



**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-374 Vutrisiran

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

Vutrisiran

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Leber- bzw. Herztransplantation

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

Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)
Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 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:	
Vutrisiran N.N. Amvuttra®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Amvuttra® wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel®	Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.
Patisiran N07XX12 Onpattro®	Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Inotersen N07XX15 Tegsedi®	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-374 (Vutrisiran)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. November 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FAP	familial amyloid polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
hATTR Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
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
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score—Lower Limbs
OR	Odds Ratio
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-FAP	transthyretin familial amyloid polyneuropathy
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

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

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-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 29.10.2021 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 268 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Magrinelli F et al., 2020 [2].

Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy.

Fragestellung

To assess and compare the efficacy, acceptability, and tolerability of disease-modifying pharmacological agents for familial amyloid polyneuropathies (FAPs).

Methodik

Population:

- people aged 18 years or older, of either gender, with a diagnosis of FAP based on clinical or neurophysiological evidence of polyneuropathy, or both, and positive DNA testing for TTR, APOAI, GEL, or B2M gene mutations, irrespective of biopsy confirmation of amyloid deposits. We included people with FAP as the leading cause of their neuropathy

Intervention:

- any disease-modifying pharmacological intervention

Komparator:

- placebo, no intervention, or any other active comparator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- four RCTs involving 655 people with TTR-FAP

Charakteristika der Population:

- Siehe Ergebnisteil

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adams 2018	+	+	+	?	+	+	?
Benson 2018	+	+	+	?	?	+	?
Berk 2013	+	+	+	+	-	+	+
Coelho 2012	+	+	+	?	-	+	?

Studienergebnisse:

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

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

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

Fazit der Autoren

Evidence on the pharmacological treatment of FAPs from RCTs is limited to TTR-FAP. No studies directly compare disease-modifying pharmacological treatments for TTR-FAP. Results from placebo-controlled trials indicate that tafamidis, diflunisal, patisiran, and inotersen may be beneficial in TTR-FAP, but further investigations are needed. Since direct comparative studies for TTR-FAP will be hampered by sample size and costs required to demonstrate superiority of one drug over another, long-term non-randomised open-label studies monitoring their efficacy and safety are needed.

3.2 Systematische Reviews

Zhao Y et al., 2019 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients diagnosed with TTR-FAP

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six Studies

Charakteristika der Population:

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

Data are mean±SD values.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

3.3 Leitlinien

Condoluci A et al., 2021 [1].

Swiss Amyloidosis Network (SAN)

Management of transthyretin amyloidosis.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Classes of recommendations.

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

Table 2:

Levels of evidence.

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

Recommendations

Recommendation	Level
Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)	
A comprehensive initial work-up in a centre experienced in diagnosis and treatment of patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A low threshold for genetic testing in patients with suspected ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A biopsy of the organ mainly involved, the gastrointestinal tract, the accessory salivary glands or an abdominal fat aspirate for detection of amyloid should be considered in suspected systemic ATTR amyloidosis.	Ila, C
For patients with systemic ATTR amyloidosis, TTR amyloid detection and characterisation in one anatomical site is sufficient to make the diagnosis.	I, C
A positive bone scintigraphy (Perugini score grade 2 or higher) can substitute tissue biopsy for diagnosing ATTRv amyloidosis with cardiac involvement in the absence of concomitant monoclonal gammopathy, but false negative results can occur.	I, B
Genetic counselling for all patients with hereditary amyloidosis is recommended	I, C
Genetic counselling should be coordinated by amyloidosis specialists together with a certified genetic counselling centre.	I, C
Pre-symptomatic testing should be considered.	Ila, C
Cardiac and neurological staging of all patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, B
Disease-modifying treatment is recommended according to current drug approval status in Switzerland.	I, B
Liver transplantation should be considered as second-line treatment option for patients with early-onset ATTRv amyloidosis with a primarily neurological phenotype and RNAi, patisiran, Onpattro®) treatment failure or intolerance.	Ila, C
Heart transplantation should be considered as an option for younger patients with predominant and advanced cardiac involvement not responding to disease-modifying drugs, or for whom disease-modifying drugs are not available or unlikely to be effective	Ila, C
Clinical and biological follow-up in specialised centres every 3–6 months is recommended, including a comprehensive follow-up with disability and QOL questionnaires, and a standardised cardiological and neurological work-up	I, C
A standardised ophthalmological assessment is recommended every 1–2 years.	I, C
SAN recommends that the lead for patient follow-up should be cardiological for patients with predominantly cardiac manifestations, and neurological for patients with predominantly neurological manifestations.	I, C
Wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt)	
Interdisciplinary discussion of the results obtained during the screening for monoclonal gammopathy with specialists in haemato-oncology should be considered.	Ila, C
The following screening panel for monoclonal gammopathy should be considered: serum protein electrophoresis, serum immunofixation, serum free light chain measurement and urine immunofixation.	Ila, B
TTR genetic testing should be considered in all patients with cardiac ATTR amyloidosis regardless of patient age.	Ila, C
A visit to a neurologist may be considered at baseline for patients with ATTRwt amyloidosis and neuropathy.	Ilb, C
A cardiological work-up is recommended at baseline, including ECG, 24-hour ECG, blood pressure and TTE. The need for bone scintigraphy, cardiac MRI and myocardial biopsy should be discussed by an interdisciplinary team on a case-by-case basis.	I, B
Initial staging of all patients with ATTRwt amyloidosis should be considered.	Ila, B
SAN recommends treatment guided by experienced centres, using a multidisciplinary approach (cardiology, haemato-oncology, neurology, nephrology, gastroenterology).	I, C
Treatment with tafamidis 61 mg should be considered for patients with cardiac ATTRwt amyloidosis and dyspnoea NYHA class I–III	Ila, B
Case-by-case discussions should be considered prior to tafamidis initiation for patients with significant comorbidities that interfere with intermediate-term survival.	Ila, C
Case-by-case discussions should be considered for patients with complex cardiac situations (e.g., concomitant aortic stenosis, concomitant severe coronary artery disease), patients with a formal indication for implantation of an internal cardioverter defibrillator, and patients with typical angina due to microvascular disease	Ila, C
Cardiological follow-up should be considered every 3–6-months, including clinical and laboratory evaluation (NT-proBNP, troponin T, creatinine, proteinuria, albuminuria), and a comprehensive evaluation including ECG, 24-hour ECG, TTE every 612 months, ergometry, depending on disease severity and treatment.	Ila, C
Regular blood pressure and body weight home monitoring may be considered in order to adapt diuretic dose targeting 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 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 29.10.2021

- 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. **Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al.** Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(4):Cd012395. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012395.pub2>.
3. **Zhao Y, Xin Y, Song Z, He Z, Hu W.** Tafamidis, a noninvasive therapy for delaying transthyretin familial amyloid polyneuropathy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurol* 2019;15(1):108-115.

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

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-374**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

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

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) ist eine autosomal-dominant vererbte Multiorganerkrankung, die infolgedessen interdisziplinär und in der Regel an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung behandelt wird. In Deutschland leben etwa 400-500 Patienten mit ATTRv-Amyloidose. Die Versorgung betroffener Familien beinhaltet die Beratung und Überwachung potentieller Anlagenträger.

Empfehlungen zu Therapieoptionen, zu neurologischem Untersuchungsmanagement und -standards in Deutschland und Österreich wurden von einer Expertengruppe in 2020 veröffentlicht (1,2).

Zur Einteilung der Erkrankungsstadien existieren verschiedene international gebräuchliche Klassifikationen. Die Polyneuropathiestadien-abhängige Medikamentenzulassung richtet sich nach der Klassifikation von Coutinho et al. (3).

Der aktuelle Behandlungsstandard bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist eine Transthyretin-stabilisierende oder translationsmodifizierende medikamentöse Therapie mit den entsprechenden zugelassenen Medikamenten (s.u.). Eine allgemeingültige Empfehlung zur First-line Therapie liegt nicht vor. Stattdessen muss die Wahl der Initialtherapie basierend auf individuellen Nutzen- und Risikoprofilen begründet werden. Verläuft die Behandlung unter Therapie weiterhin progredient, wird empfohlen, das Behandlungskonzept umgehend zu reevaluieren.

Lebertransplantationen, welche über mehr als zwanzig Jahre die einzige verfügbare Therapieoption waren, werden aufgrund ihrer Invasivität seit der Zulassung medikamentöser Therapien nur noch in seltenen Ausnahmefällen durchgeführt.

<p>Kontaktdaten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2</p>
<p>Transthyretin-stabilisierende Therapie</p> <p>In dieser Kategorie ist in Deutschland ein Medikament zugelassen. Die Zulassung für den Wirkstoff Tafamidis, der als Stabilisator der Tetramerstruktur des Transthyretinmoleküls wirkt („TTR stabilizer“), liegt seit 2011 vor. Das „small molecule“ Tafamidis Meglumine (Vyndaqel™, Vyndamax™) bindet humanes Plasma-TTR hochselektiv und stabilisiert so den interdimeren Kontakt. Es wird damit die Tetramerdissoziation als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Amyloidogenese verlangsamt (4). Zugelassen ist Tafamidis für Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 und für Patienten mit ATTR-Amyloidose (hereditär oder Wildtyp-assoziiert) mit Kardiomyopathie. Es wird einmal tgl. als Tablette p.o. eingenommen.</p> <p>Translationsmodifizierende Therapien</p> <p>Durch die sequenzspezifische Degradierung von Messenger- RNA (mRNA) kann die Translation eines Zielproteins verhindert werden, was sich in den Biowissenschaften als klinisch nutzbare Methode zur Stilllegung von Genen („gene silencing“) etablierte. Für Patienten mit ATTRv-Amyloidose stehen seit Oktober 2018 in Deutschland 2 Substanzen zur Verfügung.</p> <p><i>Patisiran</i></p> <p>Der Wirkmechanismus von Patisiran (Onpattro™) beruht auf dem Prinzip der RNA-Interferenz (RNAi). Es wurde im August 2018 in der EU zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 nach Coutinho et al. zugelassen (5). Das Medikament wird 1-mal alle 3 Wochen über eine i.v. Infusion appliziert. Eine antiallergische Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol und eine kombinierte H1/H2-Rezeptor-Blockade sind bei jeder Gabe Standard.</p> <p><i>Inotersen</i></p> <p>Inotersen (Tegsedi™) ist eine kurzkettige, synthetische Nukleinsäure (Antisense-Oligonukleotid). In Europa ist Inotersen seit Oktober 2018 zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 nach Coutinho et al. zugelassen (6). Es wird 1-mal wöchentlich subkutan injiziert und bedarf keiner Prämedikation. Unter Therapie mit Inotersen ist ein regelmäßiges Monitoring der Thrombozytenzahl sowie der Nierenfunktion notwendig.</p> <p>Konkrete Daten über die Versorgungspraxis in Deutschland liegen den Autoren nicht vor.</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2</p>
<p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Im Polyneuropathiestadium 1 sind alle 3 o.g. Medikamente, im Stadium 2 nur Patisiran und Inotersen zugelassen. Vergleichsuntersuchungen, sogenannte „Head-to-head-Studien“ liegen für die o.g. Präparate nicht vor, sodass sich die Auswahl des Ersttherapiekonzeptes individuell und an Begleiterkrankungen und Risikoprofilen jedes einzelnen Patienten orientieren sollte (7).</p> <p>Zudem sollten aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen der Medikamente patientenindividuelle Argumente in die Entscheidungsfindung eingezogen werden.</p> <p>Zeigt sich die Polyneuropathie eines Patienten unter einer Therapie progredient, sollte nicht gewartet werden, bis die Erkrankungsschwere ein nächstes Stadium erreicht, sondern frühzeitig eine Therapieumstellung vorgenommen werden (1,2).</p>
<p><i>Literatur</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dohrn MF et al., J Neurol. 2021 Oct;268(10):3610-3625 2. Schilling M et al., DGNeurologie 2020, 3(5):369–383 3. Coutinho P et al., Amyloid and Amyloidosis 1980, S 88–98 4. Coelho T et al., Neurology 2012, 79(8):785–792 5. Adams D et al., N Engl JMed 2018, 379(1):11–21 6. Benson MD et al., N Engl JMed 2018, 379(1):22–31 7. Garcia-Pavia et al., Eur J Heart Fail 2021, 23(4):512-526