

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-404 Acoramidis

Stand: Januar 2022

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

Acoramidis

zur Behandlung der Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Leber- bzw. Herztransplantation

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

Tafamidis (Beschluss vom 20.05.2021)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acoramidis	Acoramidis ist indiziert für die Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel®	Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-404 (Acoramidis)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	12
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AF	Atrial fibrillation
AL-CA	Light chain immunoglobulin cardiac amyloidosis
ARBs	Angiotensin-receptor blocker
ARNI	Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CA	Cardiac amyloidosis (or amyloid cardiomyopathy)
CCB	Calcium channel blocker
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESC	European Society of Cardiology
FAP	familial amyloid polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
hATTR Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HF	Heart failure
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mBMI	modified body mass index
MD	mean difference
MRA	Mineralcorticoid receptor antagonist
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TQOL	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTR	Transthyretin

TTR-FAP	transthyretin familial amyloid polyneuropathy
WHO	World Health Organization
wtATTR	Wildtyp Transthyretin-Amyloidose
wtTTR-CA	Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 274 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Leitlinien

McDonagh et al., 2021 [2].

European Society of Cardiology

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this ESC Guideline is to help health professionals manage people with heart failure (HF) according to the best available evidence. Fortunately, we now have a wealth of clinical trials to help us select the best management to improve the outcomes for people with HF; for many, it is now both preventable and treatable. This guideline provides practical, evidence-based recommendations.

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (Systematik unklar: „comprehensive review“; Bewertung durchgeführt)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu

Recherche/Suchzeitraum:

- “Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence...”; Update der 2016 publizierten ESC HF Leitlinie

LoE/GoR

Table 1 Classes of recommendations

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

©ESC 2021

Table 2 Levels of evidence

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

©ESC 2021

Recommendations

Recommendations for treatment of patients with HF and amyloidosis		
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.	I	B

Hintergrund:

14.6.2 Therapy of amyloidosis and heart failure

Maintenance of euvolaemia is central to management but is challenging due to the markedly reduced ventricular capacitance.⁹⁷⁷ If HF symptoms are present, a loop diuretic, possibly with an MRA, may be given, but orthostatic hypotension may cause intolerance. Beta-blockers, digitalis, ACE-I, ARBs, or ARNI may not be well tolerated because of hypotension, and their place in CA treatment is unsettled. Their withdrawal must be often considered due to hypotension and/or bradycardia.^{973,974} CCB should be avoided as they may cause severe hypotension and fatigue, or form complexes with amyloid.⁹⁶⁶

Amyloid infiltration of the atrial wall leads to atrial myopathy and electromechanical dissociation with high embolic risk. Patients with CA and history of AF should receive

anticoagulation. There is no evidence to support anticoagulation for patients in SR, yet.^{7,978} Amiodarone is the preferred antiarrhythmic agent.⁹⁷³

Therapy of AL-CA is based on treatment of the underlying haematological problem with chemotherapy or autologous stem-cell transplant.

TTR stabilization and reduction of its production are the basis of TTR-CA treatment. Liver and/or cardiac transplantation can be considered only in end-stage disease of familial TTR-CA. Tafamidis reduced all-cause mortality and CV hospitalizations in cardiac or non-cardiac biopsy-proven hereditary and wtTTR-CA, mainly in those patients with NYHA class I and II at baseline. Functional improvement occurred within 6 months, whereas the decrease in mortality took nearly 2 years to occur.^{979,980} Intravenous patisiran, a small RNA interfering molecule, or subcutaneous inotersen, antisense oligonucleotide against TTR, may be considered in those patients with combined hTTRpolyneuropathy and CA (Figure 21).^{981,982} Off-label use of diflunisal may be considered in wtTTR-CA in combination with a proton pump inhibitor.⁹⁸³

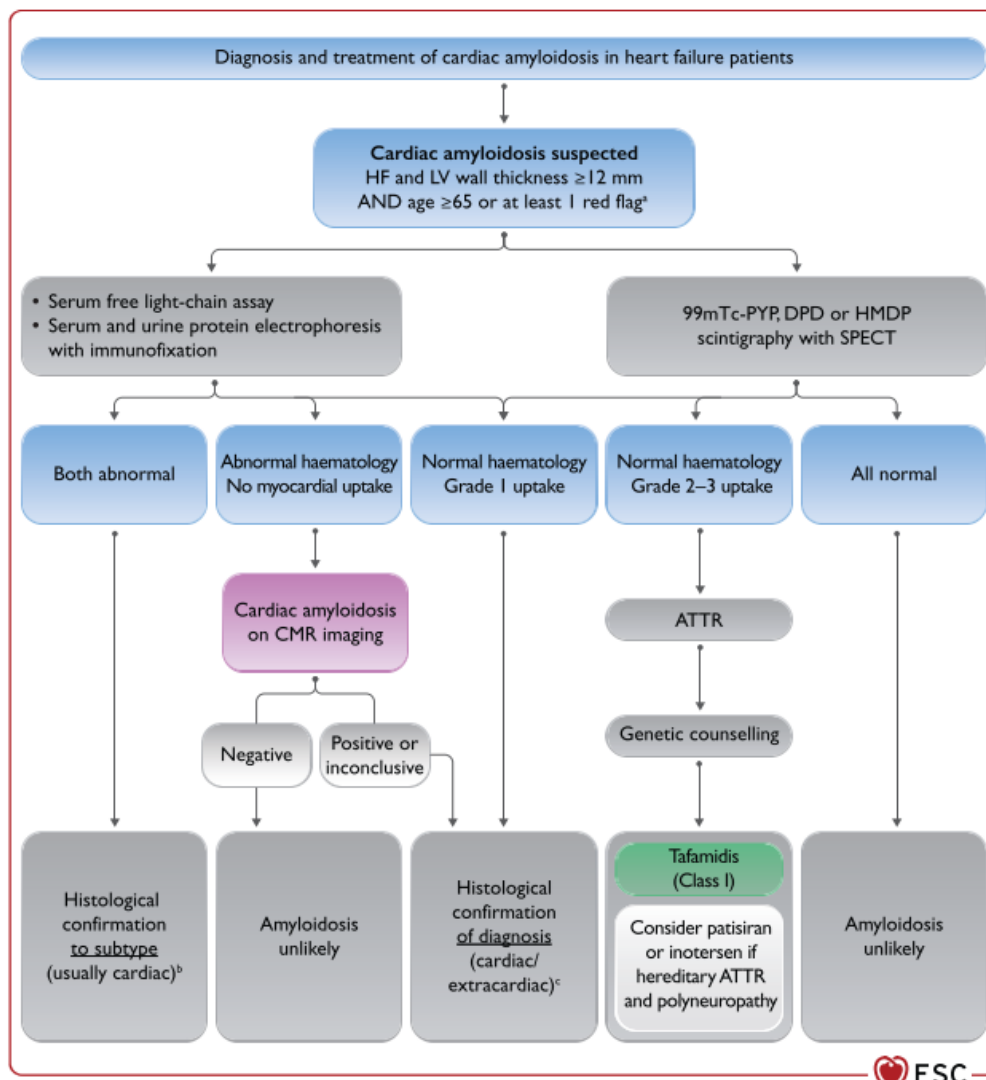


Figure 21 Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis in heart failure patients. Based on.⁹⁷³ ATTR = transthyretin amyloidosis; CMR = cardiac magnetic resonance; DPD = 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HF = heart failure; HMDP = hydroxymethylene diphosphonate; LV = left ventricular; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = technetium-labelled ^{99m}Tc-pyrophosphate. ^aRed flags are listed in Table 35. ^bGenerally requires endomyocardial biopsy for a diagnosis of the cardiac subtype. ^cRequires biopsy that may be cardiac or abdominal.

Referenzen:

7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. 2019;73:2872-2891.
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimo A, Baggiano A, Martinez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920.
977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011;4:121-128.
978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol* 2020;36:416-423.
979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, WaddingtonCruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277-285.
981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-443.
982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004769.

Condoluci A et al., 2021 [1].

Swiss Amyloidosis Network (SAN)

Management of transthyretin amyloidosis.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Classes of recommendations.

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

Table 2:

Levels of evidence.

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

Recommendations

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2021) am 29.10.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees
2	amyloidos*:ti,ab,kw
3	amyloid*:ti
4	(transthyretin* OR TTR OR ATTR OR hATTR OR hereditary OR familial OR polyneuropath* OR neuropath*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion

#	Suchfrage
	criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.10.2021

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.11.2021

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

Referenzen

1. **Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al.** Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053.
2. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauserkrankungen e.V.

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

- Es muss primär immer differenziert werden, ob a) eine hereditäre ATTR (= ATTRv) oder b) eine Wildtyp-ATTR (= ATTRwt) vorliegt, da sich die spezifischen therapeutischen Möglichkeiten in Abhängigkeit von der vorliegenden Variante unterscheiden.
- Es muss weiter differenziert werden, ob a) nur eine kardiale Manifestation, b) nur eine neurologische Manifestation (Polyneuropathie, etc.) oder c) ein „mixed phenotype“ mit kardialer und neurologischer Manifestation vorliegt.
- Eine sehr ausführliche Diskussion der therapeutischen Möglichkeiten kann dem diesbezüglichen Positionspapier der DGK (Yilmaz et al, Clin Res Cardiol 2021)¹ entnommen werden. Zudem wurde das Thema kardiale Amyloidose auch in die aktuellen ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz (McDonagh et al, Eur Heart J 2021)² aufgenommen.
- Im Vordergrund der Therapie einer ATTR-CM steht die Kontrolle und Einhaltung eines ausgeglichenen Volumen-Status, die in erster Linie durch den Einsatz von Schleifendiuretika und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten erzielt wird. Hierbei ist in der Regel eine engmaschige Überwachung mit regelmäßiger Anpassung der Diuretika erforderlich.
- Die klassische Herzinsuffizienztherapie, die auf der Gabe von β -Blockern, ACE-Hemmern bzw. ARBs, Digitalis und ARNIs (und mittlerweile auch SGLT2-Inhibitoren) basiert, ist bei ATTR-CM nicht etabliert und nur mit einer gewissen Vorsicht einzusetzen, da diese Präparate zu einer Verstärkung der hypotonen Kreislauftsituation bei Pat. mit ATTR-CM beitragen und den Zustand sogar verschlechtern können.
- Eine „spezifische“ Therapie der ATTR-CM ist einerseits mit dem TTR-Stabilisator Tafamidis und andererseits mit den neueren „gene-silencern“ (Patisiran oder Inotersen) möglich. Hierbei müssen jedoch einige besondere Aspekte beachtet werden:
 - Tafamidis 61mg ist seit 04/2020 zur Behandlung der ATTR-CM sowohl für Pat. mit ATTRv als auch solche mit ATTRwt zugelassen. Die beiden TTR-mRNA interferierenden Therapeutika - das RNA-Interferenz (RNAi)-Therapeutikum Patisiran (Onpattro)³ und das antisense-Oligonukleotid Inotersen (Tegsedi)⁴ - hingegen sind bisher nur für die Behandlung der Polyneuropathie bei ATTRv-Patienten zugelassen. Eine Behandlung der ATTR-CM bei Pat. mit

Kontaktdaten <i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i> DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauserkrankungen e.V.
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
ATTRv mit Patisiran bzw. Inotersen ist „on-label“ also nur dann möglich, wenn gleichzeitig auch eine neurologische Manifestation in Form einer Polyneuropathie vorliegt. ○ Für die Therapie mit Tafamidis 61mg konnte in der Zulassungsstudie ATTR-ACT (Maurer et al, NEJM 2018)⁵ ein gewisser Mortalitäts-Benefit gezeigt werden, wobei jedoch wesentliche funktionelle bzw. strukturelle Veränderungen am Herzen – basierend auf Echokardiographie-Untersuchungen – im Rahmen dieser Studie nicht zu erkennen waren. ○ Im Rahmen der Zulassungsstudien für Patisiran bzw. Inotersen wurden die primären neurologischen Endpunkte erreicht. Da jedoch auch Patienten mit „mixed phenotype“ eingeschlossen wurden, existieren erste Subgruppenanalysen für Patienten mit kardialer Beteiligung. So konnte für Patisiran eine signifikante Reduktion der LV-Wanddicke sowie des NT-proBNP-Spiegels in einem Subkollektiv von ATTRv-Patienten aufgezeigt werden⁶. ○ Es muss auch nochmals betont werden, dass erste Fallbeschreibungen und kleinere Studien sogar eine potenzielle „Abnahme“ der kardialen Amyloid-Last bei Pat. mit ATTRv und kardialer Beteiligung unter Therapie mit „gene-silencern“ wie dem Patisiran bzw. Inotersen nahelegen^{7, 8}, während derart beeindruckende Beobachtungen für das Tafamidis bisher nicht bekannt sind (und bei genauerer Betrachtung der Wirkmechanismen auch nicht zu erwarten sind). - Hinsichtlich der Versorgungspraxis in Deutschland kann festgehalten werden, dass mittlerweile an vielen universitären Zentren spezielle „Amyloidose-Ambulanzen“ bzw. „Amyloidose-Netzwerke“ entstanden sind, die sich in der Regel interdisziplinär der Versorgung der ATTR-Patienten widmen und als überregionale Anlaufstelle für diese Patienten (bzw. deren Hausärzte und Fachärzte) dienen. Da bei den ATTRwt-Patienten zumeist eine führende (bzw. bei einigen auch isolierte) Manifestation in Form einer Kardiomyopathie vorliegt, werden ATTRwt-Patienten häufig/zunehmend von Kardiologen identifiziert und auch weiterbetreut. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? - Für Pat. mit ATTR-CM, die eine ATTRwt aufweisen, existiert derzeit neben der klassischen Herzinsuffizienztherapie nur die „on-label“-Option zur Tafamidis-Therapie, da die o.a. „gene-silencer“ für diese Pat. nicht zugelassen sind. Bei fehlendem Ansprechen von Tafamidis (wobei die Beurteilung des Ansprechens im Einzelfall extrem schwierig bzw. fast unmöglich sein kann) gibt es die (eher theoretische) Möglichkeit einen „off-label“-Antrag für einen „gene-silencer“ zu stellen. - Für Pat. mit ATTR-CM und ATTRwt-Subtyp kommt bei genauerer Betrachtung das Tafamidis 61mg auch nur dann infrage, wenn die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ATTR-ACT erfüllt werden, da eine breite Evidenz für den Nutzen des Tafamidis für Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen,

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V.

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

bisher nicht vorliegt. Hinsichtlich einer genaueren Erläuterung dieses wichtigen Aspektes möchten wir auf unsere ausführliche Stellungnahme zum Tafamidis i.R. der G-BA-Bewertung verweisen. So sollte Tafamidis 61mg primär dann eingesetzt werden, wenn

- die Nierenfunktion noch eine GFR von >25 aufweist,
 - die klinische NYHA-Symptomatik eher im Bereich NYHA I-II liegt (wobei im Einzelfall auch im NYHA-Stadium III eine Therapie sinnvoll sein kann, aber nicht mehr im NYHA-Stadium IV),
 - die Gehstrecke des Pat. zu Beginn der Therapie mindestens ca. 100m im 6MWT (6-Minuten-Gehtest) beträgt,
 - die NT-proBNP-Konzentration im Serum ≥ 600 pg/ml beträgt ODER eine relevante kardiale Manifestation anhand moderner Bildgebungsverfahren dokumentiert wurde.
- Bei den Pat. mit ATTRv-Subtyp hängt die Entscheidung von diversen Patienten-spezifischen Merkmalen ab:
- Liegt eine führende neurologische oder kardiologische Manifestation vor? Falls die neurologische Manifestation führend ist, so kann in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der neurologischen Manifestation entweder zunächst eine Therapie mit Tafamidis eingeleitet werden (v.a. bei eher mildem Phänotyp) bzw. auch direkt eine „gene-silencer“-Therapie implementiert werden (v.a. bei ausgeprägterem Phänotyp).
 - Im Falle einer führenden neurologischen Manifestation und Entscheidung für Tafamidis muss auch noch entschieden werden, ob eine Therapie mit Tafamidis 20mg oder eher mit Tafamidis 61mg erfolgen soll. Da Tafamidis 20mg für die Behandlung der ATTR-CM nicht zugelassen ist und Tafamidis 61mg einen größeren Nutzen im Vgl. zu Tafamidis 20mg in der Behandlung der Pat. mit ATTR-CM zu haben scheint, kann die Entscheidung zugunsten von Tafamidis 61mg ausfallen, wenn die kardiale Beteiligung „deutlich“ ist.
 - Ist hingegen die kardiale Manifestation führend, so steht man vor der schwierigen Fragestellung, ob man sich für eine (für die Behandlung der ATTR-CM zugelassene und gut verträgliche) Tafamidis-Therapie entscheidet, die mutmaßlich einen insgesamt geringeren Nutzen haben wird und primär die Krankheitsprogression verlangsamt ... oder ob man gleich zu einer „gene-silencer“-Therapie greift, die zwar für die explizite Behandlung einer ATTR-CM noch nicht zugelassen ist (und häufig auch mehr Nebenwirkungen hat), aber aktuellen Ergebnissen zufolge deutlich vielversprechender ist als der TTR-Stabilisator Tafamidis.
 - Häufig fällt in dieser Konstellation die Entscheidung für eine Erstlinien-Therapie mit Tafamidis unter engmaschiger Re-Evaluation des Therapienutzens (was im Einzelfall leider sehr schwierig sein kann, siehe hierzu unsere Stellungnahme zum G-BA-Verfahren), damit bei ausbleibendem Therapieerfolg eine Umstellung auf einen „gene-silencer“ erfolgen kann.

Kontaktdaten Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGPR – Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e.V.
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
Referenzen: (1) Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). <i>Clin Res Cardiol</i> 2021 January 18. (2) McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <i>Eur Heart J</i> 2021 September 21;42(36):3599-726. (3) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>N Engl J Med</i> 2018 July 5;379(1):11-21. (4) Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>N Engl J Med</i> 2018 July 5;379(1):22-31. (5) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>N Engl J Med</i> 2018 September 13;379(11):1007-16. (6) Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. <i>Circulation</i> 2019 January 22;139(4):431-43. (7) Florian A, Bietenbeck M, Husing-Kabar A, Schilling M, Schmidt HH, Yilmaz A. Genome silencer therapy leading to 'regression' of cardiac amyloid load on cardiovascular magnetic resonance: a case report. <i>Eur Heart J Case Rep</i> 2021 November;5(11):ytab415. (8) Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L et al. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. <i>JACC Cardiovasc Imaging</i> 2021 January;14(1):189-99.