der Herzfunktion mit der Zeit zunimmt. Die Fibrillen können neben der Ventrikel- und Vorhofwand auch das Reizleitungssystem, die Herzklappen und die Koronarien infiltrieren, so dass es auch zu anderen kardialen Folgen, wie z.B. einer Herzrhythmusstörung, kommen kann.

Die Instabilität der TTR-Tetramere und damit der Zerfall in die Monomere kann auf unterschiedliche Ursachen, so z. B. genetische, umweltbedingte oder spontane Faktoren, zurückgeführt werden [10]. 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) [3].

### ***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 verschoben wird. Es sind zahlreiche TTR-Mutationen bekannt, welche zur Destabilisierung und damit zur Bildung von Amyloid-Fibrillen führen [5]. 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 [13]. Das Alter zu Krankheitsbeginn bei ATTRh-CM ist sehr unterschiedlich und hängt von der Art der Mutation ab. Es wurden bislang über

100 verschiedene TTR-Mutationen identifiziert, welche sich unterschiedlich manifestieren [14]. Die Benennung der Mutationen auf Proteinebene folgt dabei der Systematik, dass zuerst die Aminosäure benannt wird, die durch eine andere Aminosäure im Protein ersetzt wurde. Im Anschluss erfolgt die Nennung der Position, an der der Austausch stattgefunden hat, gefolgt von der Bezeichnung der Aminosäure, die stattdessen eingebaut wurde. Im Falle der weltweit häufigsten destabilisierenden TTR-Variante, V122I bedeutet dies, dass Valin an der Position 122 durch Isoleucin ersetzt wurde. Diese Mutation, die auch inzwischen als pV142I bezeichnet wird, äußert sich vorwiegend in Form einer Kardiomyopathie [15]. Weitere bekannte Mutationen, die auch eine Kardiomyopathie zur Folge haben können, sind die T60A- und E89Q-Varianten. Die T60A-Mutation zeichnet sich durch eine frühe Manifestation und einen besonders progredienten Verlauf aus. Generell beobachtet man bei den meisten Patienten mit hereditärer ATTR-CM einen aggressiveren Verlauf der Erkrankung als bei Patienten mit Wildtyp-ATTR [16]. In Deutschland wird von einem tendenziell niedrigeren Anteil der hereditären Form unter allen TTR-Amyloidosen ausgegangen [3].

### ***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 [17]. Deshalb sind von der Wildtyp-ATTR meist ältere Menschen betroffen ( $\geq 70$  Jahre). Die Erkrankung betrifft außerdem Männer häufiger als Frauen [18] und manifestiert sich üblicherweise phänotypisch in Form einer Kardiomyopathie [19].

### ***Strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M***

Die meisten TTR-Mutationen erhöhen das amyloidogene Potenzial von TTR, indem sie die thermodynamische Stabilität des TTR-Tetramers verringern und/oder die kinetische Barriere für die Tetramer-Dissoziation senken [20]. Neben den destabilisierenden Mutationen des TTR, wie die oben genannte V122I-Variante, welche die ATTRh auslösen, gibt es jedoch auch strukturstabilisierende Mutationen, welche den amyloidogenen Eigenschaften von TTR entgegenwirken [20]. Hier ist besonders die Variante T119M hervorzuheben, für die gezeigt werden konnte, dass sie Hetero-Tetramere, die aus dieser Variante in Kombination mit entweder TTRwt oder TTRh-Monomeren bestehen, stabilisieren, und so die Amyloidogenese in vitro verhindern [9]. Bei dieser Variante ist die Aktivierungsenergie für die Dissoziation so hoch, dass sie eine extrem niedrige Dissoziationsrate aufweist – in vitro bei einem Homo-Tetramer aus T119M fast 40-mal langsamer als beim Wildtyp. Somit findet die Dissoziation des TTR-Tetramers auf einer biologisch relevanten Zeitskala kaum statt (siehe Abbildung 1) [9].

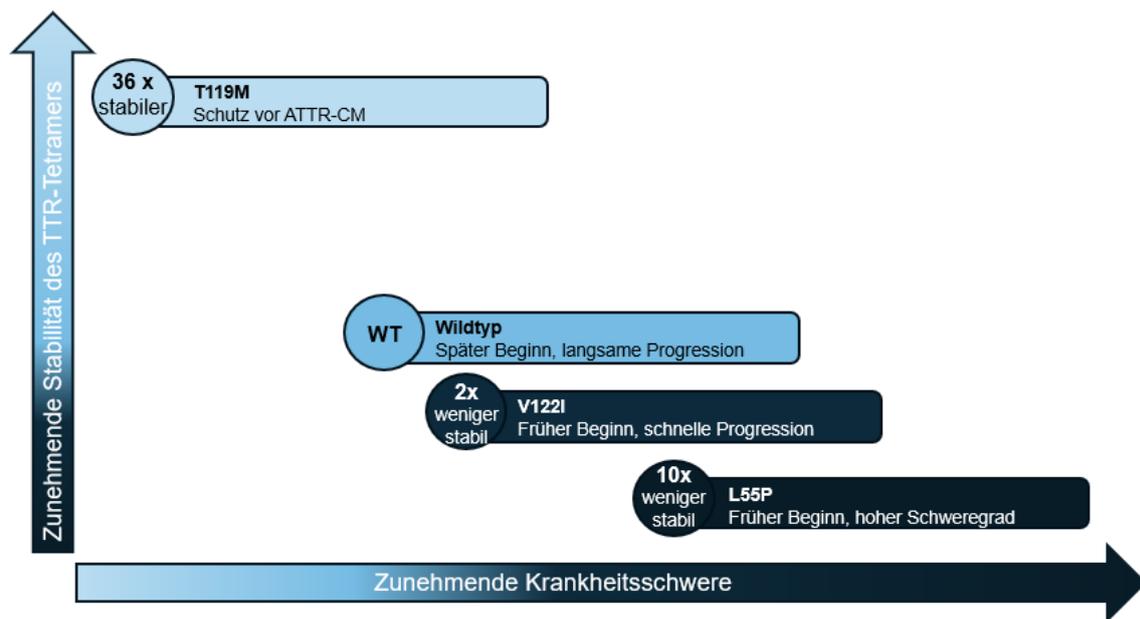


Abbildung 1: Relative Tetramerstabilität ermittelt auf der Grundlage von Denaturierungsmittelpunkten, die mit einem in-vitro-Dissoziations-/Entfaltungsversuch gemessen wurden.

Quelle: [9, 21]

### 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 [3]. Die Schädigung des Herzmuskels durch die Ablagerung der Amyloid-Fibrillen [22] 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 [2]. Häufig werden zunächst unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungseinbrüche und Belastungsdyspnoe beobachtet [23]. 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 [2].

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 (siehe Abbildung 2).

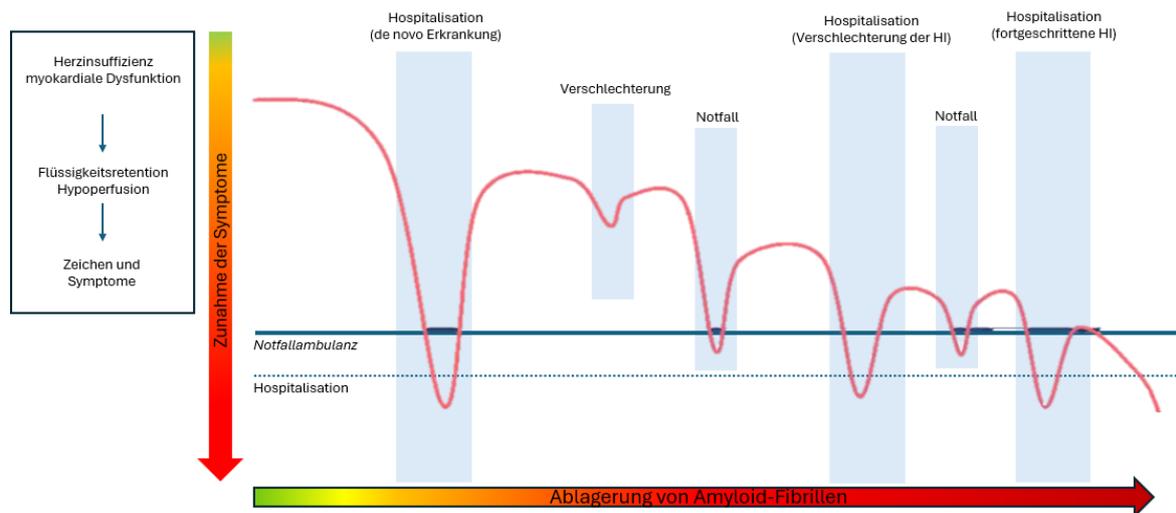


Abbildung 2: Der Weg des Patienten mit Herzinsuffizienz. Quelle: Modifiziert nach [24]

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 Dekompensationsperiode wieder zu regenerieren, nimmt mit jeder Episode weiter ab, wodurch das Risiko erneuter Krankenhausbehandlungen und auch das Risiko zu versterben immer weiter ansteigt [25]. 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 [26, 27].

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 ( $p < 0,0001$ ) [28]. Dabei ist die Progredienz der ATTR-CM von der Variante der Erkrankung, Wildtyp 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 [29].

Neben den Auswirkungen auf die Lebenserwartung ist unbehandelt zudem eine Abnahme der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit ATTR-CM zu sehen [30, 31]. 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 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) erniedrigte Gesamtwerte festgestellt. Auch die visuelle Analogskala des European Quality of Life-Gesundheitsfragebogens (EQ-5D VAS) zeigte reduzierte Gesamtwerte [32]. 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 [33]. 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 [34].

### **Diagnose**

Angesichts der Heterogenität und der vergleichsweise unspezifischen Befunde bei der ATTR-CM, ist der Schlüssel zur erfolgreichen Diagnose eine Häufung von Hinweisen, die zusammen betrachtet den Verdacht auf ATTR-CM lenken (Abbildung 3 und Abbildung 4).

#### *Kardiale Funktionsstörungen als Hinweise auf ATTR-CM*

Ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von ATTR-CM stellt das Alter dar. Hinweise auf eine kardiale Amyloidose sind eine Verdickung der linksventrikulären Herzwand. Ältere Patienten mit HFpEF und selbst mildereren Graden einer erhöhten Wanddicke sollten daher genau untersucht werden [35]. Besonders auch der Nachweis einer linksventrikulären Wandverdickung ohne bestehende arterielle Hypertonie sollte (besonders bei Männern ab 65 Jahren oder Frauen ab 70 Jahren) den Verdacht auf ATTRwt wecken [3, 35]. Die Kombination von erhöhtem Alter und dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz, häufig mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie einer echokardiografisch beobachteten Verdickung der linksventrikulären Herzwand, können als sogenannte „Red Flags“ zu einer Verdachtsdiagnose der ATTR-CM führen (siehe Abbildung 3). Weitere frühe kardiale Anzeichen für eine ATTR-CM sind etwa atriale Arrhythmien, wie zum Beispiel Vorhofflimmern, oder eine abnormale kardiale Erregungsleitung [36]. Neben diesen Symptomen sollte auf weitere kardiale Anzeichen geachtet werden, wie z.B. eine Unverträglichkeit von Medikamenten gegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz aufgrund von symptomatischer Hypotonie oder Orthostase [35].

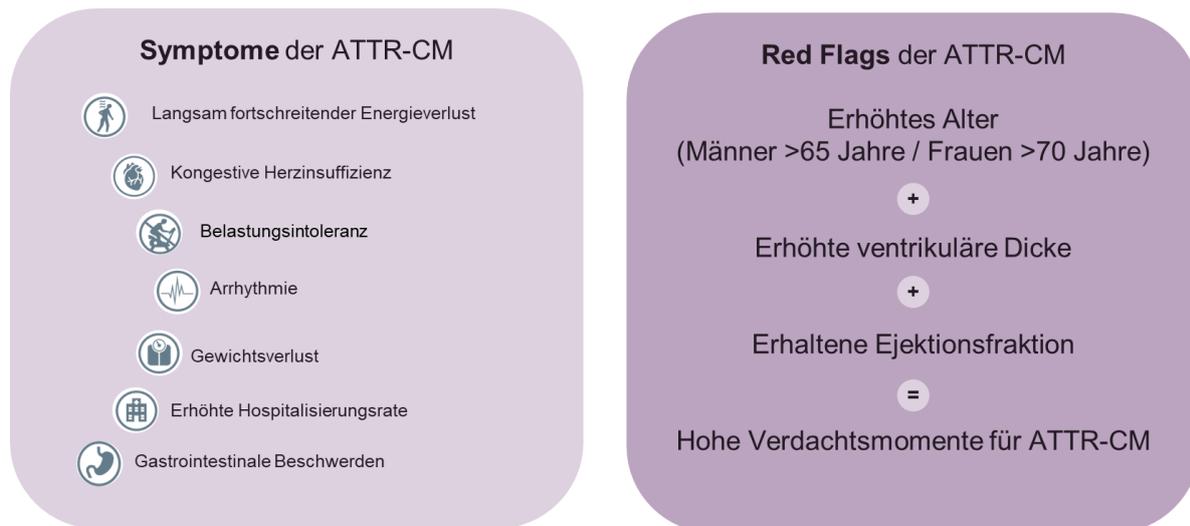


Abbildung 3: Symptome der ATTR-CM und Verdachtsmomente für eine Erkrankung.  
Quellen: [37-39]

#### *Extrakardiale Funktionsstörungen als Hinweise auf ATTR-CM*

Neben kardialen Auffälligkeiten dienen extrakardiale Manifestationen von ATTR ebenfalls als potenzielle Screening-Instrumente, die es ermöglichen, ATTR-CM zu diagnostizieren, unter Umständen sogar bevor kardiale Manifestationen auftreten. Zu den extrakardialen Manifestationen gehören zum Beispiel die Beteiligung des zentralen Nervensystems, das nephrotische Syndrom, okuläre Manifestationen, gastrointestinale Erkrankungen, autonome Neuropathie und periphere Neuropathie. Einigen dieser Symptome kommen dabei besondere Bedeutung zu, da sie in Kombination mit weiteren Symptomen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine ATTR-CM hinweisen. Die am häufigsten auftretenden extrakardialen Befunde bei ATTR-CM sind das bilaterale Karpaltunnelsyndrom, die Spinalkanalstenose und die spontane Bizepssehnenruptur [39, 40]. So beobachtete man ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom, das im Mittel bereits 5 bis 7 Jahre vor der kardialen Manifestation auftrat, bei ca. 10% der Patienten mit ATTRwt [41].

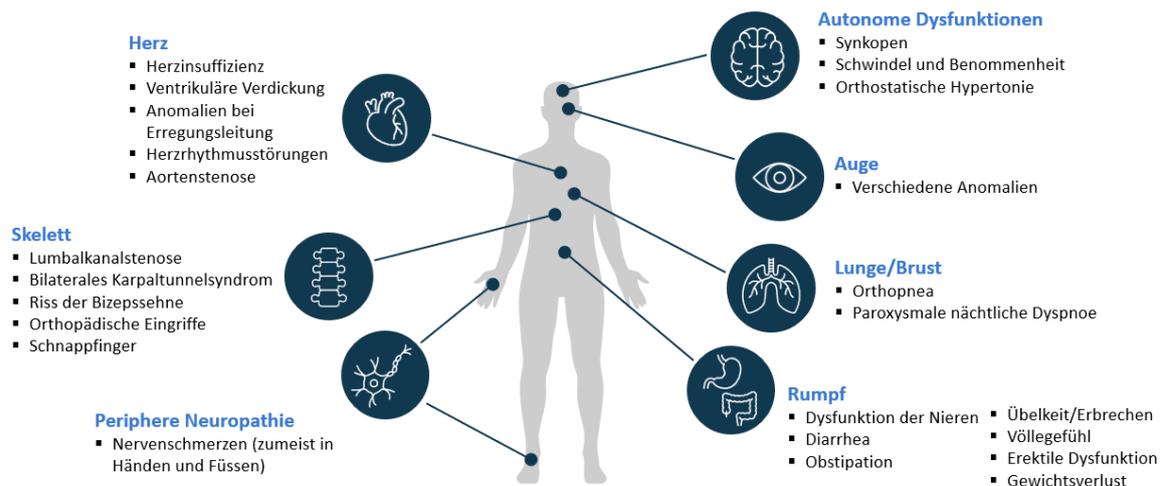


Abbildung 4: Befunde bei der ATTR-CM [39, 42, 43]

Diese Befunde sind somit wichtig als frühzeitiger Hinweis auf eine mögliche ATTR-CM, da die Symptome der ATTR-CM in der Regel eher unspezifisch sind. Die Krankheitsgeschichte muss als Ganzes betrachtet werden muss, um eine Diagnose zu ermöglichen [41, 44, 45].

#### *Abgrenzung zur Immunglobulin-Leichtketten-Amyloidose*

Um eine gesicherte Diagnose der ATTR-CM zu erhalten, ist neben der Diagnose der amyloidalen Beteiligung auch die Abgrenzung zur Immunglobulin-Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) von hoher Relevanz, welche entsteht, wenn Plasmazellen fehlgefaltete Leichtketten absondern und die bei jüngeren Patienten die häufigste Form der Amyloidose darstellt [35, 40].

Im Gegensatz zur AL-Amyloidose, bei der es zirkulierende Biomarker (Immunglobulin-Leichtketten) gibt, welche zur Diagnose herangezogen werden können, wurden für die ATTR-Amyloidose bislang keine spezifischen Biomarker identifiziert, welche es erlauben, eine zweifelsfreie Diagnose für ATTR bzw. ATTR-CM zu stellen [40]. Die kardialen Biomarker Troponin T und N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) lassen zwar keine eindeutige Diagnose zu, sind aber dennoch bei der ATTR-CM Bestandteil der diagnostischen Kriterien, da sie auf das Vorliegen einer kardialen Beteiligung hinweisen, sowie zu einem späteren Zeitpunkt eine prognostische Risikoabschätzung zulassen.

#### ***Medizinische nicht-invasive Bildgebung zur Diagnosestellung***

Besteht ein Verdacht auf ATTR-CM, stehen mehrere Methoden für die Diagnosestellung zur Verfügung, die jedoch oft nur in Kombination zu einer eindeutigen Diagnose führen. Als nicht-invasive, bildgebende Methoden haben sich das Elektrokardiogramm (EKG), die transthorakale Echokardiographie (TTE), die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) und die Knochenszintigraphie etabliert.

### *Elektrokardiogramm*

Hinweise, dass eine ATTR-CM vorliegt, kann schon ein einfaches Elektrokardiogramm (EKG) liefern. Patienten mit einer Verdickung der linksventrikulären Herzwand, bei denen ein EKG-Muster mit Niedervoltage – einer verminderte Höhe des QRS-Komplexes (eine negative Q-Zacke, eine positive hohe R-Zacke, eine kleine negative S-Zacke) im Elektrokardiogramm – und Pseudoinfarkt-Mustern festgestellt wird, sollten weiter auf ATTR-CM untersucht werden [36, 46]. Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und hypertensiver Herzerkrankung würden zwar ebenfalls eine erhöhte linksventrikuläre Wanddicke aufweisen, jedoch Kriterien für die EKG-Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie erfüllen. Eine Niedervoltage wäre bei diesen Erkrankungen jedoch nicht zu erwarten. Eine eindeutige Diagnose der ATTR-CM ist auf Basis des EKG-Musters jedoch nicht möglich. Studien haben gezeigt, dass nur ca. 40 % der Patienten mit ATTR-CM eine Niedervoltage im EKG aufweisen [40, 47, 48]. Dieser Prozentsatz ist zudem von den Kriterien für die Messung der Niedervoltage im EKG abhängig [49].

### *Transthorakale Echokardiographie*

Die Echokardiographie gehört zu den Standarduntersuchungen für alle Patienten mit Herzinsuffizienz, und ist somit das bildgebende Verfahren, das am häufigsten initial einen Hinweis auf eine kardiale Amyloidose gibt [46]. Es gibt eine Reihe von Befunden in der transthorakalen Echokardiographie (TTE), die auf ein kardiales Amyloid hinweisen können. Insbesondere wird eine symmetrische Zunahme der Dicke (oft auf > 12 mm) der linksventrikulären Herzwand oder auch der Vorhofwände (Interatrialsepten) beobachtet. Die extrazelluläre Ablagerung von Amyloid-Fibrillen führt zu dieser Zunahme der Wanddicke und trägt zur Versteifung des Ventrikels und zur diastolischen Dysfunktion des linken Herzventrikels bei. Weil das Myokard dicker und dichter ist, wird es im Echokardiogramm häufig als funkenförmig oder "gesprenkelt" beschrieben. Auch können Perikard- oder Pleuraergüsse oder in bis zu 27% der Fälle Vorhofthromben auftreten [35, 50].

Neuere echokardiografische Verfahren ermöglichen zwar eine genauere Analyse der Herzverformung, z.B. anhand der reduzierten longitudinalen systolischen Dehnung bei der kardialen Amyloidose [51], das Bild der Längsdehnung ermöglicht es jedoch nicht, die Art der kardialen Amyloidose eindeutig zu unterscheiden, da die AL-Amyloidose ein ähnliches Muster erzeugen kann wie die ATTR-Amyloidose [40].

### *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*

In den letzten Jahren hat die CMR bei der Diagnose der ATTR-CM und ihrer Abgrenzung von anderen Kardiomyopathien erheblich an Bedeutung gewonnen. Die Stärke dieser Methode liegt darin, dass sie die genaue Analyse der Herzfunktion und -anatomie ermöglicht, die Infiltration des Herzmuskels mit kontrastverstärkten Bildern erfasst und Veränderungen im extrazellulären Raum des Myokards durch spezielle Mapping-Techniken erkennen kann [3].

Die Nutzung einer zusätzlichen Gadoliniumanreicherung als Kontrastmittel hilft bei dieser Methode, infiltrative Kardiomyopathien zu erkennen, und liefert mit relativ hoher

diagnostischer Genauigkeit Hinweise auf eine mögliche kardiale Beteiligung bei Amyloidose-Patienten [40, 52].

Trotz der Nützlichkeit der CMR bei der Diagnose eines infiltrativen Prozesses wie der kardialen Amyloidose bietet sie nicht die Möglichkeit, die Art der Amyloidinfiltration zu unterscheiden, sodass sie nicht zuverlässig zwischen ATTR-Amyloidose und AL-Amyloidose mit Kardiomyopathie unterscheiden kann [40, 50].

### *Knochenszintigrafie*

Derzeit ist die einzige bildgebende Methode, die eine spezifische Diagnose des Typs der kardialen Amyloidose ermöglicht, die Knochenszintigrafie mit radioaktiven Tracern [40]. Die phosphatbasierten radioaktiven Tracer-Isotope  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP (Pyrophosphat),  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD (3,3-Diphosphono-1,2-propandiacarboxylsäure) und  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP (Hydroxymethylen-Diphosphonat) reichern sich in dem von TTR-Amyloid infiltriertem Herzmuskelgewebe an. Die Methode ist sowohl hoch sensitiv als auch spezifisch hinsichtlich des Vorliegens von TTR-Amyloid im Herzmuskelgewebe. In der Literatur konnte der Nutzen dieser Verbindungen für die genaue Identifizierung von ATTR-Amyloidose bestätigt werden [53-55].

Die Anreicherung dieser radioaktiven Tracer im Myokard wird mit der Aufnahme in den Knochen der Rippen verglichen, um zu prüfen, ob die kardiale Aufnahme des radioaktiven Tracers im Myokard größer ist als in den Rippen. Der genaue Mechanismus der Radiotracer-Aufnahme durch das Myokard ist derzeit noch nicht vollständig geklärt, auch wenn in der Literatur diverse Hypothesen vorgeschlagen werden [53]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Radiotracer eine 100%ige Spezifität für die Diagnose ATTR-CM bieten, wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz und für ATTR-CM indikativen echokardiographischen oder CMR-Befunden zusätzlich ein negativer Test auf monoklonales Protein (welches auf eine AL-Amyloidose hindeuten würde) vorliegt. In diesen Fällen zeigt sich eine Anreicherung von Radiotracer des Grades 2 oder 3 im Myokard in der planaren 2D-Ansicht, und gleichzeitig ein positives Ergebnis in der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 3D-Ansicht [54, 56].

Trotz der Vorteile der Knochenszintigrafie ist weiterhin ein multidisziplinärer Ansatz notwendig, um durch eine gründliche hämatologische Untersuchung eine AL-Amyloidose sicher auszuschließen [35].

### ***Medizinische invasive Bildgebung zur Diagnosestellung***

Für eine eindeutige Diagnose und Genotypisierung der ATTR-CM kann auch eine Gewebebiopsie mit Histopathologie und Immunhistochemie eingesetzt werden. Die Endomyokardbiopsie ist hierbei der Goldstandard für die Diagnose der ATTR-CM, da diese Methode eine extrem hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, insbesondere wenn mehrere Stellen des Myokards biopsiert und histopathologisch mittels Kongorot-Färbung auf Amyloid untersucht werden [39].

### Diagnosealgorithmus

Basierend auf den zur Verfügung stehenden verschiedenen bildgebenden Verfahren wurde ein Diagnosealgorithmus entwickelt. Der auf Basis der verfügbaren Methoden zur Diagnose von der aktuellen Literatur vorgeschlagene Diagnosealgorithmus [35, 40, 44, 57, 58] (siehe auch Abbildung 5) beginnt, wenn ein hinreichender Verdacht auf ATTR-CM aufgrund der Krankheitsgeschichte und klinischen Präsentation besteht. Dieser kann aus einer Anhäufung von Anhaltspunkten aus der Krankheitsgeschichte bestehen zu denen ein Karpaltunnelsyndrom, ein lumbale Spinalkanalstenose, ein spontaner Riss der Bizepssehne oder eine spontane Verbesserung des Bluthochdrucks ohne erfolgte Intervention gehören. Ergänzend können die oben beschriebenen Befunde aus dem EKG, TTE oder CMR kommen. Im nächsten Schritt sollte eine Serumuntersuchung auf die Anwesenheit von monoklonalen Leichtketten durchgeführt werden. Dabei bestimmt man das Verhältnis der freien Leichtketten des Typs Kappa und Lambda sowie Immunfixationselektrophor in Serum und Urin. Wenn dieser Test keine Anwesenheit von monoklonalen Leichtketten ergibt, kann eine AL-Amyloidose ausgeschlossen werden. Es folgt anschließend die Sicherung der Diagnose der ATTR-CM. Prinzipiell kann dies entweder durch die Knochenszintigraphie oder durch eine Endomyokardbiopsie geschehen. Ist die Knochenszintigraphie verfügbar, ist diese jedoch als nicht-invasive Methode zu bevorzugen. Nach erfolgter Diagnosestellung der ATTR-CM sollte zudem ein Gentest durchgeführt werden, um auf ATTRh-CM zu prüfen [35, 40, 44, 57, 58].

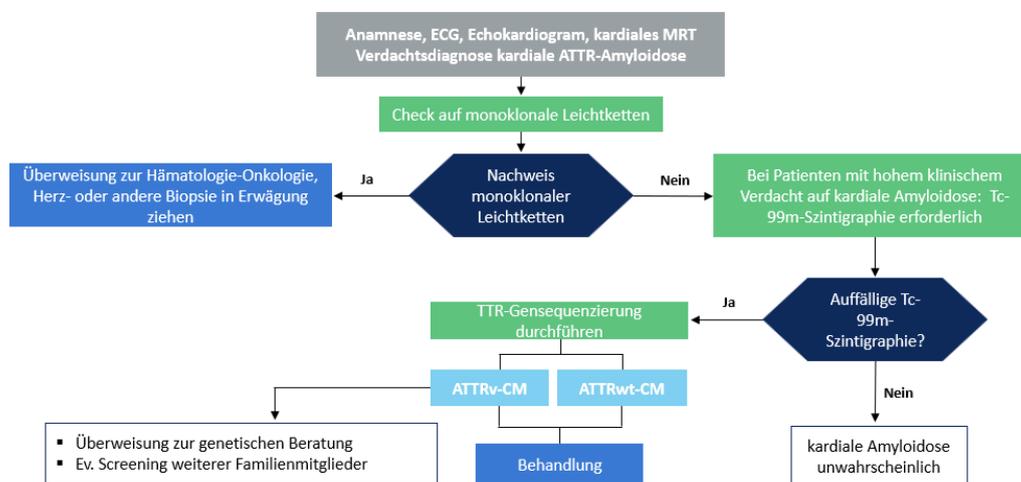


Abbildung 5: Diagnosealgorithmus für Patienten mit Verdacht auf kardiales ATTR-Amyloidose (modifiziert nach [59])

### Krankheitsstadien

Um die Progression der ATTR-CM verfolgen zu können, werden verschiedene Parameter zur Klassifikation herangezogen. Eine Möglichkeit zur Darstellung bildet die Abbildung der Herzinsuffizienz. Andere Klassifikationsschemata basieren auf dem Monitoring und der Kombination von Biomarkern wie beispielsweise NT-proBNP oder auch der eGFR.

### **Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz**

Eine Möglichkeit, die Krankheitsstadien bei der ATTR-CM zu klassifizieren, ist die Einteilung der resultierenden Herzinsuffizienz in verschiedene Schweregrade. Hierfür wird häufig die NYHA-Klassifikation herangezogen werden, welche auf Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) basiert. Diese klassifiziert die Schwere anhand der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten und den symptomatischen Einschränkungen mit aufsteigender Schwere in vier Klassen I-IV, und stellt heute das etablierte Klassifikationssystem für Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz dar. Die Definition der NYHA-Klassen von I bis IV sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Tabelle 3-1: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

<b>Stadium</b>	<b>Definition</b>
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

### **NAC Stadien**

Eine weitere Möglichkeit zur Einteilung der Erkrankungsstadien der ATTR-CM, aber auch zur Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs, basiert auf dem Monitoring und der Kombination verschiedener Biomarker. Dabei fokussieren sich diese Einteilungen auf NT-proBNP, kardiales Troponin T und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR). Es gilt: je stärker der jeweilige Biomarker von der Norm abweicht, desto schlechter ist die Krankheitsprognose. Gegenwärtig gibt es drei Systeme zur Darstellung der Krankheitsstadien der ATTR-CM. Als Klassifikationsschema spezifisch für die ATTR-CM wurde von Gillmore *et al.* ein System vorgeschlagen, welches auf den Biomarkern NT-proBNP und der eGFR beruht [60]. Es handelt sich beim NT-proBNP und der eGFR um die neben dem Alter wichtigsten prognostischen Faktoren für den Verlauf der ATTR-CM, weshalb sie sich für die Einteilung in Schweregrade eignen. Stadium I wurde in dem von Gillmore *et al.* vorgeschlagenen Klassifizierungssystem definiert als NT-proBNP  $\leq 3000$  ng/L und

eGFR  $\geq$ 45 ml/min, Stadium III wurde definiert als NT-proBNP  $>$ 3000 ng/L und eGFR  $<$ 45 ml/min, und Werte dazwischen als Stadium II.

Das Klassifikationsschema wurde an einer Kohorte von 869 Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose am britischen nationalen Amyloidosezentrum (National Amyloidosis Centre, NAC) entwickelt und anhand einer Kohorte von 318 Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose aus Frankreich validiert [60].

Es konnte hierbei eine deutliche Korrelation des Gesamtüberlebens zu den definierten Krankheitsstadien festgestellt werden. Patienten mit NAC Stadium III hatten in der Kohorte ein medianes Gesamtüberleben von 24,1 Monaten, Patienten mit NAC Stadium II von 46,7 Monaten und Patienten mit NAC Stadium I von 62,9 Monaten. Das Stadium III repräsentierte hierbei etwa 20 % der Patienten mit ATTR-CM und die Stadien I und II jeweils ca. 40 % [60].

### *Neue innovative Ansätze*

Neben NT-proBNP und kardialem Troponin T stellt der TTR-Serumspiegel einen vielversprechenden Biomarker für die frühzeitige Risikoabschätzung, Beurteilung der Prognose und Monitoring des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit ATTR-CM dar. Die Quantifizierung der kinetischen Stabilität von TTR kann eine präzisere Bewertung der Krankheitsaktivität ermöglichen. So zeigt sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Serum-TTR-Konzentration und der Überlebenschance. [61]. Daher wird der Serum-TTR-Spiegel und damit auch die Stabilisierung des TTR-Tetramers sicherlich zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Studien zeigen, dass TTR-stabilisierende Medikamente signifikante Auswirkungen auf die Dissoziationsrate des TTR-Tetramers haben. Insgesamt könnte die Analyse von TTR dazu beitragen, personalisierte Behandlungsansätze zu entwickeln und die klinische Versorgung zu verbessern [62].

### **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.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte*

*Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die ATTR-CM ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose welche sich lebensverkürzend auswirkt. 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 Herzinsuffizienz (HF) nötig. Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie zur Chronischen Herzinsuffizienz von Dezember 2023 gibt Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion. Sie empfiehlt für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) 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 [60]. Für Patienten mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) sollten außerdem neben den genannten Substanzen RAS-Inhibitoren, Betarezeptorenblocker oder Mineralokortikoidrezeptorantagonisten in Erwägung gezogen werden, analog zu den Empfehlungen für die Therapie bei stark reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) [63]. Der Einsatz von  $\beta$ -Blockern, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (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 Herzinsuffizienz bei Patienten mit kardialer Amyloidose in erster Linie auf der Gabe von Diuretika, sowie einer antikoagulative Therapie zur Prävention thromboembolischer Ereignisse, insbesondere bei Vorhofflimmern [3, 64]. Grundsätzlich unterstreichen die neuen Leitlinien die zunehmende Bedeutung einer individualisierten Behandlung [63]. 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 [63].

### ***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 [6]. 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 [65].

### ***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 [22]. 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 [66]. 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. [12]. Nichtsdestotrotz beobachtet man auch bei Patienten, die mit Tafamidis behandelt wurden, teilweise ein Fortschreiten der Erkrankung, was sich in Krankenhauseinweisungen und der Mortalität wieder spiegelt [67]. 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 einem verringerten Sterblichkeitsrisiko, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst 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 neuartigen Wirkmechanismus von Acoramidis. Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Next-Generation-TTR-Stabilisator, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert [20]. 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 [68, 69].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die genauen Inzidenzen und Prävalenzen der kardialen TTR-Amyloidosen sind nicht bekannt und vor allem auch regional sehr unterschiedlich. Die ATTR-CM ist innerhalb der EU nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU eine seltene Erkrankung und wird damit auf eine Prävalenz von weniger als 5 Fällen pro 10.000 Einwohner geschätzt. Während es weltweit einige Studien und Untersuchungen gibt, die die Prävalenz und Inzidenz in einzelnen Ländern untersuchen, liegen für Deutschland bislang nur sehr wenige

Veröffentlichungen und kaum belastbare Daten vor, die die Inzidenz und Prävalenz der ATTR-CM berichten.

Um mögliche Quellen für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche (siehe 3.2.6) durchgeführt. Hierbei wurde nur eine relevante Veröffentlichung, welche die Inzidenz und Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland berichtet, identifiziert. Es handelt sich hierbei um die Veröffentlichung von Ney *et al.*, in welcher die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf Versicherungsdaten der AOK in den Jahren 2009 bis 2018 berichtet wurden.

### ***Retrospektive Kohortenstudie veröffentlicht von Ney et al.***

Der ursprüngliche Datensatz umfasste alle Versicherten mit einem ICD-10-GM-Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification) für Amyloidose [E85 mindestens einmalig als stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose oder als ambulante Diagnose in mindestens zwei Quartalen eines Jahres] im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis zum 31. Dezember 2019. Für die Untersuchung wurden die Versicherten herangezogen, welche zusätzlich eine Diagnose für Herzinsuffizienz (ICD-10-GM-Codes I11.0, I13.0, I13.2, I42.1, I42.2, I42.5, I42.8, I43.1, I50) vier Quartale vor, drei Quartalen nach oder auch im selben Quartal der Erstdiagnose der Amyloidose aufwiesen und hieraus auf eine mögliche kardiale Beteiligung bei der Amyloidose geschlossen werden konnte. Als weiteres Kriterium mussten die Versicherten mindestens 60 Jahre bei der ersten dokumentierten Diagnose der Amyloidose sein, um den Schwerpunkt gezielt auf die ATTRwt-CM zu legen.

Eine Kohorte für die Berechnung der Inzidenz wurde aus Patienten mit Erstdiagnose von kardialer Amyloidose, also ohne Dokumentation einer Amyloidose-Diagnose in mindestens den vier vorangegangenen Quartalen, definiert. Aus diesem Grund wurden Patienten, für die nicht mindestens bereits ein Jahr vor der ersten Diagnose der Amyloidose (beginnend am 1. Januar 2009) Daten vorlagen, von der Analyse ausgeschlossen. Analog wurden Patienten mit einer Nachbeobachtung von weniger als einem Jahr nach dem 31. Dezember 2018 ausgeschlossen. Patienten mit den Einschlusskriterien wurden beginnend mit ihrer Erstdiagnose in jedem Jahr, in dem sie am Leben waren und mindestens einen Tag versichert waren, als prävalent gewertet.

In der Kohortenstudie wurden in der 10-jährigen Beobachtungsperiode 8.279 Patienten mit einer Diagnose kardiale Amyloidose, davon 5.618 Patienten mit einer Erstdiagnose, berichtet. Von den Patienten mit der Erstdiagnose einer kardialen Amyloidose wurden 7 % mit einem Code für erbliche Amyloidoseformen und 89 % mit einem Code für organbegrenzte oder nicht spezifizierte Amyloidoseformen klassifiziert. Die Prävalenz stieg im Studienzeitraum kontinuierlich von 15,5 (95%-KI 14,7-16,4) im Jahr 2009 auf 47,6 (95%-KI 46,1-49,1) pro 100.000 Personenjahre im Jahr 2018, und die Inzidenz stieg von 4,8 (95%-KI 4,3-5,3) auf 11,6 (95%-KI 10,9-12,4) pro 100.000 Personenjahre an.

Die wesentlichen Limitationen dieser Untersuchung umfassen die mangelhafte Abgrenzung der ATTR-CM zu anderen Formen von kardialer Amyloidose, vor allem der AL-Amyloidose.

Lediglich durch Selektion des Alters der Versicherten (mindestens 60 Jahre) wird die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ATTR-CM handelt, etwas erhöht, da das Durchschnittsalter bei der ATTR-CM höher ist als bei der AL-Amyloidose [70]. Nicht nur ist dies nicht als scharfes Trennkriterium geeignet, zudem werden auch Patienten mit ATTRh-CM, bei denen der Krankheitseintritt ebenfalls häufig bereits früher auftritt als bei der ATTRwt-CM, vernachlässigt. Aus diesem Grund wird diese Veröffentlichung als nicht ausreichend belastbar angesehen, um spezifisch die Prävalenz der erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) Patienten mit ATTR-CM (sowohl Wildtyp als auch hereditäre ATTR-CM) herzuleiten.

### ***Herleitung der Prävalenz der ATTR-CM in bereits vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet***

Im Rahmen der Nutzenbewertung für Tafamidis im Anwendungsgebiet *Behandlung erwachsener Patienten mit ATTR-CM* wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier der frühen Nutzenbewertung [71, 72] Ergebnisse der retrospektive Kohortenstudie „ATTR-CM in Deutschland“ mit dem Erhebungszeitraum in den Jahren 2014-2017 herangezogen, um die Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM herzuleiten. Im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung zu Tafamidis (Verfahrensnummer: D-612) wird die in dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers hergeleitete Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation übernommen, da diese laut G-BA trotz einiger Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung liegt [73, 74]. Es handelt sich dementsprechend hierbei um die aktuell bestverfügbaren Daten zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz von erwachsenen Patienten mit ATTR-CM. Aus diesem Grund wird die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz aus dem Nutzendossier zu Tafamidis herangezogen. Die Herangehensweise der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM im Nutzendossier zu Tafamidis wird im Folgenden beschrieben.

In der Studie wurde für jedes Studienjahr die Prävalenz und Inzidenz anhand definierter ICD-10-Codes sowie von Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Codes berechnet. Als Datenquelle diente hierbei eine Stichprobengröße von ca. 4 Millionen Patienten aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). In die Kohorte zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM wurden dabei alle Patienten eingeschlossen, die am 01.01. des betreffenden Studienjahres (2014-2017) mindestens 18 Jahre alt waren und vor dem betreffenden Studienjahr bereits mindestens zwei Jahre sowie im betreffenden Studienjahr bis zum 31.12. versichert waren oder verstarben.

Patienten, die eine Chemotherapie oder Stammzelltherapie erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen, da bei diesen Patienten das Vorliegen von AL-Amyloidose vermutet wurde. Von den 5.044.573 verfügbaren Patienten in der InGef-Datenbank waren 3.413.871 mindestens 18 Jahre alt, von 2014 bis 2017 durchgehend versichert und erhielten keine Chemotherapie oder Stammzelltherapie. Diese 3.413.871 Patienten bildeten die Kohorte für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM in Deutschland.

Um aus dieser Stichprobe diejenigen Patienten mit ATTR-CM zu identifizieren, wurden vorab die Aufgreifkriterien definiert. Da es keinen ICD-10-GM Code gibt, welcher spezifisch die

ATTR-CM codiert, wurde für Patienten in der Studie eine gesicherte Diagnose von ATTR-CM durch Kombination von separat gestellten Diagnosen einer Amyloidose und einer Kardiomyopathie verwendet. Während die kardiale Amyloidose neben der ATTR-CM auch die Leichtketten-Amyloidosen des Herzens umfasst, wurde dem ungewollten Aufgreifen von Patienten mit Leichtketten-Amyloidosen durch die oben genannten Ausschlusskriterien vorgebeugt, indem Patienten, die eine Chemotherapie oder Stammzelltherapie erhielten, von der Studie ausgeschlossen wurden.

Sowohl für die ICD-10-GM-Kodierungen für die Amyloidose als auch für die ICD-10-GM-Kodierungen für die Kardiomyopathie wurde im Nutzendossier zu Tafamidis jeweils anhand der berücksichtigten ICD-10-GM-Kodierungen eine enge, eine mittlere und eine breite Definition gewählt, um Unsicherheiten bezüglich der Diagnose der ATTR-CM Rechnung zu tragen (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Für die Diagnose der Amyloidose umfasste die enge Definition nur den ICD-10-GM-Code E85.4 (Organbegrenzte Amyloidose, inkl. lokalisierte Amyloidose), die mittlere Definition zusätzlich die ICD-10-GM-Codes E85.0 (Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose, inkl. familiäres Mittelmeerfieber, hereditäre amyloide Nephropathie), E85.1 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose, inkl. Amyloide Polyneuropathie (portugiesischer Typ)) und E85.2 (Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet). Die breite Definition umfasste zusätzlich zu den ICD-10-GM-Codes der mittleren Definition auch noch E85.8 (Sonstige Amyloidose) sowie E85.9 (Amyloidose, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3-2: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Amyloidose nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen

Definition			ICD-10-GM	Titel
eng	mittel	breit		
			E85.4	Organbegrenzte Amyloidose, inkl. lokalisierte Amyloidose
			E85.0	Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose, inkl. familiäres Mittelmeerfieber, hereditäre amyloide Nephropathie
			E85.1	Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose, inkl. amyloide Polyneuropathie (portugiesischer Typ)
			E85.2	Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet
			E85.8	Sonstige Amyloidose
			E85.9	Amyloidose, nicht näher bezeichnet
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version				
Quelle: Nutzendossier Tafamidis (D-612)[71]				

Für die Diagnose der Kardiomyopathie umfasste die enge Definition die ICD-10-GM-Codes I43.1 (Kardiomyopathie bei Stoffwechselkrankheiten, inkl. kardiale Amyloidose), I42.2 (Sonstige hypertrophische Kardiomyopathie, inkl. hypertrophische nichtobstruktive Kardiomyopathie) und I42.5 (Sonstige restriktive Kardiomyopathie, inkl. obliterative Kardiomyopathie o. n. A.). Die mittlere und breite Definitionen waren identisch und umfassten neben den auch in der engen Definition enthaltenen ICD-10-GM-Codes noch die ICD-10-GM-Codes I42.8 (Sonstige Kardiomyopathien) und I42.9 (Kardiomyopathie, nicht näher bezeichnet, inkl. Kardiomyopathie (primär) (sekundär) o. n. A.).

Tabelle 3-3: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Kardiomyopathie nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen

Definition			ICD-10-GM	Titel
eng	mittel	breit		
			I43.1	Kardiomyopathie bei Stoffwechselkrankheiten, inkl. kardiale Amyloidose
			I42.2	Sonstige hypertrophische Kardiomyopathie, inkl. hypertrophische nichtobstruktive Kardiomyopathie
			I42.5	Sonstige restriktive Kardiomyopathie, inkl. obliterative Kardiomyopathie o. n. A.
			I42.8	Sonstige Kardiomyopathien
			I42.9	Kardiomyopathie, nicht näher bezeichnet, inkl. Kardiomyopathie (primär) (sekundär) o. n. A
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; o. n. A.: Ohne nähere Angaben Quelle: Nutzendossier Tafamidis (D-612)[71]				

Sowohl für die Diagnose der Amyloidose als auch für die Diagnose der Kardiomyopathie wurde im weiteren Vorgehen zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz die breite Definition, welche jeweils alle infrage kommenden ICD-10-GM-Kodierungen inklusive der weniger spezifischen Kodierungen umfasste, herangezogen, um mögliche uneinheitliche oder fehlerhafte Kodierungen bei der Diagnosestellung dennoch zu berücksichtigen.

Um zusätzlich einzuordnen, ob die ATTR-CM im entsprechenden Jahr inzident oder prävalent war, wurden, wie im Nutzendossier zu Tafamidis beschrieben, zusätzlich zur Identifikation der Erstdiagnose über die ICD-10-Codes hinaus diagnostische Maßnahmen der ATTR-CM erfasst. Die hierbei herangezogenen diagnostischen Maßnahmen sind in Tabelle 3-4 aufgeführt. Es handelte sich hierbei um in der klinischen Praxis bewährte Verfahren, welche regelhaft zur Diagnose oder Diagnosesicherung in der ATTR-CM eingesetzt wurden (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Um im entsprechenden Studienjahr als inzidenter Fall von ATTR-CM zu

zählen, musste mindestens einer dieser Prozedurencodes im selben Quartal wie die Diagnose der Amyloidose durchgeführt worden sein.

Tabelle 3-4: Eingeschlossene diagnostische Verfahren zur Feststellung einer inzidenten ATTR-CM

OPS	Titel
3-05g.2	Intrakardiale Echokardiografie, inkl. Flussmessung
3-052	Transösophageale Echokardiografie, inkl. Untersuchung der großen Gefäße
3-824	Magnetresonanztomografie des Herzens mit Kontrastmittel
3-803	Native Magnetresonanztomografie des Herzens
3-705	Szintigrafie des Muskel-Skelett-Systems
1-497.0	Transvenöse oder transarterielle Biopsie: Endokard
1-497.1	Transvenöse oder transarterielle Biopsie: Endomyokard
1-497.2	Transvenöse oder transarterielle Biopsie: Myokard
3-034	Komplexe differenzialdiagnostische Sonografie mittels Tissue Doppler Imaging und Verformungsanalysen von Gewebe, inkl. Elastografie von parenchymatösen Organen und Tumoren, High-End-Echokardiografie
3-704	Radionuklidventrikulografie des Herzens, exkl. Myokardszintigrafie
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel	
Quelle: Nutzendossier Tafamidis (D-612)[71]	

Ein inzidenter Fall von ATTR-CM lag laut Definition dieser Untersuchung vor, wenn die Diagnosen der Amyloidose und der Kardiomyopathie in einem Zeitraum von maximal zwei Jahren erfolgten. Hierbei konnte entweder die Diagnose der Amyloidose oder die Diagnose der Kardiomyopathie zuerst erfolgen. Es konnten aber auch beide Diagnosen im selben Quartal gestellt werden. Der Fall wurde jeweils inzident in dem Jahr gezählt, in dem die zweite der beiden Diagnosen erfolgte. Um auch inzidente Fälle im ersten Studienjahr (2014) erfassen zu können, musste für die Patienten in der untersuchten Kohorte ebenfalls Daten der zwei vorausgegangenen Jahre vorhanden sein.

Ein prävalenter Fall von ATTR-CM lag laut im Nutzendossier zu Tafamidis dargelegter Definition dieser Untersuchung vor, wenn die Diagnosen der Amyloidose und der Kardiomyopathie in dem betreffenden Studienjahr im selben Quartal erfolgten, sofern die ATTR-CM in diesem Jahr nicht erst inzident wurde. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass bei prävalenten Fällen bereits eine erfolgreiche Erstdiagnose der ATTR-CM gestellt wurde und in den Folgejahren die Diagnose der Amyloidose und der Kardiomyopathie entsprechend immer parallel erfolgte.

Basierend auf den genannten Aufgreifkriterien, wurde die Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM in der deutschen erwachsenen Bevölkerung sowie unter den Erwachsenen in der GKV für die Studienjahre 2014 bis 2017 angegeben.

Tabelle 3-5: Inzidenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017

Jahr	2014	2015	2016	2017
<b>InGef-Forschungsdatenbank</b>				
N <sup>a</sup>	2.931.694	2.957.735	2.934.747	2.951.845
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	16 [9; 26]	19 [11; 30]	12 [6; 21]	14 [8; 23]
Fälle/100.000	0,55	0,64	0,41	0,47
<b>Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>c</sup>	68.085.517	68.850.007	69.051.391	69.254.205
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	372 [212; 603]	442 [266; 691]	282 [146; 493]	328 [180; 551]
<b>GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>d</sup>	58.939.361	59.258.688	59.749.343	60.418.165
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	322 [184; 522]	381 [229; 594]	244 [126; 427]	287 [157; 481]
<p>a: Gesamtzahl der in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank</p> <p>b: Fallzahl für die Inzidenz innerhalb der jeweiligen Population basierend auf der breiten Definition.</p> <p>c: Gesamte Bevölkerung ≥ 18 Jahre in Deutschland</p> <p>d: Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre. Rechnung erfolgte auf Basis des nichtgerundeten Anteils der GKV-Versicherten.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Quelle: Nutzendossier Tafamidis (D-612)[71]</p>				

Die geschätzte **Inzidenz** der ATTR-CM in den Jahren 2014-2017 in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung sowie unter erwachsenen GKV-Versicherten auf Basis der oben beschriebenen breiten Definition der Diagnose ist in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

- Im Jahr **2014** wurde eine Inzidenz von **0,55 pro 100.000 Erwachsene** und daher in Deutschland insgesamt 372 Fälle (95 %-KI: 212; 603) bzw. 322 Fälle in der GKV (95 %-KI: 184; 522) berechnet.

- Im Jahr **2015** wurde eine Inzidenz von **0,64 pro 100.000 Erwachsene** und daher in Deutschland insgesamt 442 Fälle (95 %-KI: 266; 691) bzw. 381 Fälle in der GKV (95 %-KI: 229; 594) berechnet.
- Im Jahr **2016** wurde eine Inzidenz von **0,41 pro 100.000 Erwachsene** und daher in Deutschland insgesamt 282 Fälle (95 %-KI: 146; 493) bzw. 244 Fälle in der GKV (95 %-KI: 126; 427) berechnet.
- Im Jahr **2017** wurde eine Inzidenz von 0,47 pro 100.000 Erwachsene und daher in Deutschland insgesamt 328 Fälle (95 %-KI: 180; 551) bzw. 287 Fälle in der GKV (95 %-KI: 157; 481) berechnet.

Tabelle 3-6: Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017

Jahr	2014	2015	2016	2017
<b>InGef-Forschungsdatenbank</b>				
N <sup>a</sup>	2.931.694	2.957.735	2.934.747	2.951.845
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	23 [15; 35]	44 [32; 59]	42 [30; 57]	46 [34; 61]
Fälle/100.000	0,78	1,49	1,43	1,56
<b>Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>c</sup>	68.085.517	68.850.007	69.051.391	69.254.205
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	534 [339; 801]	1.024 [744; 1.375]	988 [712; 1.336]	1.079 [790; 1.440]
<b>GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>d</sup>	58.939.361	59.258.688	59.749.343	60.418.165
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	462 [293; 694]	882 [641; 1.183]	855 [616; 1.156]	942 [689; 1.256]
a: Gesamtzahl der in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank b: Fallzahl für die Prävalenz innerhalb der jeweiligen Population basierend auf der breiten Definition. c: Gesamte Bevölkerung ≥ 18 Jahre in Deutschland d: Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre. Rechnung erfolgte auf Basis des nichtgerundeten Anteils der GKV-Versicherten. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall Quelle: Nutzendossier Tafamidis (D-612)[71]				

Die geschätzte **Prävalenz** der ATTR-CM in den Jahren 2014-2017 in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung sowie unter erwachsenen GKV-Versicherten auf Basis der oben beschriebenen breiten Definition der Diagnose ist in Tabelle 3-5 zusammengefasst:

- Im Jahr **2014** wurde eine Prävalenz von **0,78 pro 100.000 Erwachsene** und daher in Deutschland insgesamt 534 Fälle (95 %-KI: 339; 801) bzw. 462 Fälle in der GKV (95 %-KI: 293; 694) berechnet.
- Im Jahr **2015** wurde eine Prävalenz von **1,49 pro 100.000 Erwachsene** und daher in Deutschland insgesamt 1.024 Fälle (95 %-KI: 744; 1.375) bzw. 882 Fälle in der GKV (95 %-KI: 641; 1.183) berechnet.
- Im Jahr **2016** wurde eine Prävalenz von **1,43 pro 100.000 Erwachsene** und daher in Deutschland insgesamt 988 Fälle (95 %-KI: 712; 1.336) bzw. 855 Fälle in der GKV (95 %-KI: 616; 1.156) berechnet.
- Im Jahr **2017** wurde eine Prävalenz von **1,56 pro 100.000 Erwachsene** und daher in Deutschland insgesamt 1.079 Fälle (95 %-KI: 790; 1.440) bzw. 462 Fälle in der GKV (95 %-KI: 942; 1.256) berechnet.

Um die Unsicherheit bei der Herleitung der Prävalenz der ATTR-CM zu adressieren und die tatsächliche Zahl prävalenter Patienten besser und auch über den Beobachtungszeitraum hinaus abschätzen zu können, wurde im Nutzendossier zu Tafamidis, anhand eines Multistate-Modells die zeitliche Entwicklung der Patientenzahlen ausgehend von der Prävalenz aus der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ simuliert. Im Gegensatz zu den beobachteten Werten aus der Studie, in der jedes Studienjahr bezüglich Inzidenz und Prävalenz neu betrachtet wurde, wurden im Rahmen der Simulation die inzidenten Patienten für jede Jahreskohorte über die gesamte simulierte Zeit als prävalente Fälle nachverfolgt.

Im dem im Nutzendossier zu Tafamidis beschriebenen und dort für die Simulation eingesetzten Multistate-Modell wurden die beiden Zustände „krank“ und „tot“ festgelegt. Als Basis für die Simulation wurden Patientenzahlen der breiten Definition der ATTR-CM-Diagnose aus der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ herangezogen. Zur Erfassung der Prävalenz der Vorjahre wurde die über die Fallzahlen aus der Studie ermittelte Prävalenz in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung des Jahres 2014 als Ausgangsprävalenz zum Zeitpunkt 0 der Simulationsstudie verwendet und für die Simulation als prävalente Fälle im Simulationsjahr 1 (2014) herangezogen und dann über die weiteren Jahre nachverfolgt. Außerdem wurden die in der Studie für die deutsche, erwachsene Bevölkerung ermittelten Inzidenzen herangezogen, um die Jahreskohorten für die weiteren Simulationsjahre zu bestimmen. Für die Simulationsjahre 2-4 wurden hierbei die Inzidenzen der Jahre 2015-2017 verwendet. Ab dem 5. simulierten Jahr wurde eine konstante jährliche Inzidenz von 351 Fällen angenommen, die sich als Mittelwert aus der hergeleiteten Inzidenz der Jahre 2015-2017 ergab. Auf Basis dieser Daten wurde anhand des Modells die Prävalenz über eine Zeit von insgesamt 50 Jahren simuliert.

In der Simulation der zeitlichen Entwicklung der Patientenzahlen mittels Multistate-Modell ergab sich die Prävalenz der einzelnen Jahre zum einen aus der Inzidenz im jeweiligen Jahr, zum anderen aus den bereits prävalenten Patienten unter Berücksichtigung der Sterblichkeit aus den vorangegangenen Jahren. Hierzu wurde für jeden einzelnen Patienten die Überlebenszeit basierend auf der angenommenen Sterbewahrscheinlichkeit simuliert. Für die

Sterbewahrscheinlichkeit wurde die Hazard-Rate von 0,20 des Placebo-Arms aus der Studie ATTR-ACT herangezogen.

Auf Basis dieses Modells ermittelt der pharmazeutische Unternehmer im Nutzendossier zu Tafamidis eine Prävalenz der ATTR-CM im Jahr 2020 von ca. 1.920 Patienten.

Im Nutzendossier zu Tafamidis wurde zudem die Simulation der Prävalenz analog weitergeführt, um die Entwicklung der Prävalenz für die nächsten 5 Jahre (ausgehend vom Nutzenbewertungsverfahren zu Tafamidis aus dem Jahr 2020 entsprechend für die Jahre 2021 - 2026) zu ermitteln. Ausgehend von der Annahme, dass ab Zulassung von Tafamidis ein Großteil der Patienten Tafamidis erhalten würden und sich dadurch die Sterbewahrscheinlichkeit ändert, wurde ab der Markteinführung von Tafamidis im Jahr 2020 eine reduzierte Sterblichkeit in Form einer jährlichen Hazard Rate von 0,13 (aus dem Tafamidis-Arm der Studie ATTR-ACT) angenommen.

Dadurch wurden für die Jahre 2021 bis 2026 die in Tabelle 3-7 angegebenen Werte für die Prävalenz simuliert.

Tabelle 3-7: Simulation für die Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen (GKV-versicherten) Bevölkerung für die Jahre 2021 bis 2026

<b>Jahr</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Bevölkerung <sup>a</sup>	2.031 [2.002- 2.060]	2.128 [2.090- 2.166]	2.214 [2.170- 2.258]	2.288 [2.239- 2.338]	2.354 [2.302- 2.405]	2.411 [2.354- 2.467]
GKV- Versicherte <sup>b</sup>	1.784 [1.759- 1.809]	1.869 [1.836- 1.903]	1.945 [1.906- 1.983]	2.010 [1.967- 2.054]	2.068 [2.022- 2.113]	2.118 [2.068- 2.167]

a: Gesamte Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre in Deutschland. Darstellung des KI in Klammern (Schätzer [KI]).  
b: Entsprechend des Anteils der GKV-Versicherten  $\geq 18$  Jahre im Jahr 2019. Rechnung erfolgte auf Basis des nichtgerundeten Anteils der GKV-Versicherten. Darstellung des KI in Klammern (Schätzer [KI]).  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall  
Quelle: Nutzendossier Tafamidis (D-612)[71]

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Simulation der Prävalenz der ATTR-CM, wie sie im Nutzendossier zu Tafamidis dargestellt wurde, trotz Limitationen der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ und der weiterführenden Simulation der Prävalenz die aktuell bestverfügbaren Daten und somit die beste Annäherung für die Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland darstellen. Daher werden diese Berechnungen für die Angabe der Prävalenz in dem vorliegenden Nutzendossier herangezogen. Für das **Jahr 2025** ergibt sich somit eine **Prävalenz von 2.068** Erwachsenen (95 %-KI: 2.022-2.113) in Deutschland in der GKV.

Um die Plausibilität dieses Wertes für die Prävalenz der Erkrankung zu bestätigen, steht als zusätzliche Quelle die Veröffentlichung von Attal *et al.* [75] zur Verfügung, in welcher

Versorgungsdaten zur Verordnung von Tafamidis berichtet werden. Die Angaben aus der Veröffentlichung basieren auf einer nicht-interventionellen, retrospektiven, beobachtenden Kohortenstudie bei Erwachsenen in Deutschland auf Basis der Apothekenabrechnungsdatenbank von IQVIA (IQVIA™ LRx, Longitudinal Prescription Data). Die in die Analyse einbezogenen Patienten waren gesetzlich versichert und erhielten zwischen dem 1. März 2020 und dem 31. August 2022 mindestens eine Verschreibung von Tafamidis 61 mg. In dieser Veröffentlichung wurde berichtet, dass im Studienzeitraum 1.565 Erwachsene mindestens eine Verschreibung von Tafamidis 61 mg erhielten.

Prinzipiell kann aus Versorgungsdaten allein nicht direkt die Prävalenz der ATTR-CM berechnet werden kann, da nicht davon auszugehen ist, dass alle Patienten mit ATTR-CM mit Tafamidis behandelt werden. Nichtsdestotrotz können diese Daten als Bekräftigung dafür dienen, dass die Herleitung der Prävalenz aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tafamidis in der richtigen Größenordnung liegt und plausibel ist. Dies beruht auf der Tatsache, dass Tafamidis 61 mg aktuell nur für die ATTR-CM zugelassen ist und vor Zulassung von Acoramidis auch kein anderes Medikament außer Tafamidis für die Behandlung der ATTR-CM zugelassen war – es ist also davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten mit ATTR-CM im Zeitraum zwischen 2020 und 2022 Tafamidis erhielten. Dies bekräftigt daher, dass sich die ermittelte Prävalenz von 2.068 Erwachsenen mit ATTR-CM in Deutschland in einer plausiblen Größenordnung befindet.

#### **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

In der Literatur wird angegeben, dass die Diagnose der ATTR-CM im Durchschnitt im Alter von 74 Jahren erfolgt [17] und in den meisten Studien hierzu über 85 % der Patienten männlich sind [76].

Des Weiteren wurden auch in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ für inzidente ATTR-CM-Patienten der Jahre 2015-2017 demographische Charakteristika erhoben und im Nutzendossier zu Tafamidis berichtet [71]. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 72,0 Jahren, der Anteil an Frauen insgesamt bei 22,2 % und kann für Deutschland als beste Näherung angesehen werden.

#### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).*

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Acoramidis (BEYONTTRA®)	2.354 [2.302-2.405]	2.068 [2.022-2.113]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Acoramidis ergibt sich aus den bereits vorliegenden Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet (Tafamidis D-510 und D-612) und den dazugehörigen Verfahren [71-74].

Im Dossier der frühen Nutzenbewertung von Tafamidis [71 (Modul 3, S. 25-42), 72 (Modul 3, S. 24-36)] wurde, wie im Abschnitt 3.2.3 genauer beschrieben, die Prävalenz und Inzidenz der Erwachsenen mit ATTR-CM sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für Tafamidis (Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) auf Basis der retrospektive Kohortenstudie „ATTR-CM in Deutschland“ sowie einer Simulation mit Hilfe eines Multistate-Modells ermittelt. Die hierbei ermittelte Größe der Zielpopulation legte der G-BA auch dem Beschluss zur Nutzenbewertung zugrunde [73, 74].

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Acoramidis wird daher der Festlegung des G-BA bezüglich der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gefolgt. In den Beschlüssen zu Tafamidis sind jedoch nur die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020 festgelegt. Im Nutzendossier zu Tafamidis wird die Simulation der Prävalenz über das Jahr 2020 hinaus bis zum Jahr 2026 fortgeführt [71]. Für diese Nutzenbewertung wird der dort berichtete Wert für die prognostizierte Prävalenz der ATTR-CM im Jahr 2025 herangezogen

(Tabelle 3-8). Da es sich hierbei um die Prävalenz der Erwachsenen mit ATTR-CM handelt, sind keine weiteren Schritte nötig, um die Zielpopulation für Acoramidis zu ermitteln.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Im Nutzendossier zu Tafamidis wurde die Zielpopulation für das Jahr 2020 hergeleitet und die Simulation der Prävalenz (welche der Zielpopulation für Acoramidis entspricht) über das Jahr 2020 hinaus bis zum Jahr 2026 fortgeführt. Die Simulation wurde jedoch nur in Modul 5 abgelegt und ist somit nicht direkt reproduzierbar, sodass keine analoge Simulation bis zum Jahr 2030 möglich ist.

Insgesamt ist fraglich, ob der im Zeitraum der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ beobachtete Anstieg der Prävalenz, auf dem auch die Simulation für die Jahre nach 2017 beruht, heute weiterhin zu erwarten wäre. Diese Daten wurden in einer Zeit erhoben, in der das Bewusstsein für die Erkrankung stark anstieg und in der neue Diagnosemethoden etabliert und weiterentwickelt wurden, was vermutlich ein Grund für den beobachteten Anstieg der Prävalenz darstellt. Spätestens mit Zulassung von Tafamidis im Jahr 2020 ist jedoch davon auszugehen, dass mögliche Rückstände in der Diagnose aufgeholt werden und sich auch die angenommene Sterblichkeit der neuen Behandlungssituation angepasst hat. Es ist daher wahrscheinlich, dass der Trend, welcher in den Jahren 2014 – 2017 zu beobachten war und auf dem auch die Simulation weiterer Daten über das Jahr 2017 hinaus beruht, in der Realität wesentlich schwächer war. Hierfür sind allerdings keine Daten verfügbar.

Somit stellen die im Nutzendossier für Tafamidis angegebene Werte aus der Simulation für die Jahre 2021 bis 2026 ebenfalls die bestverfügbaren Daten für die Entwicklung der Prävalenz bis zum Jahr 2030 dar. Eine Fortführung der Simulation bis zum Jahr 2030 ist jedoch im vorliegenden Dossier nicht möglich, da keine geeigneten Daten vorliegen. Daher wurde unter Annahme einer gleichbleibenden Sterberate und Inzidenz auf Basis der angegebenen simulierten Prävalenzen der Jahre 2021 bis 2026 die Entwicklung linear fortgeführt.

Um die Entwicklung der Prävalenz für die nächsten 5 Jahre zu prognostizieren, wurde aus den Prävalenzen der Jahre 2021 bis 2026 eine jährliche Steigerungsrate berechnet. Es ergibt sich hieraus eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 66,8 erwachsenen GKV-Versicherten pro Jahr. Mit diesem Wert wurde die Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre ausgehend von dem im Nutzendossier von Tafamidis angegebenen Wert für 2026 geschätzt. Die sich daraus ergebende Prognose für die Jahre 2026 bis 2030 ist in Tabelle 3-9 dargestellt: Die Prognose für das Jahr 2026 beruht hierbei auf dem im Nutzendossier für Tafamidis berichteten Wert für 2026 und die Prognose der Jahre 2027 – 2030 aus der Fortführung der jährlichen Steigerungsrate.

Tabelle 3-9: Prognose der Änderungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030
GKV-Versicherte	2.118	2.185	2.252	2.318	2.385
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Acoramidis (BEYONTTRA®)	Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Zusatznutzen gegenüber Tafamidis aus methodischen Gründen nicht belegt	2.068 [2.022-2.113]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4 beschrieben liegt keine geeignete vergleichende Evidenz gegenüber der von G-BA definierten zVT Tafamidis vor. BSC war hingegen 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.

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.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Herleitung der Prävalenz der Erkrankung und der Größe der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben und basiert auf den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis und deren Beschlüssen.

Für die Ermittlung von weiteren Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der ATTR-CM wurde am 09.08.2024 eine orientierende Literaturrecherche auf PubMed mit folgender Suchstrategie durchgeführt. Die Suche wurde auf Ergebnisse der letzten 5 Jahre beschränkt:

(Epidemiology[Title/Abstract]) OR (Epidemiologie[Title/Abstract]) OR (rate\*[Title/Abstract]) OR (occur\*[Title/Abstract]) OR (Inzidenz[Title/Abstract]) OR (Prävalenz[Title/Abstract]) OR (prevalen\*[Title/Abstract]) OR (inciden\*[Title/Abstract])

AND

(amyloid\* AND transthyretin) OR ATTR

AND

("Cardiomyopathies"[Mesh]) OR ("Heart Failure"[Mesh]) OR cardiomyo\* OR cardiac OR cardial

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR (2020): Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Front Mol Neurosci*; 13:592644.
2. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S (2020): Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int*; 117(10):159-66.
3. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. (2021): Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*; 110(4):479-506.
4. Ruberg FL, Berk JL (2012): Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*; 126(10):1286-300.
5. González-Duarte A, Ulloa-Aguirre A (2021): A Brief Journey through Protein Misfolding in Transthyretin Amyloidosis (ATTR Amyloidosis). *International Journal of Molecular Sciences*; 22:13158.
6. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner SL, Coelho T, et al. (2021): Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *Journal of Neurochemistry*; 156(6):802-18.
7. Si J-B, Kim B, Kim JH (2021): Transthyretin Misfolding, A Fatal Structural Pathogenesis Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*; 22(9):4429.
8. Liz MA, Coelho T, Bellotti V, Fernandez-Arias MI, Mallaina P, Obici L (2020): A Narrative Review of the Role of Transthyretin in Health and Disease. *Neurol Ther*; 9(2):395-402.
9. Hammarstrom P, Jiang X, Hurshman AR, Powers ET, Kelly JW (2002): Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 99 16427-32.

10. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N (2013): Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry*; 52(11):1913-26.
11. Liu K, Cho HS, Lashuel HA, Kelly JW, Wemmer DE (2000): A glimpse of a possible amyloidogenic intermediate of transthyretin. *Nat Struct Biol*; 7(9):754-7.
12. Jain A, Zahra F (2024): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
13. Adam RD, Coriu D, Jercan A, Bădeliță S, Popescu BA, Damy T, et al. (2021): Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail*; 8(4):2380-96.
14. Buxbaum JN, Ruberg FL (2017): Transthyretin V122I (pV142I)\* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genet Med*; 19(7):733-42.
15. Zaros C, Genin E, Hellman U, Saporta M, Languille L, Wadington-Cruz M, et al. (2008): On the Origin of the Transthyretin Val30Met Familial Amyloid Polyneuropathy. *Annals of human genetics*; 72:478-84.
16. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. (2012): Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*; 33(9):1120-7.
17. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS (2019): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*; 73(22):2872-91.
18. Patel KS, Hawkins PN (2015): Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*; 278(2):126-44.
19. Porcari A, Razvi Y, Masi A, Patel R, Ioannou A, Rauf MU, et al. (2023): Prevalence, characteristics and outcomes of older patients with hereditary versus wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*; 25(4):515-24.
20. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. (2013): AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 110(24):9992-7.
21. Hornstrup LS, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A (2013): Genetic Stabilization of Transthyretin, Cerebrovascular Disease, and Life Expectancy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 33(6):1441-7.
22. Donnelly JP, Hanna M (2017): Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*; 84(12 Suppl 3):12-26.
23. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C (2017): Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*; 135(14):1357-77.
24. Pavo N, Prausmüller S (2021): Akute Herzinsuffizienz: Appell des Herzens für bewährte Therapien der chronischen Herzinsuffizienz. [Zugriff: 06.11.2024]. URL: <https://www.universimed.com/de/article/kardiologie-gefaessmedizin/akute-herzinsuffizienz-appell-herzens-therapien-herzinsuffizienz-68416>.
25. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J (2020): Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail*; 13(6):e007132.
26. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. (2014): Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail*; 1(2):110-45.

27. Gheorghiadu M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS (2005): Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*; 96(6a):11g-7g.
28. Lauppe R, Liseth Hansen J, Fornwall A, Johansson K, Rozenbaum MH, Strand AM, et al. (2022): Prevalence, characteristics, and mortality of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Nordic countries. *ESC Heart Fail*; 9(4):2528-37.
29. Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, Koutsis G, Toskas P, Lazaros G, et al. (2022): Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*; 24(9):1677-96.
30. Ioannou A, Fumagalli C, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Martinez-Naharro A, et al. (2024): Prognostic Value of a 6-Minute Walk Test in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*; 84(1):43-58.
31. Nativi-Nicolau J, Yilmaz A, Dasgupta N, Macey R, Cochrane J, Peatman J, et al. (2024): Six-minute walk test as clinical end point in cardiomyopathy clinical trials, including ATTR-CM: a systematic literature review. *J Comp Eff Res*; 13(7):e230158.
32. Eldhagen P, Lehtonen J, Gude E, Gustafsson F, Bagger-Bahnsen A, Vakevainen M, et al. (2023): Health-related quality of life among transthyretin amyloid cardiomyopathy patients. *ESC Heart Fail*; 10(3):1871-82.
33. Grogan M, Dispenzieri A, Carlsson M, Schumacher J, Stewart M (2017): Description of the Health-Related Quality of Life of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Subjects From the Transthyretinamyloidosis Outcomes Survey. *Journal of Cardiac Failure*; 23:S102.
34. Pfister R, Hagenacker T, Heemann U, Hegenbart U, Heidecker B, Kruck S, et al. (2024): Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose. *Die Kardiologie*; 18(1):36-43.
35. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. (2020): Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*; 142(1):e7-e22.
36. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P (2017): Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*; 70(11):991-1004.
37. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. (2019): Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*; 140(1):16-26.
38. Oerlemans M, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N (2019): Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*; 27(11):525-36.
39. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. (2019): Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*; 7(8):709-16.
40. Hafeez AS, Bavry AA (2020): Diagnosis of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Cardiol Ther*; 9(1):85-95.
41. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. (2018): Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*; 72(17):2040-50.
42. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. (2020): Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*; 21(1):198.

43. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS (2022): Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev*; 27(3):785-93.
44. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. (2019): Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Heart Failure*; 12(9):e006075.
45. Maurer MS, Ruberg FL (2018): Early Diagnosis of Cardiac Amyloidosis by Carpal Tunnel Surgery: Is it All in the Wrist?\*. *Journal of the American College of Cardiology*; 72(17):2051-3.
46. Siddiqi OK, Ruberg FL (2018): Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*; 28(1):10-21.
47. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. (2009): Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*; 120(13):1203-12.
48. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP (1982): Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*; 49(1):9-13.
49. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS (2014): Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*; 114(7):1089-93.
50. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. (2019): ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*; 26(6):2065-123.
51. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. (2017): Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*; 10(3):e005588.
52. Zhao L, Tian Z, Fang Q (2016): Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*; 16:129.
53. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermarck P, Lindqvist P, Sundström T (2016): (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci*; 121(1):17-24.
54. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. (2016): Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*; 133(24):2404-12.
55. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, et al. (2016): Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol*; 1(8):880-9.
56. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS (2013): (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*; 6(2):195-201.
57. Kittleson Michelle M, Ruberg Frederick L, Ambardekar Amrut V, Brannagan Thomas H, Cheng Richard K, Clarke John O, et al. (2023): 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With

- Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*; 81(11):1076-126.
58. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) e. V. (2023): ESC Pocket Guidelines: Kardiomyopathien - Leitlinien für das Management von Kardiomyopathien. [Zugriff: 11.09.2024]. URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/33\\_2023\\_pocket\\_leitlinien\\_kardiomyopathien.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/33_2023_pocket_leitlinien_kardiomyopathien.pdf).
59. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. (2022): 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*; 145(18):e895-e1032.
60. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. (2018): A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*; 39(30):2799-806.
61. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, Berk JL, Ruberg FL, Prokavova T, et al. (2018): Use of Serum Transthyretin as a Prognostic Indicator and Predictor of Outcome in Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin. *Circ Heart Fail*; 11(2):e004000.
62. Ji A, Wong P, Judge DP, Graef IA, Fox J, Sinha U (2023): Acoramidis produces near-complete TTR stabilization in blood samples from patients with variant transthyretin amyloidosis that is greater than that achieved with tafamidis. *European Heart Journal*; 44(Supplement\_2):ehad655.989.
63. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz. [Zugriff: 13.09.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l\\_S3\\_Chronische\\_Herzinsuffizienz\\_2023-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf).
64. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. (2021): Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*; 42(16):1554-68.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-404: Acoramidis zur Behandlung der Wildtyp oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie.
66. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment Report Vyndaqel - Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. [Zugriff: 05.12.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf).
67. Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, et al. (2023): Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Curr Probl Cardiol*; 48(6):101667.
68. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*; 128(10):1554-75.
69. Kim JH, Oroz J, Zweckstetter M (2016): Structure of Monomeric Transthyretin Carrying the Clinically Important T119M Mutation. *Angew Chem Int Ed Engl*; 55(52):16168-71.
70. Ney S, Ihle P, Ruhnke T, Günster C, Michels G, Seuthe K, et al. (2023): Epidemiology of cardiac amyloidosis in Germany: a retrospective analysis from 2009 to 2018. *Clinical Research in Cardiology*; 112(3):401-8.

71. PFIZER PHARMA GmbH (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) - Modul 3. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19\\_Modul3B\\_Tafamidis.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19_Modul3B_Tafamidis.pdf).
72. PFIZER PHARMA GmbH (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) - Modul 3. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3571/2020-02-21\\_Modul3A\\_Tafamidis.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3571/2020-02-21_Modul3A_Tafamidis.pdf).
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-510\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_TrG.pdf).
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-612\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf).
75. Attal S, Kemner J, Alvir J, Barth S, Schuessler S (2024): Tafamidis 61 mg Patient Characteristics and Persistency? A Retrospective Analysis of German Statutory Health Insurance Data (IQVIA™ LRx). *Cardiol Ther*; 13(2):369-78.
76. Patel RK, Ioannou A, Razvi Y, Chacko L, Venneri L, Bandera F, et al. (2022): Sex differences among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy - from diagnosis to prognosis. *Eur J Heart Fail*; 24(12):2355-63.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Acoramidis (Beyontra®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Tafamidis (Vyndaqel®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-11 stellt den Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Acoramidis und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis bei Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie dar. Die Informationen zu den Arzneimitteln wurden den entsprechenden aktuellen Fachinformationen entnommen [1, 2].

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### Acoramidis (Beyontra®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Acoramidis für Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie zweimal täglich oral als kontinuierliche Therapie [1]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Tafamidis (Vyndaqel®)*

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Tafamidis für Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, zusätzlich zur patientenindividuellen Standardtherapie, einmal täglich oral als kontinuierliche Therapie [2]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Acoramidis (Beyontra®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	365	2 x 712 mg (2 x 2 FTA à 356 mg)	519.760 mg (1.460 FTA à 356 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Tafamidis (Vyndaqel®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	365	61 mg (1 WKA à 61 mg)	22.265 mg (365 WKA à 61 mg)
FTA: Filmtabletten; WKA: Weichkapseln				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-12 notwendig sind, basieren auf den entsprechenden Angaben in der jeweiligen Fachinformation und den anhand der Therapiedauer berechneten Behandlungstagen pro Patient und Jahr in Tabelle 3-11.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Filmtabletten/Weichkapseln angegeben.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Acoramidis (Beyontra®)*

Die empfohlene Dosierung von Acoramidis beträgt 712 mg oral zweimal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 519.760 mg [1]. Dies entspricht 1.460 Filmtabletten à 356 mg Acoramidis (bzw. 400 mg Acoramidis-Hydrochlorid).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### *Tafamidis (Vyndaqel®)*

Die empfohlene Dosierung von Tafamidis beträgt 61 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 22.265 mg [2]. Dies entspricht 365 Weichkapseln à 61 mg.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Acoramidis (Beyontra®)	356 mg Filmtabletten 120 St   356 mg Acoramidis PZN: 19515936 AVP: 11.695,68 €	11.029,26 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 664,65 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Tafamidis (Vyndaqel®)	61 mg Weichkapseln 30 St   61 mg PZN: 15505183 AVP: 12.252,11 €	11.553,91 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 696,43 € <sup>b</sup> ]
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 bis 1a SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-13 genannten Arzneimittel werden aus der Lauer-Taxe basierend auf dem Stand vom 15.03.2025 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 bis 1a SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten werden nur die zum Stichtag in der Lauer-Taxe gelisteten Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sind, sowie Krankenhauspackungen und (Re)Importe werden ausgeschlossen. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung herangezogen, die zur Abbildung des minimalen bzw.

maximalen Verbrauchs nötig ist. Mit den in Tabelle 3-13 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

### Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-12 und den jeweiligen Kosten in Tabelle 3-13 werden im Folgenden die Arzneimittelkosten pro Patient und pro Jahr für Acoramidis und die zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Dieser ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Filmtabletten/Weichkapseln dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Filmtabletten, Weichkapseln) pro Packung und ist in Tabelle 3-14 dargestellt als gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Tabelle 3-14: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>b</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>c</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Acoramidis (Beyontra <sup>®</sup> )	356 mg Filmtabletten 120 St   356 mg Acoramidis PZN: 19515936 AVP: 11.695,68 €	11.029,26 €	519.760 mg Acoramidis (1.460 FTA à 356 mg = 12,17 Packungen)	134.189,33 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Tafamidis (Vyndaqel <sup>®</sup> )	61 mg Weichkapseln 30 St   61 mg PZN: 15505183 AVP: 12.252,11 €	11.553,91 €	22.265 mg (365 WKA à 61 mg = 12,17 Packungen)	140.572,57 €
a: Vgl.Tabelle 3-13; b: Vgl.Tabelle 3-12; c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. FTA: Filmtabletten; WKA: Weichkapseln				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Acoramidis (Beyontra®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Tafamidis (Vyndaqel®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	entfällt	entfällt	entfällt

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen an, wenn entsprechend der Fachinformation regelhafte Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich Kosten anzusetzen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich keine unterschiedlichen zusätzlichen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Acoramidis und die zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis [1, 2]. Die jeweiligen Positionen in Tabelle 3-15 entfallen dementsprechend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
entfällt	entfällt

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für das zu bewertende Arzneimittel Acoramidis und die zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis fallen keine unterschiedlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an. Dementsprechend entfallen die Positionen in Tabelle 3-16.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Acoramidis (Beyontra®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Tafamidis (Vyndaqel®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	entfällt	entfällt

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Acoramidis (Beyontra®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	134.189,33 €	entfällt	entfällt	134.189,33 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Tafamidis (Vyndaqel®)	Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	140.572,57 €	entfällt	entfällt	140.572,57 €

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Acoramidis ist zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie zugelassen. Vor Zulassung von Acoramidis war für die Behandlung von Patienten mit ATTR-CM nur Tafamidis zugelassen.

### Kontraindikationen und Therapieabbrüche

Es ist davon auszugehen, dass prinzipiell alle erwachsenen Patienten mit Wildtyp oder hereditärer ATTR-CM für eine Behandlung mit Acoramidis in Frage kommen. In der Fachinformation für Acoramidis sind keine Patientengruppen mit Kontraindikation für

Acoramidis benannt, Acoramidis ist lediglich bei Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einen der enthaltenen Hilfsstoffe kontraindiziert. Es liegen keine Angaben vor, die eine Schätzung der Zahl der Patienten mit Kontraindikationen ermöglichen. Grundsätzlich handelt es sich bei Acoramidis um eine kontinuierliche und sehr gut verträgliche Dauertherapie. Insgesamt wird daher von einem sehr geringen Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile von Acoramidis ausgegangen.

In der Studie ATTRIBUTE-CM wurde unter den Patienten, die die Studie beendeten, eine Abbruchrate von 7,4%, beobachtet. Zusätzlich zeigen weitere Analysen zu den unerwünschten Ereignissen (siehe Modul 4) keine relevanten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Wie viele Patienten die Therapie mit Acoramidis in der deutschen Regelversorgung aufgrund eines Verträglichkeitsproblems abbrechen werden, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht valide prognostizierbar. Es wird allerdings nicht von einer wesentlichen Reduzierung der Versorgungsanteile bedingt durch Therapieabbrüche ausgegangen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-Versicherten in der Zielpopulation für Acoramidis stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein geringerer Anteil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit Acoramidis behandelt werden.

Es ist daher anzunehmen, dass die Gesamtherapiekosten für die GKV im zu bewertenden Anwendungsgebiet insgesamt geringer ausfallen werden. Dabei lässt sich jedoch derzeit keine valide Prognose der Versorgungsanteile abgeben, daher ist auch der Einfluss auf die Therapiekosten nicht verlässlich abschätzbar.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern*

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus, Behandlungsdauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen hergeleitet worden [1, 2].

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge aller relevanten Therapien werden aus der Lauer-Taxe entnommen. Die Preisabfrage hieraus erfolgte für alle medikamentösen Therapien am 15.03.2025.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Pfizer Europe MA EEIG (2011): Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der deutschen Fachinformation von Acoramidis [1].

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 ( $\geq 65$  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.

### *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 supratherapeutischen 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

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

Tabelle 3-19: 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.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen wurden Anhang II Punkt B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Acoramidis entnommen [2]:

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Acoramidis wurde kein Annex IV des EPAR erstellt. Die folgenden Angaben wurden Annex IID (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels) der Produktinformation von Acoramidis entnommen:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im RMP des EPAR sind die folgenden, in Tabelle 3-20 geschilderten Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [3]:

Tabelle 3-20: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p>Relevante Informationen sind angegeben in der Fachinformation in Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit; Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit und in der Packungsbeilage Gebrauchsinformation: Information für Patienten Nr. 2.</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos empfehlen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p>
Nierenversagen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p>Relevante Informationen sind angegeben in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Hämodynamische Nierenparameter; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften und in der Packungsbeilage Gebrauchsinformation: Information für Patienten Nr. 2.</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos empfehlen:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
	<u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u>  Keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben sind der Fachinformation von Acoramidis, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie dem EPAR von Acoramidis entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. BridgeBio Europe B.V. (2025): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 15.02.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyontra-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyontra-epar-product-information_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2025): Assessment Report Beyontra - Risk Management Plan. [Zugriff: 15.02.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/beyontra-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/beyontra-epar-risk-management-plan_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Nicht zutreffend		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Acoramidis (Stand: 02/2025) entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.*

Aus der Fachinformation von Acoramidis ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version von Q1 2025 verwendet [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2025. [Zugriff: 15.01.2025]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2025.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf).

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle*

*Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
<b>Phase III</b>								
1	<u>AG10-301</u> A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial)	Clinicaltrials.gov: [1] NCT03860935	abgeschlossen		Ja	[2]	632	0
2	<u>AG10-304</u> Open-label extension and safety evaluation study of acoramidis	Clinicaltrials.gov: [3] NCT04988386	laufend	LPI: 05.05.2023	Nein	[4]	389	0
3	<u>ALXN2060-TAC-302</u> Open label, 2-part study of efficacy, safety, PK, and PD of acoramidis	Clinicaltrials.gov: [5] NCT04622046	/ <sup>b</sup>	/ <sup>b</sup>	Nein	Nicht verfügbar <sup>b</sup>	25 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
<b>Phase II</b>								
4	<u>AG10-201</u> A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study of the Safety Tolerability, Phar-	Clinicaltrials.gov:[6] NCT03458130	abgeschlossen		Nein	[7]	49	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	macokinetics and Pharmacodynamics of AG10 in Patients with Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy							
5	<u>AG10-202</u> An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Patients with Symptomatic Transthyretin Cardiomyopathy Who Have Completed The Phase II Study AG10-201	Clinicaltrials.gov: [8] NCT03536767	laufend	LPI: 08.08.2018	Nein	[9]	47	0
<b>Phase I</b>								
6	<u>AG10-001</u> Randomized, placebo-controlled, single and multiple ascending dose study of the safety, tolerability, PK, and PD of acoramidis	Clinicaltrials.gov: [10] NCT03294707	abgeschlossen		Nein	[11]	56	0
7	<u>AG10-003</u> Open-label, single-dose, 2-way crossover bioequivalence study of two acoramidis tablet formulations	Kein Eintrag <sup>c</sup>	abgeschlossen		Nein	[12]	24 <sup>c</sup>	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
8	<u>AG10-004</u> Randomized, open-label, 2-way crossover, single-dose study of the safety, tolerability, PK of acoramidis	Kein Eintrag <sup>c</sup>	abgeschlossen		Nein	[13]	19 <sup>c</sup>	0
9	<u>AG10-005</u> Randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of the safety, tolerability, PK and PD of suprathreshold doses of acoramidis	Kein Eintrag <sup>c</sup>	abgeschlossen		Nein	[14]	27 <sup>c</sup>	0
10	<u>AG10-007</u> Open-label ADME study of oral [14C]-acoramidis	Kein Eintrag <sup>c</sup>	abgeschlossen		Nein	[15]	6 <sup>c</sup>	0
11	<u>AG10-008</u> Open-label, 2-part, 2-period study to assess the effect of acoramidis on the PK of OAT1/OAT3 substrates adefovir and oseltamivir carboxylate	Kein Eintrag <sup>c</sup>	abgeschlossen		Nein	[16]	32 <sup>c</sup>	0
12	<u>ALXN2060-HV-101</u> Randomized, open-label, 2-period, 2-sequence, 2-way crossover food effect study of acoramidis	Clinicaltrials.gov: [17] NCT04958135	abgeschlossen		Nein	Nicht verfügbar <sup>b</sup>	18	0 <sup>b</sup>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
<b>Gesamt</b>							1216	0
<b>In Prozent (%)</b>								0%
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>b: Die Studie wurde ausschließlich in Japan durchgeführt. Die Durchführung der Studie fiel nicht in den Verantwortungsbereich von Bayer, es sind dementsprechend keine weiteren Informationen sowie auch keine SAS-Auszüge verfügbar</p> <p>c: Für diese Studie ist kein Eintrag in einem Studienregister verfügbar. Aus diesem Grund wird sie nicht zur Ermittlung des Anteils der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen mit einbezogen</p>								

Für Acoramidis wird kein relevanter Anteil Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V beansprucht.

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Eidos Therapeutics a BridgeBio company (2019): AG10-301|2018-004280-32 - Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (NCT03860935). Stand des Eintrags: 27.06.2024. [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860935>
2. Eidos Therapeutics (2025): AG10-301: Subjects Enrollment by Country and Site.
3. Eidos Therapeutics aBc (2021): AG10-304 - Open-Label Safety Study of Acoramidis (AG10) in Symptomatic ATTR Participants (NCT04988386). [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988386>
4. Eidos Therapeutics (2025): AG10-304: Subjects Enrollment by Country and Site.
5. Alexion Pharmaceuticals I (2020): ALXN2060-TAC-302 - A Phase 3 Study of ALXN2060 in Japanese Participants With Symptomatic ATTR-CM (NCT04622046). [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622046>
6. Eidos Therapeutics aBc (2018): AG10-201 - Study of AG10 in Amyloid Cardiomyopathy (NCT03458130). [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03458130>
7. Eidos Therapeutics (2025): AG10-201: Subjects Enrollment by Country and Site.
8. Eidos Therapeutics aBc (2018): AG10-202 - Open-Label Study of AG10 in Patients with Cardiomyopathy (NCT03536767). [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03536767>
9. Eidos Therapeutics (2025): AG10-202: Subjects Enrollment by Country and Site.
10. Eidos Therapeutics aBc (2017): AG10-001 - Single and Multiple Ascending Dose Study Assessing the Safety, Tolerability, PK and PD of AG10 (NCT03294707). [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03294707>
11. Eidos Therapeutics (2025): AG10-001: Subjects Enrollment by Country and Site.
12. Eidos Therapeutics (2025): AG10-003: Subjects Enrollment by Country and Site.
13. Eidos Therapeutics (2025): AG10-004: Subjects Enrollment by Country and Site.
14. Eidos Therapeutics (2025): AG10-005: Subjects Enrollment by Country and Site.
15. Eidos Therapeutics (2025): AG10-007: Subjects Enrollment by Country and Site.
16. Eidos Therapeutics (2025): AG10-008: Subjects Enrollment by Country and Site.
17. Alexion Pharmaceuticals I (2021): ALXN2060-HV-101 - Study to Assess the Effect of Food on a Single Dose of Acoramidis in Healthy Adult Participants (NCT04958135). [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958135>