



**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: 2024-B-109 Vutrisiran

Stand: Juli 2024

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

Vutrisiran

zur Behandlung der Transthyretin-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	Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Tafamidis (Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze; Beschluss vom 20.05.2021) - Tafamidis (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 20.08.2020) (<i>Beschluss aufgehoben</i>)
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:	
Vutrisiran	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: 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). <i>[Stand FI Vyndaqel 61 mg Weichkapsel: 12/2021]</i>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-109 (Vutrisiran)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen	21
Anhang	22

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 Fachgesellschaften	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CA	Cardiac amyloidosis (or amyloid cardiomyopathy)
CCB	Calcium channel blocker
CRT	Cardiac resynchronization therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESC	European Society of Cardiology
FAP	familial amyloid polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDMT	Guideline-directed medical therapy
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
hATTR Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HF	Heart failure
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
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 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), 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.

Die Erstrecherche wurde am 06.01.2023 durchgeführt, die folgende am 06.05.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 449 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 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Sukiana M et al., 2024 [6].

Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and metaanalysis

Fragestellung

The rationale of this study is to highlight the efficacy of the drug tafamidis, which subsequently halts the disease progression and deposition of misfolded transthyretin protein in the myocardium.

Methodik

Population:

- Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM)

Intervention:

- tafamidis 80 mg

Komparator:

- placebo; placebo to tafamidis 20 mg

Endpunkte:

- Cardiovascular mortality, cardiovascular mortality due to heart failure, all-cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, ScienceDirect, Clinical trials.gov; 2 June 2022, till 10 June 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROB 2.0

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 Studies (n=876)
- Davon 2 RCT: ATTR-ACT (n=441), ATTR-ACT LTE (n =353)

Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al.: Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2022 Jan;15(1):e008193.

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.: Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018, 379:1007-16.

Charakteristika der Population/Studien:

- ATTR-ACT: Participants received Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg, or matching placebo once daily assigned in the ratio of 2:1:2
- The ATTR-LTE is a long extension study that enrolled patients after completing the ATTR-ACT trial. Patients on placebo in the ATTR-ACT trial had been assigned to tafamidis 20 mg, which we included in our study as the control group, in comparison to the continuous tafamidis group.

Qualität der Studien:

- Overall, both RCTs ATTR-ACT and ATTR-ACT LTE were considered low risk for any publication bias for randomization quality, procedure, and analysis.

Studienergebnisse:

- Cardiovascular mortality (1 RCT: ATTR-ACT): nicht-signifikanter Unterschied

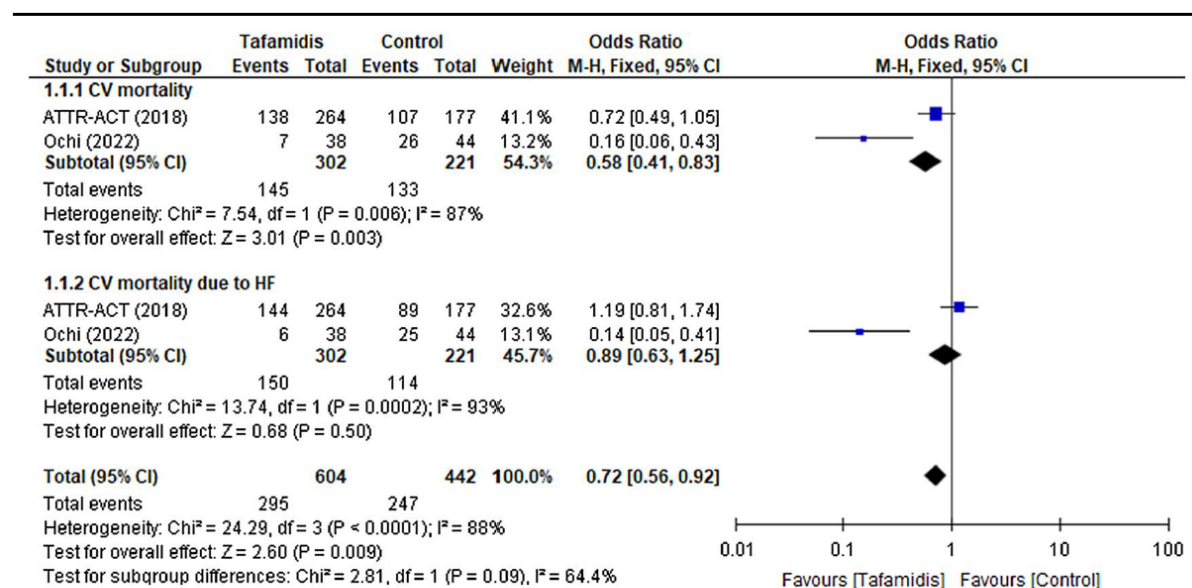


Figure 1. (1.1) Cardiovascular (CV) mortality amongst patients with ATTR-CM taking Tafamidis vs. Control intervention. (1.2) Subgroup CV mortality due to heart failure. ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy.

- All-cause mortality (2 RCTs: ATTR-ACT und ATTR-ACT LTE): A marked decrement was seen in all-cause of mortality when tafamidis was given in fixed doses of 80 and 20 mg in the ATTR-ACT trial and continuing 80 mg tafamidis in ATTR-ACT LTE trial (OR 0.52; 95% CI: [0.39–0.70], P ≤ 0.0001, I² = 0%; Fig. 2.1)

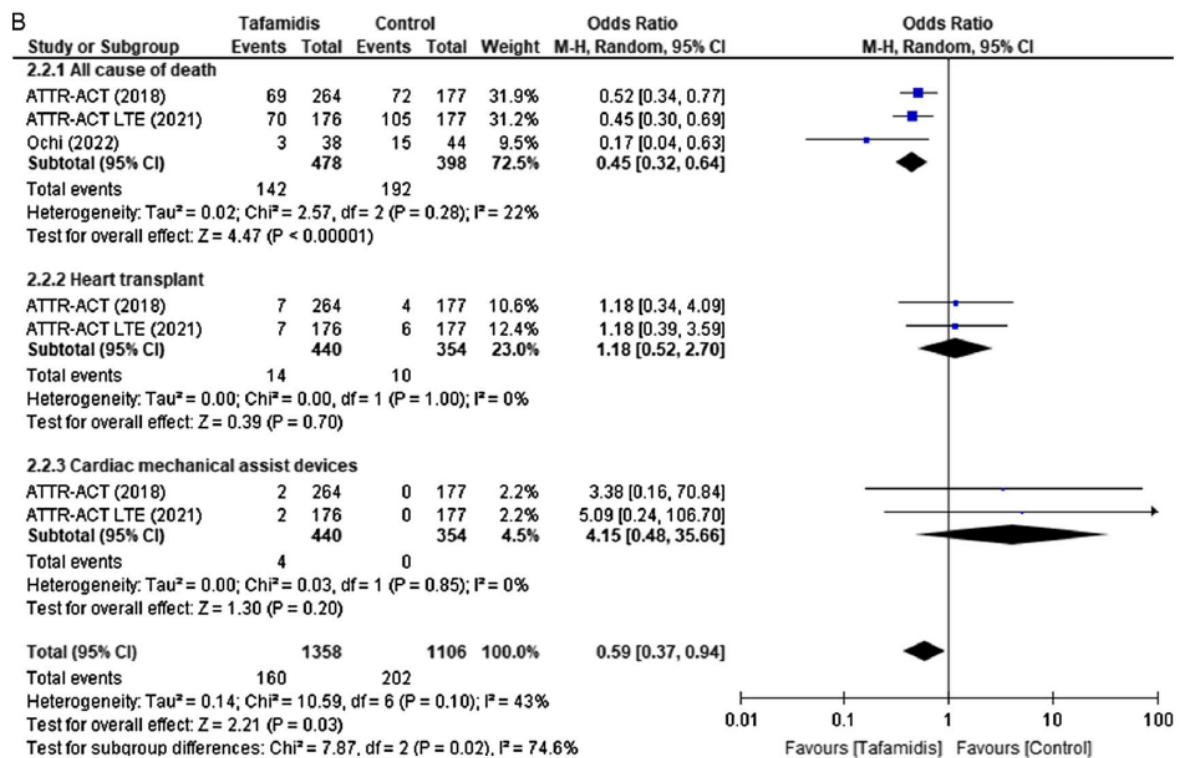


Figure 2. (2.1) All causes of mortality in patients with ATTR-CM taking Tafamidis vs. Control intervention. (2.2) Subgroup analysis of mortality. (2.2.1) All causes of death, (2.2.2) heart transplant, and (2.2.3) cardiac assist devices. ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy.

- Subgruppenanalysen ATTRwt und ATTRvt:
 - patients with ATTRwt revealed abatement in all-cause of mortality (HR 0.65; 95% CI: [0.50–0.85], $P = 0.001$, $I^2 = 0\%$; Fig. 3.1.1)
 - patients with ATTRvt also gave the same outcome (HR 0.63; 95% CI: [0.43–0.92], $P = 0.02$, $I^2 = 0\%$; Fig. 3.1.2).
 - In both the variants of ATTR, tafamidis manifested reduction in all-cause of mortality with total effect estimate (HR 0.64; 95% CI: [0.52–0.80], $P \leq 0.0001$, $I^2 = 0\%$; Fig. 3).

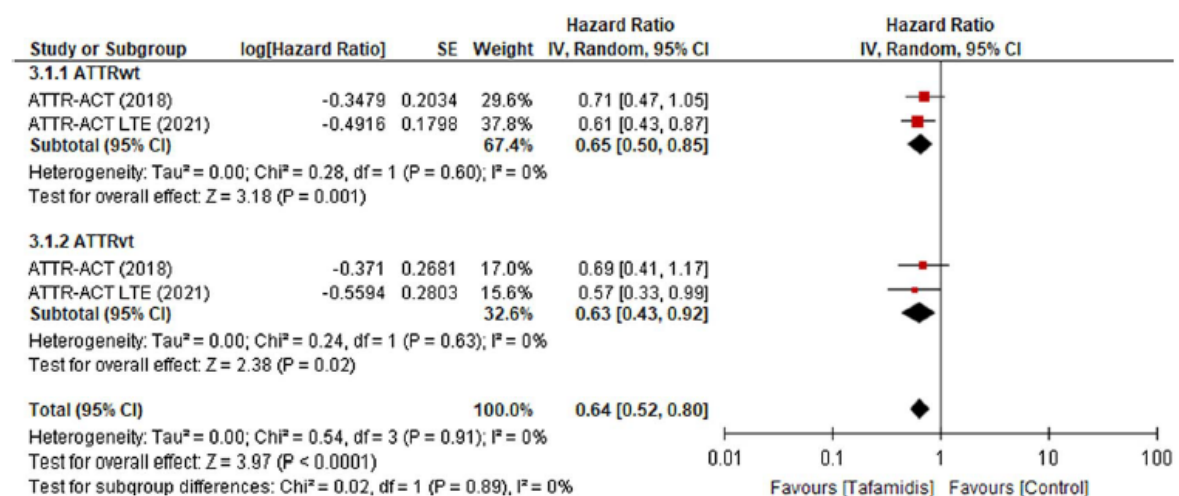


Figure 3. All causes of mortality in the two most common variants of ATTR-CM, ATTRwt, and ATTRvt. ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Patients with the two most common variants of ATTR, that is, ATTRwt and ATTRvt, evinced great reduction in all-cause of mortality when administered with tafamidis. This suggests that tafamidis is a safe and efficient drug to use in patients with ATTR-CM and can possess the potential to be a milestone in enhancing the conservative management of the patients
- Safety: the type of adverse effects seen with tafamidis is similar to the control groups. Discontinuation of the drug leading to adverse effects is less common in patients who received tafamidis than in those who were in the control group, and dose reductions are uncommon and occur more often in the control group.

Kommentare zum Review

- Es wurden nur die Ergebnisse der RCTs dargestellt.
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
 - o Singh BM et al., 2021 [5]
 - o Marques N et al., 2020 [3]

3.3 Leitlinien

Heidenreich PA et al., 2022 [2].

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

Zielsetzung/Fragestellung

The 2022 guideline is intended to provide patient-centric recommendations for clinicians to prevent, diagnose, and manage patients with heart failure.

Areas of focus include: Specific management strategies, including: Cardiac amyloidosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update of the 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 Guideline for the Management of Heart Failure

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Review und Approval dokumentiert; Peer Review im Methodendokument beschrieben
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: „new data will be reviewed on an ongoing basis by the writing committee and staff.“

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2020 to December 2020 in MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Collaboration, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other relevant databases. Additional relevant clinical trials and research studies, published through September 2021, were also considered.

LoE/GoR

- American College of Cardiology/American Heart Association Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated May 2019 siehe Anhang)

7.8.2. Treatment of Cardiac Amyloidosis

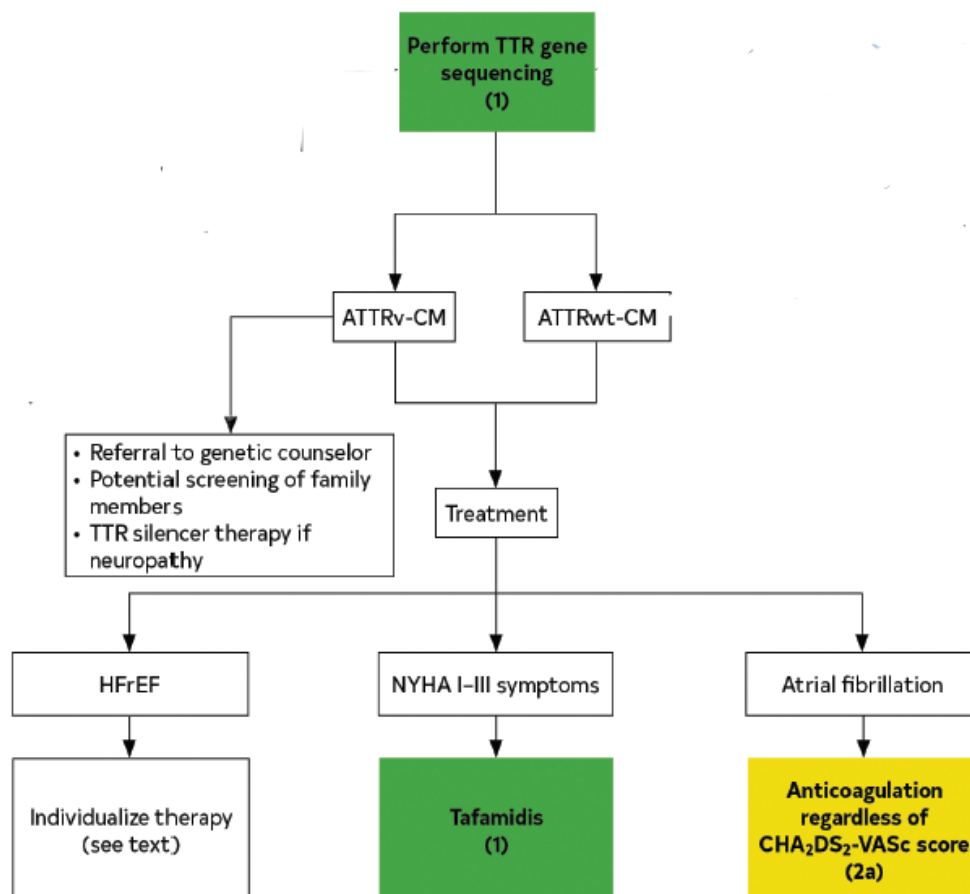


Figure: Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Algorithm. Colors correspond to COR in Table 2. AF indicates atrial fibrillation; AL-CM, amyloid cardiomyopathy; ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTRv, variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; CHA₂DS₂-VASc, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack (TIA), vascular disease, age 65 to 74 years, sex category; ECG, electrocardiogram; H/CL, heart to contralateral chest; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; IFE, immunofixation electrophoresis; MRI, magnetic resonance imaging; NYHA, New York Heart Association; PYP, pyrophosphate; Tc, technetium; and TTR, transthyretin.

Recommendations for Treatment of Cardiac Amyloidosis Referenced studies that support the recommendations are summarized in the Online Data Supplements.		
COR	LOE	Recommendations
1	B-R	1. In select patients with wild-type or variant transthyretin cardiac amyloidosis and NYHA class I to III HF symptoms, transthyretin tetramer stabilizer therapy (tafamidis) is indicated to reduce cardiovascular morbidity and mortality. ¹
Value Statement: Low Value (B-NR)		2. At 2020 list prices, tafamidis provides low economic value (>\$180 000 per QALY gained) in patients with HF with wild-type or variant transthyretin cardiac amyloidosis. ²
2a	C-LD	3. In patients with cardiac amyloidosis and AF, anticoagulation is reasonable to reduce the risk of stroke regardless of the CHA ₂ DS ₂ -VASc (congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack [TIA], vascular disease, age 65 to 74 years, sex category) score. ^{3,4}

Synopsis

For patients with ATTR-CM and EF ≤40%, GDMT may be poorly tolerated. The vasodilating effects of ARNi, ACEi, and ARB may exacerbate hypotension, especially with amyloid-associated autonomic dysfunction. Beta blockers may worsen HF symptoms as patients with ATTR-CM rely on heart rate response to maintain cardiac output. The benefit of ICDs in ATTR-CM has not been studied in randomized trials, and a case-control study showed unclear benefit.⁵ CRT has not been studied in ATTR-CM with HFrEF. Disease-modifying therapies include TTR silencers (disrupt hepatic synthesis via mRNA inhibition/degradation: inotersen and patisiran), TTR stabilizers (prevent misfolding/deposition: diflunisal and tafamidis), and TTR disruptors (target tissue clearance: doxycycline, tauroursodeoxycholic acid [TUDCA], and epigallocatechin-3-gallate [EGCG] in green tea). Light chain cardiac amyloidosis is managed by hematology/oncology specialists and beyond the scope of cardiologists, but diagnosis is often made by cardiologists when cardiac amyloid becomes manifest (Figure 13). AL amyloidosis is treatable, and patients with AL amyloidosis with cardiac involvement should promptly be referred to hematology-oncology for timely treatment. Inotersen and patisiran are associated with slower progression of amyloidosis-related polyneuropathy in ATTRv-CM.^{6,7} There are ongoing trials of the impact of inotersen and patisiran and newer generation mRNA inhibitors-degraders on cardiovascular morbidity or mortality. There is limited benefit of diflunisal,⁸ doxycycline plus TUDCA,^{9,10} and EGCG,¹¹ on surrogate endpoints such as LV mass, but the impact of these agents on cardiovascular morbidity and mortality has not been assessed. Evaluation and management of autonomic dysfunction, volume status, and arrhythmia are important.

1. Tafamidis is currently the only therapy to improve cardiovascular outcomes in ATTR-CM.¹ Tafamidis binds the thyroxine-binding site of TTR. In the ATTR-ACT (Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy) clinical trial, a randomized trial of patients with ATTRwt-CM or ATTRv-CM and NYHA class I to III symptoms, tafamidis had lower all-cause mortality (29.5% versus 42.9%) and lower cardiovascular-related hospitalization (0.48 versus 0.70 per year) after 30 months.¹ There was a higher rate of cardiovascular-related hospitalizations in patients with NYHA class III HF, potentially attributable to longer survival during a more severe period of disease. Given that tafamidis prevents but does not reverse amyloid deposition, tafamidis is expected to have greater benefit when administered early in the disease course. As the survival curves separate after 18 months, patients for whom noncardiac disease is not expected to limit survival should be selected. Benefit has not been observed in patients with class IV symptoms, severe aortic stenosis, or impaired renal function (eGFR <25 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² body surface area).

3. Intracardiac thrombosis occurs in approximately one-third of patients with cardiac amyloidosis, in some cases in the absence of diagnosed AF.^{3,4,12} and regardless of CHA₂DS₂-VASc score.¹³ The use of anticoagulation reduced the risk of intracardiac thrombi in a retrospective study.⁴ The choice of direct oral

anticoagulants (DOAC) versus warfarin has not been studied in patients with ATTR, nor has the role of left atrial appendage closure devices. The risk of anticoagulation on bleeding risk in patients with ATTR-CM and AF has not been established. However, although patients with AL amyloidosis may have acquired hemostatic abnormalities, including coagulation factor deficiencies, hyperfibrinolysis, and platelet dysfunction, TTR amyloidosis is not associated with hemostatic defects.

1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007–1016.
2. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, et al. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141:1214–1224.
3. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:589–597.
4. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119:2490–2497.
5. Kim EJ, Holmes BB, Huang S, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2020;22:1216–1223.
6. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22–31.
7. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11–21.
8. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658–2667.
9. Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24:78–79.
10. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012; 19(suppl 1):34–36.
11. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319–6325.
12. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116:2420–2426.
13. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, et al. No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5:1473–1474.

McDonagh TA et al., 2021 [4].

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	

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.

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

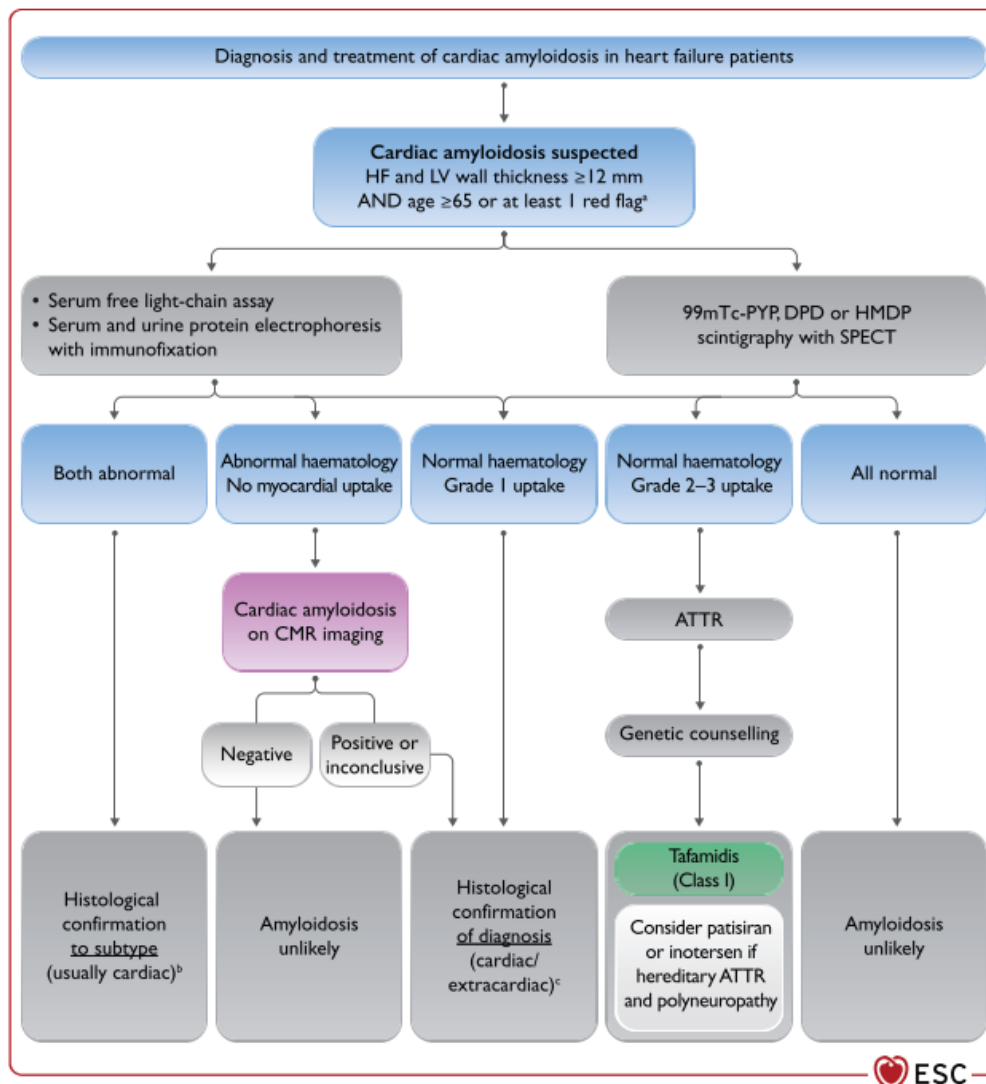


Figure 21 Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis in heart failure patients. Based on.⁹⁷³ ATTR = transthyretin amyloidosis; CMR = cardiac magnetic resonance; DPD = 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HF = heart failure; HMDP = hydroxymethylene diphosphonate; LV = left ventricular; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = technetium-labelled ^{99m}Tc-pyrophosphate. *Red 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, Aimò 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, Waddington-Cruz 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.	
Ila	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Ilb	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, Onpatro®) 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 euvoalaemia	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 05 of 12, May 2024)
am 03.05.2024**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees
2	amyloidos*:ti,ab,kw
3	amyloid*:ti
4	(transthyretin* OR hereditary OR familial OR polyneuropath* OR neuropath* OR cardiac OR cardiomyopath*):ti
5	(TTR OR ATTR OR hATTR OR ATTRwt OR ATTRw OR wtATTR OR ATTR-CM):ti
6	#3 AND #4
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 03.05.2024

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 hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti] OR cardiac[ti] OR cardiomyopath*[ti]
6	TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR ATTRwt[ti] OR ATTRw[ti] OR wtATTR[ti] OR ATTR-CM[ti]
7	#4 AND #5
8	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR

#	Suchfrage
	studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 03.05.2024

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	amyloidosis*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti] OR cardiac[ti] OR cardiomyopath*[ti]
6	TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR ATTRwt[ti] OR ATTRw[ti] OR wtATTR[ti] OR ATTR-CM[ti]
7	#4 AND #5
8	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.05.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- 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. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.** 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* 2022;145(18):e895-e1032.
 3. **Marques N, Azevedo O, Almeida AR, Bento D, Cruz I, Correia E, et al.** Specific therapy for transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic literature review and evidence-based recommendations. *J Am Heart Assoc* 2020;9(19):e016614.
 4. **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.
 5. **Singh BM, Bohara N, Gautam K, Basnet M, Kc S, Kc B, et al.** A systematic review of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Cureus* 2021;13(9):e18221.
 6. **Sukaina M, Rehman S, Waheed M, Shehryar M, Rasool R, Ahmed N, et al.** Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2024;86(1):433-438.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	
CLASS 1 (STRONG)	Benefit >>> Risk
Suggested phrases for writing recommendations: - Is recommended - Is indicated/useful/effective/beneficial - Should be performed/administered/other - Comparative-Effectiveness Phrases†: - Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B - Treatment A should be chosen over treatment B	
CLASS 2a (MODERATE)	Benefit >> Risk
Suggested phrases for writing recommendations: - Is reasonable - Can be useful/effective/beneficial - Comparative-Effectiveness Phrases†: - Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B - It is reasonable to choose treatment A over treatment B	
CLASS 2b (WEAK)	Benefit ≥ Risk
Suggested phrases for writing recommendations: - May/might be reasonable - May/might be considered - Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established	
CLASS 3: No Benefit (MODERATE) (Generally, LOE A or B use only)	Benefit = Risk
Suggested phrases for writing recommendations: - Is not recommended - Is not indicated/useful/effective/beneficial - Should not be performed/administered/other	
Class 3: Harm (STRONG)	Risk > Benefit
Suggested phrases for writing recommendations: - Potentially harmful - Causes harm - Associated with excess morbidity/mortality - Should not be performed/administered/other	

LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡	
LEVEL A	
- High-quality evidence‡ from more than 1 RCT - Meta-analyses of high-quality RCTs - One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies	
LEVEL B-R	(Randomized)
- Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs - Meta-analyses of moderate-quality RCTs	
LEVEL B-NR	(Nonrandomized)
- Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies - Meta-analyses of such studies	
LEVEL C-LD	(Limited Data)
- Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution - Meta-analyses of such studies - Physiological or mechanistic studies in human subjects	
LEVEL C-EO	(Expert Opinion)
Consensus of expert opinion based on clinical experience	

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Abbildung 1: American College of Cardiology/American Heart Association Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated May 2019)

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-109

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kardiologie (DGK)
Datum der Erstellung	23. Mai 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> - Es muss primär 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 sogenannter „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. Ergänzend wurde erst kürzlich von der DGK ein Konsensuspapier mit dem Titel „Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose“ (Pfister et al, Die Kardiologie 2023, https://doi.org/10.1007/s12181-023-00653-w) publiziert. Zudem wurde das Thema kardiale Amyloidose auch in die aktuellen ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz (McDonagh et al, Eur Heart J 2021)² mit einem separaten Abschnitt 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, ggf. Digitalis, ARNIs und mittlerweile auch SGLT2-Inhibitoren beruht, ist im Falle einer ATTR-CM nicht etabliert und immer mit einer gewissen Vorsicht einzusetzen, da einige dieser Präparate zu einer Verstärkung der „hypotonen“ Kreislagsituation bei Pat. mit ATTR-CM beitragen und den hämodynamischen Zustand sogar verschlechtern können. Hinsichtlich der SGLT2-Inhibitoren, die mittlerweile Eingang in die Leitlinien sowohl für die Behandlung der HFrEF bzw. HFmrEF als auch der HFpEF gefunden haben, kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz-

basierte Einschätzung für die ATTR-CM erfolgen, aber theoretisch sollten SGLT2-Inhibitoren eher von Nutzen für ATTR-CM-Patienten sein.

- Eine „spezifische“ Therapie der ATTR-CM ist einerseits mit dem TTR-Stabilisator Tafamidis (und möglicherweise bald auch mit dem Pendant Acoramidis) und andererseits mit sogenannten „gene-silencern“ (Patisiran bzw. Vutrisiran oder Inotersen (bzw. dem Inotersen-Nachfolger Eplontersen, jedoch bisher nur in den USA) 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 bzw. das Vutrisiran (Amvuttra) 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 ATTRv mit Patisiran bzw. Inotersen ist „on-label“ formal nur dann möglich, wenn gleichzeitig auch eine neurologische Manifestation in Form einer Polyneuropathie vorliegt. Während Patisiran (Onpattro) bzw. Inotersen (Tegsedi) nur für das Polyneuropathie-Stadium I-II zugelassen sind, ist Vutrisiran (Amvuttra) auch noch für das Polyneuropathie-Stadium III zugelassen (falls es unter laufender Therapie zu einem Progress in das Stadium III kommt).
 - 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 für die Behandlung der Polyneuropathie bei ATTRv wurden die primären neurologischen Endpunkte erreicht. Da jedoch auch Patienten mit „mixed phenotype“ eingeschlossen wurden, existieren 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.
 - Erst kürzlich publizierte Ergebnisse der Apollo-B-Studie, in der der Nutzen von Patisiran bei Patienten mit ATTR-CM (sowohl ATTRwt als auch ATTRv) untersucht wurde, zeigen einen ähnlichen Nutzen von Patisiran bei ATTR-CM wie das bereits für ATTR-CM-Patienten zugelassene Tafamidis: Signifikante Verbesserung bzw. Stabilisierung der Gehstrecke im 6-MWT sowie signifikante Verbesserung der subjektiven Lebensqualität (gemessen mittels KCCQ-OS-Fragebogen) im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach 12 Mon.-Therapie⁷.
 - Zudem zeigten 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^{8, 9}, während derart beeindruckende Beobachtungen für das Tafamidis bisher nicht bzw. kaum bekannt sind (und bei genauerer Betrachtung der Wirkmechanismen auch nicht zu erwarten sind). Für die Zukunft noch vielversprechendere Ergebnisse sind von den sogenannten Depletoren zu erwarten, die derzeit i.R. von klinischen Phase-II- (NovoNordisk) bzw. Phase-III-Studien (Alexion) untersucht werden¹⁰.
- 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. Die prinzipiellen Anforderungen für solche „Amyloidose-Netzwerke“

wurden erst kürzlich von der DGK in Form eines Konsensuspapiers mit dem Titel „Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose“ (Pfister et al, Die Kardiologie 2023, <https://doi.org/10.1007/s12181-023-00653-w>) zusammengefasst.

- 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 in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

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

- Für Pat. mit ATTR-CM und zugrundeliegender ATTRwt existiert derzeit neben der o.a. klassischen Herzinsuffizienztherapie (mit all ihren Limitationen) nur die „on-label“-Option zur Tafamidis-Therapie, da die o.a. „gene-silencer“ für diese Pat. formal (noch) 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 Möglichkeit einen „off-label“-Antrag für einen „gene-silencer“ zu stellen.
- Bei genauerer Betrachtung kommt für Pat. mit ATTR-CM und ATTRwt-Subtyp 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, 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 eGFR 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 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 (eher 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 mutmaßlich auch mehr Nebenwirkungen hat – v.a. im Falle des Inotersen), aber einigen Studien-Ergebnissen zufolge therapeutisch 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.

Referenzliste:

- (1) Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Buchel R, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B, Morbach C, Nagel E, Schulze-Bahr E, Aus dem SF, Frey N. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 2021 January 18.
- (2) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco PM, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine SA. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 September 21;42(36):3599-726.
- (3) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournay I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Plante-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH, III, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 July 5;379(1):11-21.
- (4) Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Plante-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH, III, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceicao I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwok TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 July 5;379(1):22-31.
- (5) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz 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. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 September 13;379(11):1007-16.
- (6) Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, III, 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 January 22;139(4):431-43.

- (7) Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, Hung RR, Gottlieb RL, Damy T, Gonzalez-Duarte A, Sarswat N, Sekijima Y, Tahara N, Taylor MS, Kubanek M, Donal E, Palecek T, Tsujita K, Tang WHW, Yu WC, Obici L, Simoes M, Fernandes F, Poulsen SH, Diemberger I, Perfetto F, Solomon SD, Di CM, Badri P, White MT, Chen J, Yureneva E, Sweetser MT, Jay PY, Garg PP, Vest J, Gillmore JD. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med* 2023 October 26;389(17):1553-65.
- (8) 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. *Eur Heart J Case Rep* 2021 November;5(11):ytab415.
- (9) Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, Strehina S, Lane T, Moon J, Hutt DF, Kellman P, Petrie A, Hawkins PN, Gillmore JD. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021 January;14(1):189-99.
- (10) Garcia-Pavia P, Aus dem SF, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023 July 20;389(3):239-50.