



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Tafamidis Meglumin

Vom 7. Juni 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1.	Rechtsgrundlagen.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	7
5.	Anhang.....	13
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	13
B.	Bewertungsverfahren.....	16
1.	Bewertungsgrundlagen	16
2.	Bewertungsentscheidung.....	16
2.1	Nutzenbewertung.....	16
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	19
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	20
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	22
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	23
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	23
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	24
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	24
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	61
5.3	Stellungnahme des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	66
5.4	Stellungnahme des Lebertransplantierte Deutschland e. V.	70
D.	Anlagen	74
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	74

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. VerFO niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6

VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tafamidis Meglumin wurde am 15. Dezember 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 12. Dezember 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Da Tafamidis Meglumin zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumin hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom G-BA beauftragte und vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien kommt der G-BA in der Bewertung zu folgendem Ergebnis:

1. Zusatznutzen des Arzneimittels

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf dem in der Zulassungsstudie ermittelten geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der „Neuropathic Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL)-Skala.

Die Studienpopulation der Zulassungsstudie mit Tafamidis Meglumin vs. Placebo umfasste 128 Patienten in der „safety population“, 125 in der Intention to treat Population und 87 Patienten, die ohne Protokollverletzung bis zum Studienende nach jeweils 18 Monaten beobachtet wurden. Die Gründe des Ausscheidens aus der Zulassungsstudie (Patientenzahl intention to treat (ITT): 64 Tafamidis vs. 61 Placebo) waren in der Mehrzahl geplante Lebertransplantationen (jeweils 13 Patienten) sowie Nebenwirkungen, Protokollverletzungen bzw. Widerruf der Studienteilnahme (zusammen jeweils 6 Patienten). Die bis zum Zeitpunkt 18 Monate beobachteten Patienten entsprachen nur 70% der Patienten der Intention to treat Population, die Daten werden daher nicht für Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen.

Das Ersetzen von fehlenden Werten für die ITT Population durch Imputation wurde von der Zulassungsinstitution EMA a priori als sekundärer Endpunkt spezifiziert; Auswertungen, die auf diesen Daten basieren, können für Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen werden.

Der G-BA stellt fest, dass die in der Zulassungsstudie eingeschlossene Patientenpopulation nur eine geringe Ausprägung der Symptomatik aufweist. So entspricht der beim Studieneinschluss festgestellte mittlere Skalenwert von 9,9 Punkten nur 11 % des maximal möglichen Skalenwerts von 88 Punkten der NIS-LL-Skala zum Messen der neurologischen Beeinträchtigung.

Der modifiziert body mass index (mBMI) lag bei Studieneinschluss im Mittelwert bei 1008 und damit erheblich über dem prognostisch bedeutsamen Wert von 600. Aufgrund von publizierter Evidenz ist ein mBMI von < 600 mit einer deutlich erhöhten Mortalität nach Lebertransplantation verbunden (Herlenius 2004). Ein mBMI von >700 ist eines der zusätzlichen Kriterien der Bundesärztekammer nach den sogenannten matchMELD-Kriterien für die Lebertransplantation bei Transthyretin-Amyloidose (Bundesärztekammer 2011).

Die Lebertransplantation stellt die einzige aktuell vorhandene Therapieoption für die Transthyretin-Amyloidose dar.

Der in der Studie als sekundärer Endpunkt gemessene Verlauf des mBMI zeigte einen signifikanten Unterschied mit günstigeren Werten für die mit Tafamidis behandelte Gruppe, der G-BA beurteilt allerdings die klinische Relevanz der in der Studie beobachteten Effekte als fraglich.

Weiterhin sind nicht alle genetischen Varianten der Transthyretin-Amyloidose untersucht; dieser Erkrankung liegt zwar in der Mehrheit der Fälle eine sogenannte V30M-Mutation zugrunde, es sind aber weitere Mutationen mit möglicherweise anderem Ansprechen auf die Therapie bekannt.

Die Zulassungsstudie schloss nur Patienten mit der V30M-Mutation ein, so dass der Effekt auf andere Mutationen nicht erforscht wurde. Die EMA verlangt daher in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

„Innerhalb der nach Zulassung geplanten Substudie des THAOS-Registers muss der Zulassungsinhaber bei nicht-V30M-Patienten die Wirkungen von Vyndaqel auf den Krankheitsverlauf und dessen Langzeitsicherheit, wie in einem mit dem CHMP vereinbarten Protokoll beschrieben, untersuchen und jährliche Aktualisierungen der gesammelten Daten im Rahmen der jährlichen Wiederbewertung einreichen“ (EMA 2011).

Zusammenfassend kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens:

Ein geringer Zusatznutzen liegt vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Anzahl der für die Therapie prinzipiell geeigneten Patienten wird aufgrund der Faktoren Anzahl von GKV-Versicherten mit der ICD 10 Diagnose E85.1 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) und Anteil der Erkrankten im Stadium 1 ermittelt.

Von dieser Zahl werden die bereits transplantierten Patienten abgezogen, somit resultiert die Anzahl von für die Therapie mit Tafamidis geeigneten Patienten.

- Anzahl von GKV-Versicherten im Jahr 2010 mit der ICD 10 Diagnose E85.1: 536 (nach § 130b in Verbindung mit § 217f SGB V)
- Anzahl der Patienten in Stadium I: 44 % der Gesamtzahl, basierend auf der Verweildauer von 5,6 Jahren im Stadium 1 (Coutinho et al., 1980)

- Anteil bereits transplantierte Patienten: 83 % (AMS GmbH, 2011)

Hiermit resultiert eine Zahl von 40 Patienten im Anwendungsgebiet.

Für eine Sensitivitätsanalyse der Patientenzahl im Anwendungsgebiet wird die Diagnoserate der Erkrankung variiert, um so eine Obergrenze der Patientenzahl zu erhalten.

Die Diagnoserate könnte durch eine häufigere spezifische Diagnostik von aktuell 25 % (Angaben des Dossiers, AMS GmbH, 2011) auf 65 % gesteigert werden.

Die so ermittelte Patientenzahl als obere Grenze der Sensitivitätsanalyse beträgt 104 Patienten im Anwendungsgebiet.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformation und den Angaben der Lauer Taxe vom 15. April 2012.

3. Verfahrensablauf

Das Arzneimittel Vyndaquel® mit dem Wirkstoff Tafamidis Meglumin wurde am 16. November 2011 zentral zugelassen.

Die Firma Pfizer hat mit Datum vom 21. Juni 2011, eingegangen am 23. Juni 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand am 17. August 2011 statt.

Ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurde am 21. November 2011 beim G-BA eingereicht, zu dem nach 5. Kapitel § 11 der Verfahrensordnung eine formale Vorprüfung vorgenommen wurde. Das abschließende Dossier wurde am 12. Dezember 2011 eingereicht. Der Wirkstoff Tafamidis Meglumin wurde am 15. Dezember 2011 erstmalig in Verkehr gebracht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kap. § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 14. Dezember 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Tafamidis Meglumin zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA übermittelt und am 15. März 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 5. April 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in den Sitzungen der AG § 35a am 2. und am 15. Mai sowie in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Mai abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	5. Juli 2011	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
UA Arzneimittel	11. August 2011	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
UA Arzneimittel	10. Januar 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. April 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA Arzneimittel	24. April 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Mai 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, Beratung der Beschlussvorlage
AG § 35a	15. Mai 2012	Beratung der Beschlussvorlage
UA Arzneimittel	29. Mai 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juni 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumin

Vom 7. Juni 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittelrichtlinie) in der Fassung 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz-Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. Mai 2012 (BAnz AT 15.06.2012 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tafamidis Meglumin wie folgt ergänzt:**

Tafamidis Meglumin

Beschluss vom: 7. Juni 2012
In Kraft getreten am: 7. Juni 2012
BAnz AT 27.06.2012 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tafamidis Meglumin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/ 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer Tafamidis Meglumin vs. Placebo	Ergebnisse bzw. Ereignisanteil Tafamidis Meglumin vs. Placebo, absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Mortalität			
	Keine Todesfälle in der Studie		n.B.
Morbidität			
Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS- LL) Responder ³ , Intention to treat (ITT)	Relatives Risiko 1,54 ³	45,3 % vs. 29,5 %	0,068
NIS-LL Responder ³ (Transplantierte durch Imputation ersetzt)	Relatives Risiko 1,52 ³	54,7 % vs. 36,1 % ARR 18,6 %	0,0367 bzw. 0,041 ⁴
NIS-LL Responder (Mit Messungen zu Monat 18) ⁵	Relatives Risiko 1,57 ³	60,0 % vs. 38,1 %	0,040
Lebensqualität			
Differenz der Lebensqualitäts-Score Veränderung ⁶ (ITT)	Differenz der KQ Mittelwerte -5,2 [-11,8; 1,3]	KQ Mittelwert 2,0 vs. 7,2	0,116
Differenz der Lebensqualitäts-Score Veränderung ⁶ (Mit Messungen zu Monat 18) ⁵	Differenz der KQ Mittelwerte -8,8 [-17,4; - 0,2]	KQ Mittelwert 0,1 vs. 8,9	0,045
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse (UE) ⁷	RR 0,95 [0,88; 1,04]	92,3 % vs. 96,8 %	>0,2
Schwerwiegende UE (SUE) ⁷	RR 1,16 [0,37; 3,62]	9,2 % vs. 7,9 %	>0,2

¹ Fx-005 Studie, Angaben aus EPAR bzw. Fachinformation Vindaqel®

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

³ Response: Änderungen weniger als 2 Punkte des „Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL), Daten der Fx-005 Studie, s. EPAR

⁴ Der p-Wert 0,041 beruht auf einer nachträglichen Analyse der EMA, s. EPAR

⁵ Die Analyse beruht nur auf 70% der Patienten der ITT-Population

⁶ Lebensqualität (Norfolk QOL-DN), kleinste Quadrate(KQ)-Mittelwerte. Höherer Wert entspricht schlechterer Lebensqualitätsbewertung, s. EPAR und Fachinformation

⁷ Angaben für UE aus Dossier

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, abzüglich der Patienten nach Lebertransplantation:

40 bis 104¹

¹Daten aus dem Dossier des pharmazeutische Unternehmers sowie Daten nach § 130b in Verbindung mit § 217f SGB V

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Tafamidis Meglumin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Kapseln)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Kapseln)
Tafamidis Meglumin	20 mg	30	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tafamidis Meglumin (Vyndaqel [®])	18.734,78 €	16.294,55 € [2,05 € ¹ ; 2.438,18 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tafamidis Meglumin	198.250,36 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Juni 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tafamidis Meglumin

Vom 7. Juni 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. Mai 2012 (BAnz AT 15.06.2012 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tafamidis Meglumin wie folgt ergänzt:

Tafamidis Meglumin

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tafamidis Meglumin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

geringer Zusatznutzen

Studienresultate nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer Tafamidis Meglumin vs. Placebo	Ergebnisse bzw. Ereignisanteil Tafamidis Meglumin vs. Placebo, absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Mortalität			
	Keine Todesfälle in der Studie		n. B.
Morbidität			
Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL) Responder ³ , Intention to treat (ITT)	Relatives Risiko 1,54 ³	45,3 % vs. 29,5 %	0,068
NIS-LL Responder ³ (Transplantierte durch Imputation ersetzt)	Relatives Risiko 1,52 ³	54,7 % vs. 36,1 % ARR 18,6 %	0,0367 bzw. 0,041 ⁴
NIS-LL Responder (Mit Messungen zu Monat 18) ⁵	Relatives Risiko 1,57 ³	60,0 % vs. 38,1 %	0,040
Lebensqualität			
Differenz der Lebensqualitäts-Score Veränderung ⁶ (ITT)	Differenz der KQ Mittelwerte -5,2 [-11,8; 1,3]	KQ Mittelwert 2,0 vs. 7,2	0,116
Differenz der Lebensqualitäts-Score Veränderung ⁶ (Mit Messungen zu Monat 18) ⁵	Differenz der KQ Mittelwerte -8,8 [-17,4; -0,2]	KQ Mittelwert 0,1 vs. 8,9	0,045

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infotext.



	Effektschätzer Tafamidis Meglumin vs. Placebo	Ergebnisse bzw. Ereignisanteil Tafamidis Meglumin vs. Placebo, absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse (UE) ²	RR 0,95 [0,88; 1,04]	92,3 % vs. 96,8 %	>0,2
Schwerwiegende UE (SUE) ²	RR 1,16 [0,37; 3,62]	9,2 % vs. 7,9 %	>0,2

¹ Fx-005 Studie, Angaben aus EPAR bzw. Fachinformation Vyndaqel[®]

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

³ Response: Änderungen weniger als 2 Punkte des „Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL), Daten der Fx-005 Studie, s. EPAR

⁴ Der p-Wert 0,041 beruht auf einer nachträglichen Analyse der EMA, s. EPAR

⁵ Die Analyse beruht nur auf 70 % der Patienten der ITT-Population

⁶ Lebensqualität (Norfolk QOL-DN), kleinste Quadrate(KQ)-Mittelwerte. Höherer Wert entspricht schlechterer Lebensqualitätsbewertung, s. EPAR

und Fachinformation

⁷ Angaben für UE aus Dossier

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, abzüglich der Patienten nach Lebertransplantation:

40 bis 104¹

¹ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie Daten nach § 130b in Verbindung mit § 217f SGB V

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Tafamidis Meglumin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Kapseln)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Kapseln)
Tafamidis Meglumin	20 mg	30	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tafamidis Meglumin (Vyndaqel [®])	18 734,78 €	16 294,55 € [2,05 € ¹ ; 2 438,18 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tafamidis Meglumin	198 250,36 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Juni 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Tafamidis Meglumin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Da Tafamidis Meglumin zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumin hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom G-BA beauftragte und vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien kommt der G-BA in der Bewertung zu folgendem Ergebnis:

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

2.1.1 Ausmaß des Zusatznutzen

geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer Tafamidis Meglumin vs. Placebo	Ergebnisse bzw. Ereignisanteil Tafamidis Meglumin vs. Placebo, absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Mortalität			
	Keine Todesfälle in der Studie		n.B.
Morbidität			

	Effektschätzer Tafamidis Meglumin vs. Placebo	Ergebnisse bzw. Ereignisanteil Tafamidis Meglumin vs. Placebo, absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS- LL) Responder ³ , Intention to treat (ITT)	Relatives Risiko 1,54 ³	45,3 % vs. 29,5 %	0,068
NIS-LL Responder ³ (Transplantierte durch Imputation ersetzt)	Relatives Risiko 1,52 ³	54,7 % vs. 36,1 % ARR 18,6 %	0,0367 bzw. 0,041 ⁴
NIS-LL Responder (Mit Messungen zu Monat 18) ⁵	Relatives Risiko 1,57 ³	60,0 % vs. 38,1 %	0,040
Lebensqualität			
Differenz der Lebensqualitäts-Score Veränderung ⁶ (ITT)	Differenz der KQ Mittelwerte -5,2 [-11,8; 1,3]	KQ Mittelwert 2,0 vs. 7,2	0,116
Differenz der Lebensqualitäts-Score Veränderung ⁶ (Mit Messungen zu Monat 18) ⁵	Differenz der KQ Mittelwerte -8,8 [-17,4; - 0,2]	KQ Mittelwert 0,1 vs. 8,9	0,045
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse (UE) ⁷	RR 0,95 [0,88; 1,04]	92,3 % vs. 96,8 %	>0,2
Schwerwiegende UE (SUE) ⁷	RR 1,16 [0,37; 3,62]	9,2 % vs. 7,9 %	>0,2

¹ Fx-005 Studie, Angaben aus EPAR bzw. Fachinformation Vindaqel®

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

³ Response: Änderungen weniger als 2 Punkte des „Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL), Daten der Fx-005 Studie, s. EPAR

⁴ Der p-Wert 0,041 beruht auf einer nachträglichen Analyse der EMA, s. EPAR

⁵ Die Analyse beruht nur auf 70% der Patienten der ITT-Population

⁶ Lebensqualität (Norfolk QOL-DN), kleinste Quadrate(KQ)-Mittelwerte. Höherer Wert entspricht schlechterer Lebensqualitätsbewertung, s. EPAR und Fachinformation

⁷ Angaben für UE aus Dossier

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Anzahl von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, abzüglich der Patienten nach Lebertransplantation:

40 bis 104¹

¹Daten aus dem Dossier des pharmazeutische Unternehmers sowie Daten nach § 130b in Verbindung mit § 217f SGB V

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.1.4 Therapiekosten

Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Tafamidis Meglumin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Kapseln)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Kapseln)
Tafamidis Meglumin	20 mg	30	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tafamidis Meglumin (Vyndaqel [®])	18.734,78 €	16.294,55 € [2,05 € ¹ ; 2.438,18 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tafamidis Meglumin	198.250,36 €

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Tafamidis Meglumine - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Tafamidis Meglumine

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tafamidis Meglumine
- **Handelsname:** Vyndaqel®
- **Therapeutisches Gebiet:** Amyloidose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2012

Bemerkungen

Das IQWiG hat gemäß der Beauftragung des G-BA vom 14. Dezember 2011 den Zusatznutzen von Tafamidis, das für die Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist (Orphan Drug), gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Da der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV iHv 50 Millionen € gemäß dem Beschluss zu Pirfenidon vom 15. März 2012 auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien bewertet, wird er die Nutzenbewertung des IQWiG für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis nicht heranziehen.

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-12-15-D-025)

- [Modul 1 \(160,0 kB\)](#)
- [Modul 2 \(119,9 kB\)](#)
- [Modul 3 \(688,6 kB\)](#)
- [Modul 4 \(1,6 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(511,0 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2012
- **Mündliche Anhörung:** 24.04.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/25/>

15.03.2012

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Tafamidis Meglumin - 2011-12-15-D-025*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(135,0 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tafamidis Meglumin - 2011-12-15-D-025*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.04.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.04.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 15.03.12 [Letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 24.04.2012 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tafamidis Meglumin**

Stand: 17.04.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Ausmaß des Zusatznutzens
 - insbes. Endpunkte
NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs)
modifizierter Body Mass Index
- 3) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 4) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	04.04.2012
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	05.04.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	05.04.2012
Lebertransplantierte Deutschland e. V.	05.04.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Pfizer Deutschland GmbH	Hr. Dr. Reimann Hr. Dr. PD Löschmann Hr. Marx Fr. Schiffner
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Fr. Lietz Hr. Dr. Wilken
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	04.04.2012
Stellungnahme zu	Tafamidis Meglumin/Vyndaqel®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Specialty UK Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>1) Bedeutung von Tafamidis Meglumin für Patienten mit TTR-FAP</u></p> <p><i>Vyndaqel® ist die erste und einzige medikamentöse Behandlung der TTR-FAP</i></p> <p>Tafamidis Meglumin (Vyndaqel®) ist die erste und einzige medikamentöse Behandlung der äußerst seltenen familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP). Vyndaqel® wurde aufgrund seines neuartigen, Transthyretin (TTR)-stabilisierenden Wirkmechanismus und der Aussicht auf einen damit verbundenen signifikanten Fortschritt in der Behandlung der TTR-FAP von der Europäischen Kommission im Jahr 2006 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ausgewiesen (Orphan Drug Designation) (Commission of the European Communities, 2006, European Medicines Agency (EMA), 2009).</p> <p>In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Gabe von Vyndaqel® die Progression der Amyloidpolyneuropathie verlangsamt und den Allgemeinzustand signifikant verbessern und die Lebensqualität von an TTR-FAP erkrankten Patienten erhalten kann.</p> <p>In Abhängigkeit vom individuell sehr unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung und der primär betroffenen Organe erhalten Patienten eine symptomatische oder palliative Behandlung. Diese umfasst u. a. die medikamentöse Kontrolle gastrointestinaler Störungen, die Gabe von Analgetika und/oder Antikonvulsiva (Carbamazepin) zur Linderung neuropathischer Schmerzzustände, Antibiotika, Antidepressiva und die Dialyse bei terminalem Nierenversagen (Benson, 2003).</p>	<p>Da Tafamidis Meglumin zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumin hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom G-BA beauftragte und vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien kommt der G-BA in der Bewertung zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf dem in der Zulassungsstudie ermittelten geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der „Neuropathic Impairment Score of</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nur eine orthotope Lebertransplantation ermöglichte bisher, das Fortschreiten der peripheren und autonomen Polyneuropathie durch Eliminierung des Hauptsyntheseorts des amyloidogenen TTRs zu verlangsamen bzw. stoppen (Herlenius et al., 2004, Holmgren et al., 1993, Lewis et al., 1994).</p> <p><i>TTR-FAP ist eine lebensbedrohliche Erkrankung</i></p> <p>TTR-FAP ist eine progrediente, lebensbedrohliche systemische Erkrankung, bei der eine Ablagerung von unlöslichem, fibrillärem TTR-Amyloid die Funktion von Geweben und Organen beeinträchtigt. Die kontinuierlich wachsenden Ablagerungen verursachen im Erwachsenenalter die ersten krankheitsspezifischen Symptome. In der Regel führt TTR-FAP ohne kausale Therapie innerhalb von ca. 10 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome zum Tod (Coutinho et al., 1980).</p> <p>Ursache der Amyloidbildung sind autosomal dominant vererbte Mutationen im TTR-Gen, das für ein Thyroxin-Transport- und Retinol-Bindeprotein kodiert (Andrade, 1952, Andrade et al., 1969, Hellman et al., 2008). Diese Mutationen führen zur Ausbildung fehlerhaft gefalteter Monomere mit Neigung zur Aggregatbildung (Buxbaum, 2007). Die mit ca. 85% weltweit häufigste TTR-Mutation ist der Austausch der Aminosäure Valin (Val) gegen Methionin (Met) an Position 30 der Aminosäurekette (Val30Met) (Connors et al., 2003, Saraiva, 2001). Für Deutschland geht man von einer Rate von ca. 50-87% Val30Met-Mutationen aus (Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register, 2009, Pfizer Pharma GmbH, 2011).</p> <p>Charakteristisch für die TTR-FAP ist die Ablagerung der Amyloidfibrillen sowohl in den sensorischen und motorischen Nerven des peripheren Nervensystems, als auch im autonomen Nervensystem. Dadurch</p>	<p>the Lower Limb“ (NIS-LL)-Skala.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass die in der Zulassungsstudie eingeschlossene Patientenpopulation nur eine geringe Ausprägung der Symptomatik aufweist. So entspricht der beim Studieneinschluss festgestellte mittlere Skalenwert von 9,9 Punkten nur 11 % des maximal möglichen Skalenwerts von 88 Punkten der NIS-LL-Skala zum Messen der neurologischen Beeinträchtigung.</p> <p>Der modifizierte body mass index (mBMI) lag bei Studieneinschluss im Mittelwert bei 1008 und damit erheblich über dem prognostisch bedeutsamen Wert von 600. Aufgrund von publizierter Evidenz ist ein mBMI von < 600 mit einer deutlich erhöhten Mortalität nach Lebertransplantation verbunden (Herlenius 2004). Ein mBMI von >700 ist eines der zusätzlichen Kriterien der Bundesärztekammer nach den sogenannten matchMELD-Kriterien für die Lebertransplantation bei Transthyretin-Amyloidose (Bundesärztekammer 2011).</p> <p>Die Lebertransplantation stellt die einzige aktuell vorhandene Therapieoption für die Transthyretin-Amyloidose dar.</p> <p>Der in der Studie als sekundärer Endpunkt gemessene Verlauf des mBMI zeigte einen signifikanten Unterschied mit günstigeren Werten für die mit Tafamidis behandelte Gruppe, der G-BA beurteilt allerdings die klinische Relevanz der in der Studie beobachteten Effekte als fraglich.</p> <p>Weiterhin sind nicht alle genetischen Varianten der Transthyretin-Amyloidose untersucht; dieser Erkrankung liegt zwar in der Mehrheit der Fälle eine sogenannte V30M-Mutation zugrunde, es sind aber weitere Mutationen mit möglicherweise anderem Ansprechen auf die Therapie bekannt.</p> <p>Die Zulassungsstudie schloss nur Patienten mit der V30M-Mutation ein, so dass der Effekt auf andere Mutationen nicht erforscht wurde. Die EMA verlangt daher in der Zusammenfassung der Merkmale des</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kommt es zu einem langsam fortschreitenden Funktionsverlust beider Nervensysteme, infolge dessen beispielsweise Empfindungsstörungen, chronische Schmerzen, Muskelschwäche, grob- und feinmotorische Störungen, aber auch Diarrhö, Obstipation und Inkontinenz auftreten können (Ando et al., 2005, Andrade, 1952, Benson, 2001, Costa et al., 1978, Herlenius et al., 2004):</p>		<p>Arzneimittels:</p> <p>„Innerhalb der nach Zulassung geplanten Substudie des THAOS-Registers muss der Zulassungsinhaber bei nicht-V30M-Patienten die Wirkungen von Vyndaqel auf den Krankheitsverlauf und dessen Langzeitsicherheit, wie in einem mit dem CHMP vereinbarten Protokoll beschrieben, untersuchen und jährliche Aktualisierungen der gesammelten Daten im Rahmen der jährlichen Wiederbewertung einreichen“ (EMA 2011).</p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: Ein geringer Zusatznutzen liegt vor.</p>
Betroffene Nerven	Symptome	
<p>Sensorische Nerven</p>	<p>Hypoästhesie (Verlust des Temperatur-, Schmerz- und Tastempfindens) Hyperalgesie (erhöhte Schmerzempfindlichkeit) Parästhesie (Kribbeln, Prickeln, Taubheit) Dysästhesie (Empfindungsstörungen, Brennpunkt nach normalem Stimulus) Neuropathischer Schmerz (chronischer Schmerz) Gelenkdegeneration/Charcot-Gelenk (Zerstörung der Gelenkssubstanz durch Verlust der peripheren Sensibilität, v.a. im Knie oder Fußknöchel)</p>	
<p>Motorische Nerven</p>	<p>Muskelschwäche, beginnend in den unteren Extremitäten, gefolgt von den oberen Extremitäten Verlust der Greifkraft und Geschicklichkeit Verlust der Fähigkeit zur Fuß- und Zehenstreckung Unsicherheit beim Laufen, schlurfender/humpelnder Gang Unfähigkeit zu Gehen (Rollstuhl)</p>	
<p>Autonome Nerven</p>	<p>Gastrointestinale Dysfunktion (Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung und Darm-Inkontinenz) Störungen der Blasenfunktion (Harn-Inkontinenz)</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	und/oder -Retention) Austrocknung, Gewichtsverlust, Kachexie, Elektrolytverlust Impotenz																						
Herzbeteiligung	Kardiale Erregungsleitungsstörungen (Arrhythmie), Vorhofflimmern, Atrioventrikularblock oder Sinusblock Hydropische Herzdekompensation / Stauungsinsuffizienz Restriktive Kardiomyopathie																						
Augenbeteiligung	Gewellte Pupillendeformation Verlust der Sehkraft (durch Amyloidablagerung im Glaskörper)																						
<p>Das Fortschreiten der Erkrankungen kann entsprechend dem Grad der Beteiligung der sensorischen, motorischen und autonomen Nerven in drei Stadien eingeteilt werden (Coutinho et al., 1980):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Stadium I</th> <th>Stadium II</th> <th>Stadium III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensorische Nerven</td> <td>Mild / moderat</td> <td>Moderat / schwerwiegend</td> <td>Schwerwiegend</td> </tr> <tr> <td>Motorische Nerven</td> <td>Mild</td> <td>Mild / moderat</td> <td>Schwerwiegend</td> </tr> <tr> <td>Befall der Gliedmaßen</td> <td>Untere Gliedmaßen</td> <td>Untere und obere Gliedmaßen</td> <td>Untere und obere Gliedmaßen</td> </tr> <tr> <td>Autonome Nerven</td> <td>Mild</td> <td>Moderat</td> <td>Schwerwiegend</td> </tr> </tbody> </table>					Stadium I	Stadium II	Stadium III	Sensorische Nerven	Mild / moderat	Moderat / schwerwiegend	Schwerwiegend	Motorische Nerven	Mild	Mild / moderat	Schwerwiegend	Befall der Gliedmaßen	Untere Gliedmaßen	Untere und obere Gliedmaßen	Untere und obere Gliedmaßen	Autonome Nerven	Mild	Moderat	Schwerwiegend
	Stadium I	Stadium II	Stadium III																				
Sensorische Nerven	Mild / moderat	Moderat / schwerwiegend	Schwerwiegend																				
Motorische Nerven	Mild	Mild / moderat	Schwerwiegend																				
Befall der Gliedmaßen	Untere Gliedmaßen	Untere und obere Gliedmaßen	Untere und obere Gliedmaßen																				
Autonome Nerven	Mild	Moderat	Schwerwiegend																				

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Keine bis minimal	Erheblich	Umfassend bis tiefgreifend	
Fortbewegung	Keine Hilfe benötigt	Hilfe benötigt	Rollstuhl benötigt bzw. an das Bett gefesselt	
Durchschnittliche Dauer	4-5 Jahre	3-4 Jahre	2-3 Jahre	
<p>Erste Symptome manifestieren sich in Form von motorischen und sensorischen Ausfällen in den unteren Gliedmaßen. Vor allem der Verlust des Schmerz- und Temperaturempfindens kann für den Patienten bereits in diesem frühen Stadium gravierende Sekundärfolgen haben. Verbrühungen, Verbrennungen und kleinere Verletzungen werden nicht rechtzeitig wahrgenommen und können z. B. chronische Infektionen und Gangränen nach sich ziehen. Gastrointestinale Fehlregulationen führen zu alternierenden Episoden mit massiven Diarrhöen und Obstipation, die eine Malabsorption der Patienten bedingen.</p> <p>Mit fortschreitender Erkrankung werden die sensorischen und motorischen Einschränkungen immer stärker, sodass der Betroffene auf Gehhilfen angewiesen ist. Auch greifen die Einschränkungen auf die oberen Gliedmaßen über. Es können sich Erregungsleitungsstörungen des Herzens, eine Kardiomyopathie, Glaskörpertrübungen und Niereninsuffizienz entwickeln.. Patienten im Endstadium (Stadium III) der Erkrankung sind stark in ihren Aktivitäten beeinträchtigt, auf die Hilfe anderer angewiesen, können sich nicht selbst versorgen und sind</p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>arbeitsunfähig; sie sind stark mangelernährt und leiden an Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie, Muskelatrophie, chronischer Müdigkeit und Schwäche, Harn- und Darminkontinenz, sind bettlägerig oder an den Rollstuhl gebunden (Hund et al., 2001, Suhr et al., 2003, Reilly und Staunton, 1996).</p> <p>Besonders die durch den Verlust der autonomen Nervenfunktion verursachte Mangelernährung ist nicht selten letal. Jede Therapie, die eine Verlangsamung und/oder Veränderung der Krankheitsprogression zum Ziel hat, sollte aufgrund der Irreversibilität der durch die TTR-FAP verursachten Nerven- und Organschädigungen so früh wie möglich nach eindeutiger Diagnose der Erkrankung zur Anwendung kommen. Dies gilt auch für die Behandlung mit Vyndaqel®, das für die „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I“ zugelassen ist.</p> <p><i>TTR-FAP ist eine Ultra Orphan Disease</i></p> <p>TTR-Mutationen treten global mit einer geschätzten Prävalenz von 1/1.000.000 bis 1/100.000 auf. Die europäische Durchschnittsprävalenz wird für TTR-FAP aktuell auf eine Häufigkeit von <1/100.000 geschätzt (Orphanet, 2011). Es existieren jedoch beträchtliche geographische Unterschiede mit regionalen Häufungen, vor allem in Portugal und Schweden (Ando et al., 2005, Hund et al., 2001, Sousa et al., 1995, Plante-Bordeneuve et al., 2003).</p> <p>Damit liegt die Prävalenz der TTR-FAP im unteren Bereich der Indikationen mit Orphan Drug Designation, die in der EU durch eine Prävalenz von $\geq 5/10.000$ definiert ist (Art. 3 1(a) (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 1999)). Zulassungen von Arzneimitteln mit Orphan Drug Designation gegen seltene Leiden mit Inzidenzen vergleichbar mit der von TTR-FAP lag dabei in der Regel ein weit geringeres Studienprogramm zugrunde, als dies für Vyndaqel® der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fall ist (Joppi et al., 2009).	
<p><u>2) Kategorisierung des Zusatznutzens von Orphan Drugs</u></p> <p><i>Orphan Drugs „verdienen“ per se eine Einteilung in die höchste Kategorie an Zusatznutzen (erheblich) – Für Vyndaqel® gilt dies in besonderem Maße</i></p> <p>Grundsätzlich sind für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10, Halbs. 2 i. V. m. Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V keine Angaben zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens vorzulegen. Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens über die Anzahl der Patienten nach § 35a Abs. 1 S. 3 Nr. 4 SGB V hinaus sind daher nicht einzufordern. Der pharmazeutische Unternehmer ist nach § 35a SGB V ausdrücklich von der Pflicht freigestellt, das Ausmaß des Nutzens oder den Zusatznutzen positiv zu belegen. Vor diesem Hintergrund kommt unseres Erachtens eine (ab-)wertende Einstufung des Zusatznutzens unterhalb der Kategorie „erheblich“ nicht in Betracht. Ein im Zulassungsverfahren erwiesener Nutzen eines Orphan Drug unterhalb der Umsatzschwelle ist vielmehr allein aufgrund § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und der mit dieser Vorschrift intendierten Privilegierung stets als erheblich anzusehen.</p> <p>Vyndaqel® ist darüber hinaus die erste kausal wirkende Medikation in der Indikation TTR-FAP. Die Bereitstellung einer solchen Behandlungsmöglichkeit in dieser lebensbedrohlichen Indikation stellt unseres Erachtens zweifelsfrei einen erheblichen Zusatznutzen für die betroffenen Patienten dar.</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. VerO niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen</p>
<p><u>3) Behandlung von Orphan Drugs in der frühen Nutzenbewertung</u></p>	<p>Stellungnahme wird im folgenden spezifiziert und dann jeweils</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir schätzen die ersten Schritte des G-BA zur Klärung der Behandlung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drugs) in der frühen Nutzenbewertung, der nun in Übereinstimmung mit § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V den medizinischen Zusatznutzen durch die Zulassung belegt anerkennt. Zudem begrüßen wir grundsätzlich, dass jegliche Betrachtung nun „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ geschieht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012b).</p> <p>Auch das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu diesem Schluss (Seite 6, Zeilen 14 bis 16).</p> <p>Ferner positiv sehen wir den Umgang des IQWiG mit den Besonderheiten der Studienlage bei Orphan Drugs:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Akzeptanz des Bridgings (der Effektrichtung) von Val30Met auf Non-Val30Met – Akzeptanz von nicht für die Indikation validierten Endpunkten <p>Wie im 2. Abschnitt (Stellungnahme zu spezifischen Aspekten) dargelegt, gehen wir jedoch mit einigen Schlüssen aus der wissenschaftlichen Bewertung des IQWiG nicht konform.</p>	<p>gewürdigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 18ff	<p><u>1) Schweregrad der Erkrankung und damit verbundenes Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Bewertung kommt das IQWiG zu folgendem Ergebnis: „In der eingeschlossenen Studienpopulation waren neurologische Einschränkungen nicht stark ausgeprägt, die gemessenen Einschränkungen in den unteren Skalenbereichen des NIS-LL können nicht als schwere Symptomatik eingestuft werden. Wegen der geringfügigen Effektstärke bei nicht schwerer Symptomatik wird aus dem Effekt kein Zusatznutzen für den Endpunkt neurologische Einschränkung abgeleitet.“</p> <p>Wie das IQWiG feststellte, sind die neurologischen Einschränkungen der Patienten in der Studienpopulation der randomisierten, doppelblind kontrollierten Studie Fx-005 gering. Der Ausgangswert auf der 88 Punkte umfassenden Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL) Skala liegt im Mittel bei 8,4 bzw. 11,4 Punkten und somit im unteren Bereich. Diese Befunde entsprechen dem frühen Krankheitsstadium der eingeschlossenen Patienten. Für eben diese Population ist Vyndaqel® zugelassen (Pfizer Specialty UK Limited, 2011), um die irreversibel durch die TTR-FAP verursachten Nerven- und Organschädigungen so früh wie möglich zu verzögern oder</p>	<p>Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumin hat der G-BA die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf dem in der Zulassungsstudie ermittelten geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der „Neuropathic Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL)-Skala.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass die in der Zulassungsstudie eingeschlossene Patientenpopulation nur eine geringe Ausprägung der Symptomatik aufweist. So entspricht der beim Studieneinschluss festgestellte mittlere Skalenwert von 9,9 Punkten nur 11 % des maximal möglichen Skalenwerts von 88 Punkten der NIS-LL-Skala zum Messen der neurologischen Beeinträchtigung.</p> <p>Der modifiziert body mass index (mBMI) lag bei Studieneinschluss</p>

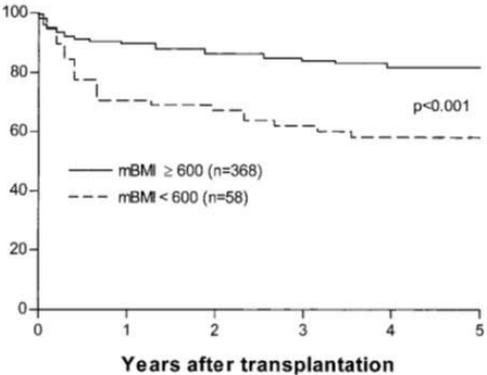
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufzuhalten.</p> <p>Das IQWiG gruppiert die Zielvariable Neurologische Einschränkung der Patienten gemessen am NIS-LL in die Endpunktkategorie der „Nicht schwerwiegenden Symptome“ ein. Unter Berücksichtigung dieser Endpunktkategorie sieht das IQWiG die Größe der Effektstärke als zu geringfügig, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet das Institut die im Rahmen der Nutzenbewertung von Ticagrelor entwickelten Methodik (Anhang A der Nutzenbewertung A11-02).</p> <p>Wir können dieser Einschätzung des IQWiG nicht folgen.</p> <p><i>Die Erkrankung ist progredient, irreversibel, und in späteren Krankheitsstadien von schwerer Symptomatik gekennzeichnet und lebensbedrohlich. Ohne Therapie lässt sich die Progression nicht aufhalten.</i></p> <p>Wie oben dargestellt, ist die TTR-FAP eine lebensbedrohliche systemische Erkrankung. Unbehandelt hat die TTR-FAP eine schlechte Prognose: Innerhalb weniger Jahre bestimmen Invalidisierung durch Polyneuropathien, schwere Herzrhythmusstörungen, Symptome der Kardiomyopathie, kaum zu beeinflussende Diarrhöen mit Malabsorption und Kachexie und ausgeprägte orthostatische Hypotonien das klinische Bild (Röcken et al., 2006). Ohne Lebertransplantation führt die Erkrankung in der Regel innerhalb von ca. 10 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome durch kontinuierlichen Verlust der physiologischen</p>	<p>im Mittelwert bei 1008 und damit erheblich über dem prognostisch bedeutsamen Wert von 600. Aufgrund von publizierter Evidenz ist ein mBMI von < 600 mit einer deutlich erhöhten Mortalität nach Lebertransplantation verbunden (Herlenius 2004). Ein mBMI von >700 ist eines der zusätzlichen Kriterien der Bundesärztekammer nach den sogenannten matchMELD-Kriterien für die Lebertransplantation bei Transthyretin-Amyloidose (Bundesärztekammer 2011).</p> <p>Die Lebertransplantation stellt die einzige aktuell vorhandene Therapieoption für die Transthyretin-Amyloidose dar.</p> <p>Der in der Studie als sekundärer Endpunkt gemessene Verlauf des mBMI zeigte einen signifikanten Unterschied mit günstigeren Werten für die mit Tafamidis behandelte Gruppe, der G-BA beurteilt allerdings die klinische Relevanz der in der Studie beobachteten Effekte als fraglich.</p>

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>Organfunktionen zum Tod (Coutinho et al., 1980). Aufgrund der Irreversibilität der durch die TTR-FAP verursachten Nerven- und Organschädigungen, ist neben einer frühzeitigen Diagnostik eine frühzeitige Therapie anzustreben, die das Fortschreiten der Erkrankung verzögert, um die Patienten möglichst lange in diesem frühen Stadium zu halten. Vyndaqel® greift kausal in den der Erkrankung zu Grunde liegenden pathologischen Mechanismus ein. Gemäß einer Projektion der Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie von Vyndaqel® gegenüber Placebo im add-on Design zu „Best Supportive Care“ kann die Gabe von Vyndaqel® den Zeitraum der neurologischen Progression um 18 Monate auf ca. 38 Monate ausdehnen – das entspricht einer Verlängerung der Zeit auf mehr als das Doppelte, bis neurologische Einschränkungen eintreten, die bei Patienten ohne zusätzliche Gabe von Vyndaqel® beobachtet wurden (Abbildung 1).</p> <div data-bbox="472 995 949 1378" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Verzögerung der Verschlechterung bei V30M-Patienten (basierend auf NIS-LL)</caption> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt (Monate)</th> <th>Placebo</th> <th>Tafamidis</th> <th>Wert nach 18 Monaten in der Placebo-Gruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>3.5</td> <td>2.5</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>10.5</td> <td>5.5</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>14</td> <td>7</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>17.5</td> <td>8.5</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>21</td> <td>10</td> <td>6.5</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Zeitpunkt (Monate)	Placebo	Tafamidis	Wert nach 18 Monaten in der Placebo-Gruppe	0	0	0	6.5	6	3.5	2.5	6.5	12	7	4	6.5	18	10.5	5.5	6.5	24	14	7	6.5	30	17.5	8.5	6.5	36	21	10	6.5	
Zeitpunkt (Monate)	Placebo	Tafamidis	Wert nach 18 Monaten in der Placebo-Gruppe																															
0	0	0	6.5																															
6	3.5	2.5	6.5																															
12	7	4	6.5																															
18	10.5	5.5	6.5																															
24	14	7	6.5																															
30	17.5	8.5	6.5																															
36	21	10	6.5																															

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 1: Verzögerung der Progression bei Val30Met-Patienten (basierend auf NIS-LL) (Schiffner-Rohe und Schmitter, 2011)</p> <p>Vyndaqel® ist somit in der Lage, eine langfristige Freiheit schwerwiegender Symptomatik zu erreichen, die aufgrund der kontinuierlichen Progression der TTR-FAP unweigerlich eintritt. Wir erwarten, dass die Daten aus dem THAOS-Register (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011) die prognostizierte Verlängerung des Stadium I zeigen werden, zum jetzigen Zeitpunkt kann aber noch keine Evidenz dazu vorliegen.</p> <p><i>Darüber hinaus ist Vyndaqel® in der Lage, für Patienten, die auf der Warteliste für eine Transplantation stehen, optimale Voraussetzungen für eine erfolgreiche Lebertransplantation zu schaffen (siehe auch unten die Erläuterungen zum mBMI).</i></p> <p>Die orthotope Lebertransplantation stellt die Therapie der Wahl bei TTR-FAP dar (Evidenzgrad IIa, Klasse B). Sie ist die einzige wirksame, den Krankheitsverlauf beeinflussende Behandlung, durch die das Fortschreiten der peripheren und autonomen Polyneuropathie durch Eliminierung des Hauptsyntheseorts des amyloidogenen Transthyretins verlangsamt bzw. gestoppt werden kann (Herlenius et al., 2004, Holmgren et al., 1993, Lewis et al., 1994). In Fallstudien wurde außerdem die Verlangsamung der neuropathischen Progression nach einer Lebertransplantation dokumentiert (Adams et al., 2000, Barreiros et al., 2010, Bergethon et al., 1996, Holmgren et al., 1993, Tashima et al., 1999).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorhandene Ablagerungen sind jedoch irreversibel und können nicht wieder aufgelöst werden. Auch die durch Amyloid-Akkumulation vor der Lebertransplantation verursachte Nerven- und Organschäden können nicht behoben werden. Folglich kann die Lebertransplantation die Erkrankung nicht heilen und der optimale Effekt einer Lebertransplantation kann nur erreicht werden, wenn die Transplantation so früh wie möglich durchgeführt wird (Barreiros et al., 2010, Suhr et al., 2003). Für Patienten im fortgeschrittenen Stadium kann kein Überlebensvorteil durch die Transplantation erzielt werden (Suhr et al., 2005, Barreiros et al., 2010, Herlenius et al., 2004). Dies unterstreicht den Bedarf einer Behandlung zur frühen Stabilisierung der Krankheit, wenn die Defizite noch von milder bis mittlerer Ausprägung sind (Adams et al., 2000, Herlenius et al., 2004, Tashima et al., 1999). Daher sehen wir unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, das meint explizit nicht die Symptomatik des Stadiums I, sondern die durch den tödlichen Verlauf gekennzeichnete sehr seltene Erkrankung ohne Therapiealternativen, sowie durch die therapeutische Bedeutung eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit einen erheblichen Zusatznutzen für Vyndaqel®.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Keine</i></p> <p><i>Da der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV iHv 50 Millionen € gemäß dem Beschluss zu Pirfenidon</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>vom 15. März 2012 auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien bewertet, wird er die Nutzenbewertung des IQWiG für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis nicht heranziehen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a).</i>	
S. 49, Z. 3ff	<p><u>2) Patientenrelevanz des modifizierten Body Mass Index (mBMI)</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Stellungnahme macht das IQWiG folgende Aussage: „Für den mBMI hat der pU keine Unterlagen vorgelegt, die den mBMI als Surrogatparameter [...] validieren.“</p> <p>Gastrointestinale Beteiligung und Symptomatik ist bei allen Patienten mit TTR-FAP vorhanden und die resultierende Mangelernährung ist – unabhängig von der Lebertransplantation – als wesentlicher Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf bekannt (Zeldenrust, 2010).</p> <p>Die Arbeitsgruppe von O. Suhr setzte erstmals den Body Mass Index (BMI) als intervall-skalierten quantitativen Messwert ein und etablierte in der Folgezeit den mBMI als verbesserten zahlenmäßigen Marker für den Grad der Mangelernährung und die Lebenserwartung von TTR-FAP-Patienten. Gemäß dieser Studie steht der mBMI in engem Zusammenhang mit der Überlebenszeit, der Dauer gastrointestinaler Störungen, Malabsorption und</p>	Der modifiziert body mass index (mBMI) lag bei Studieneinschluss im Mittelwert bei 1008 und damit erheblich über dem prognostisch bedeutsamen Wert von 600. Aufgrund von publizierter Evidenz ist ein mBMI von < 600 mit einer deutlich erhöhten Mortalität nach Lebertransplantation verbunden (Herlenius 2004). Ein mBMI von >700 ist eines der zusätzlichen Kriterien der Bundesärztekammer nach den sogenannten matchMELD-Kriterien für die Lebertransplantation bei Transthyretin-Amyloidose (Bundesärztekammer 2011).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neurologische Funktionsfähigkeit. Der mBMI ist somit ein prognostischer Marker für den Krankheitsverlauf und die Prognose der Patienten (Suhr et al., 1994):</p> <p style="text-align: center;">_____ - .</p> <p>Eine Auswertung des FAP-WTR (FAP-Worldtransplant Registry) zeigte ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben für TTR-FAP Patienten nach Lebertransplantation in einem guten nutritiven Status versus eines herabgesetzten nutritiven Status vor Transplantation:</p>  <p>Abbildung 2: Einfluss des mBMI auf das Überleben nach Lebertransplantation (Herlenius et al., 2004)</p> <p>Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe wurden von anderen bestätigt</p>	

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p>(Takei et al., 2005), und im Rahmen einer multivariablen Analyse wurde ein niedriger mBMI als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben von Patienten mit TTR-FAP ermittelt (Yamamoto et al., 2007):</p> <p>Table 5: Multivariate analysis of factors relating to the overall survival of 86 patients with FAP</p> <table border="1" data-bbox="436 718 987 970"> <thead> <tr> <th>Factors</th> <th>Category</th> <th>Relative risk</th> <th>95% confidence interval</th> <th>Chi-square value</th> <th>p-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Recipient age (years)</td> <td><40</td> <td>18.2</td> <td>2.3–146.8</td> <td>7.4</td> <td>0.0064</td> </tr> <tr> <td>≥40</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Duration of disease (years)</td> <td><7</td> <td>3.2</td> <td>1.2–8.9</td> <td>5.1</td> <td>0.025</td> </tr> <tr> <td>≥7</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">mBMI</td> <td><600</td> <td>4.1</td> <td>1.5–11.1</td> <td>7.9</td> <td>0.0049</td> </tr> <tr> <td>≥600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass in Sammelstatistiken zum Überleben nach Lebertransplantation (TTR-FAP-Patienten sind hier eine extreme Minderheit) der niedrige BMI (<18,5) und niedrige Konzentration von Serumalbumin als Risikofaktoren ausgewiesen werden (Roberts et al., 2004).</p> <p>Die spezielle Problematik der TTR-FAP-Patienten (speziell im Hinblick auf die Vergabekriterien von Lebertransplantaten) wurde erstmals von der American Association for the Study of Liver Diseases aufgegriffen und der mBMI fand Eingang in die Leitlinien (Pomfret et al., 2006).</p>	Factors	Category	Relative risk	95% confidence interval	Chi-square value	p-Value	Recipient age (years)	<40	18.2	2.3–146.8	7.4	0.0064	≥40					Duration of disease (years)	<7	3.2	1.2–8.9	5.1	0.025	≥7					mBMI	<600	4.1	1.5–11.1	7.9	0.0049	≥600					
Factors	Category	Relative risk	95% confidence interval	Chi-square value	p-Value																																				
Recipient age (years)	<40	18.2	2.3–146.8	7.4	0.0064																																				
	≥40																																								
Duration of disease (years)	<7	3.2	1.2–8.9	5.1	0.025																																				
	≥7																																								
mBMI	<600	4.1	1.5–11.1	7.9	0.0049																																				
	≥600																																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ebenfalls wurde der mBMI in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Lebertransplantation übernommen (Bundesärztekammer, 2011). Ein niedriger nutritiver Status ist ein Ausschlusskriterium für die Listung eines TTR-FAP Patienten zur Lebertransplantation. Gleichwie bestätigt auch diese deutsche Leitlinie die Bedeutung des mBMI für die Therapie von TTR-FAP-Patienten.</p> <p>Hinsichtlich der geforderten Validierung des mBMI als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte möchten wir zu bedenken geben, dass eine adäquate Validierung gemäß Methodenpapier des IQWiG im Hinblick auf die ausgesprochene Seltenheit der Erkrankung kaum möglich erscheint. Allerdings liefert die Literatur eindeutige Hinweise darüber, dass der mBMI Aussagen über folgende Punkte, die für die Patienten von höchster Bedeutung sind, zulässt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überleben (Suhr et al., 2003) - Überlebenszeit und neurodegenerative Symptome nach Leber- bzw. Herz-Leber-Transplantation (Adams et al., 2000, Barreiros et al., 2010) - Todesursache, inkurrente Infektionen und extreme Unterernährung (Coutinho et al., 1980, Rapezzi et al., 2010) - Erfolg einer Lebertransplantation (Adams et al., 2000, Barreiros et al., 2010) - Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation (Herlenius et al., 2004) 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus haben wir auf Basis des aus den Studien verfügbaren Datenmaterials einen möglichen Zusammenhang zwischen dem bei den TTR-FAP betroffenen Patienten erhobenen mBMI und deren Lebensqualität untersucht.</p> <p>Die bereits im Dossier zu Vyndaqel® ausführlich dargestellte Korrelationsstudie OS-001, in der sowohl gesunde Freiwillige als auch TTR-FAP-Patienten aller 3 Krankheitsstadien teilnahmen, zeigte dabei eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem mBMI und der empfundenen Lebensqualität, gemessen am Norfolk Total Quality of Life (N-TQoL) score (Spearman Korrelation $\rho = -0.599$, $p < 0.0001$) (Pfizer Pharma GmbH, 2012c). Die negative Korrelation kommt dadurch zustande, dass höhere Werte für den mBMI bessere, für den N-TQoL schlechtere Werte bedeuten. Die Ergebnisse dieser Studie sind insbesondere deshalb von Bedeutung, da sie eine große Spannweite von mBMI-Werten abdecken und den Zusammenhang deutlich erkennen lassen (Pfizer Pharma GmbH, 2012c).</p> <p>Selbst wenn man die Untersuchung der Korrelation auf das interessierende Kollektiv der frühen Krankheitssymptomatik (Stadium I) einschränkt, so ist noch ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von $\rho = -0.27$ (Studie FX-005, $p < 0.01$) bis $\rho = -0.33$ (Studie Fx-201) zu beobachten. Die fehlende Signifikanz des Zusammenhangs bei nonVAL30Met Patienten (Studie FX-201) ist dabei der geringen Fallzahl von $n = 20$ Patienten geschuldet.</p> <p>Auch die Veränderungen des mBMI im Laufe eines Jahres Therapie waren für die Patienten offensichtlich (Pfizer Pharma</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>GmbH, 2012b). So weist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Veränderung des mBMI nach 12 Monaten und des N-TQoL nach 12 Monaten einen signifikanten Korrelationskoeffizienten von $\rho=-0.25$ (Fx-005) bis $\rho=-0.3$ (Fx-201) auf. Alle Ergebnisse entstammen der Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip.</p> <p>Zusammenfassend sehen wir den modifizierten BMI als patientenrelevantes Kriterium für die Beurteilung des Zusatznutzens von Vyndaqel® in der add on Therapie.</p> <p>Dabei konnte die Therapie mit Vyndaqel® einen signifikanten Effekt auf die Veränderung des mBMI über die Studiendauer hinweg nachweisen, der bereits nach 6-monatiger Therapie signifikant war (Tabelle 1):</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustands (mBMI) aus RCT (Fx-005) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (siehe Tabelle 4-28 des vorgelegten Dossiers)</p> <table border="1" data-bbox="275 1145 1155 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 1145 356 1388">Studie</th> <th data-bbox="356 1145 607 1388">Tafamidis Total / LS Mittelwert (SE) / Median [Range]</th> <th data-bbox="607 1145 831 1388">Placebo Total / LS Mittelwert (SE) / Median [Range]</th> <th data-bbox="831 1145 936 1388">Zeit [Monate]</th> <th data-bbox="936 1145 1066 1388">Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo</th> <th data-bbox="1066 1145 1155 1388">p- Wert</th> </tr> </thead> </table>	Studie	Tafamidis Total / LS Mittelwert (SE) / Median [Range]	Placebo Total / LS Mittelwert (SE) / Median [Range]	Zeit [Monate]	Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo	p- Wert	
Studie	Tafamidis Total / LS Mittelwert (SE) / Median [Range]	Placebo Total / LS Mittelwert (SE) / Median [Range]	Zeit [Monate]	Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo	p- Wert			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
	<table border="1" data-bbox="277 474 1153 1015"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>*</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>[95%-KI]</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fx-005</td> <td>60</td> <td>17,1 (8,90)</td> <td>19,0 [- 127;167]</td> <td>5</td> <td>-30,5 (9,19)</td> <td>-21,8 [- 181;119]</td> <td>Nach 6 Monate n</td> <td>47,6 [22,3;72, 9]</td> <td>0,000 3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>49</td> <td>19,4 (10,2 3)</td> <td>18,1 [- 154;170]</td> <td>5</td> <td>-30,7 (10,2 4)</td> <td>-33,4 [- 197;166]</td> <td>Nach 12 Monate n</td> <td>50,2 [21,5;78, 8]</td> <td>0,000 7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>49</td> <td>39,3 (11,5 4)</td> <td>43,4 [- 123;198]</td> <td>4</td> <td>-33,8 (11,8 3)</td> <td>-32,2 [- 208;186]</td> <td>Nach 18 Monate n</td> <td>73,1 [40,4;105, 8]</td> <td><0,00 01</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1034 1153 1198">*Basiert auf einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (<i>repeated measurements</i>) KI: Konfidenzinterfall; LS-Mittelwert: <i>Least square</i> Mittelwert (Kleinste-Quadrate-Mittelwert); SE: <i>Standard Error</i> (Standardfehler)</p> <p data-bbox="277 1222 1153 1321">Auch in der offenen Studie Fx-201 an Patienten mit nonVal30Met Mutationen konnte die Therapie mit Vyndaqel® eine deutliche Verbesserung des mBMI zeigen (Tabelle 2):</p>													*									[95%-KI]		Fx-005	60	17,1 (8,90)	19,0 [- 127;167]	5	-30,5 (9,19)	-21,8 [- 181;119]	Nach 6 Monate n	47,6 [22,3;72, 9]	0,000 3		49	19,4 (10,2 3)	18,1 [- 154;170]	5	-30,7 (10,2 4)	-33,4 [- 197;166]	Nach 12 Monate n	50,2 [21,5;78, 8]	0,000 7		49	39,3 (11,5 4)	43,4 [- 123;198]	4	-33,8 (11,8 3)	-32,2 [- 208;186]	Nach 18 Monate n	73,1 [40,4;105, 8]	<0,00 01			
							*																																																		
							[95%-KI]																																																		
Fx-005	60	17,1 (8,90)	19,0 [- 127;167]	5	-30,5 (9,19)	-21,8 [- 181;119]	Nach 6 Monate n	47,6 [22,3;72, 9]	0,000 3																																																
	49	19,4 (10,2 3)	18,1 [- 154;170]	5	-30,7 (10,2 4)	-33,4 [- 197;166]	Nach 12 Monate n	50,2 [21,5;78, 8]	0,000 7																																																
	49	39,3 (11,5 4)	43,4 [- 123;198]	4	-33,8 (11,8 3)	-32,2 [- 208;186]	Nach 18 Monate n	73,1 [40,4;105, 8]	<0,00 01																																																

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Tabelle 2: Ergebnisse für die Veränderung des Ernährungszustands (mBMI) aus offener Studie Fx-201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (siehe Tabelle 4-76 des vorgelegten Dossiers)</p> <table border="1" data-bbox="277 620 1151 919"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 620 416 748">Studie</th> <th colspan="3" data-bbox="416 620 902 748">Tafamidis Total / Mittelwert (SD) / Median [Range]</th> <th data-bbox="902 620 1151 748">Zeit [Monate]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 748 416 834">Fx1A-201</td> <td data-bbox="416 748 517 834">17</td> <td data-bbox="517 748 680 834">-22,4 (77,01)</td> <td data-bbox="680 748 902 834">-26,7 [- 192,1;112,3]</td> <td data-bbox="902 748 1151 834">Nach 6 Monaten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 834 416 919"></td> <td data-bbox="416 834 517 919">16</td> <td data-bbox="517 834 680 919">16,6 (89,33)</td> <td data-bbox="680 834 902 919">8,3 [- 102,1;154,6]</td> <td data-bbox="902 834 1151 919">Nach 12 Monaten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Keine</i></p> <p><i>Da der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV iHv 50 Millionen € gemäß dem Beschluss zu Pirfenidon vom 15. März 2012 auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien bewertet, wird er die Nutzenbewertung des IQWiG für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis nicht heranziehen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a).</i></p>		Studie	Tafamidis Total / Mittelwert (SD) / Median [Range]			Zeit [Monate]	Fx1A-201	17	-22,4 (77,01)	-26,7 [- 192,1;112,3]	Nach 6 Monaten		16	16,6 (89,33)	8,3 [- 102,1;154,6]	Nach 12 Monaten	
Studie	Tafamidis Total / Mittelwert (SD) / Median [Range]			Zeit [Monate]													
Fx1A-201	17	-22,4 (77,01)	-26,7 [- 192,1;112,3]	Nach 6 Monaten													
	16	16,6 (89,33)	8,3 [- 102,1;154,6]	Nach 12 Monaten													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 18ff	<p><u>3) Ableitung eines Zusatznutzens aus der reduzierten Progression der neuropathischen Einschränkungen</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Bewertung kommt das IQWiG zu folgendem Ergebnis: „In der eingeschlossenen Studienpopulation waren neurologische Einschränkungen nicht stark ausgeprägt, die gemessenen Einschränkungen in den unteren Skalenbereichen des NIS-LL können nicht als schwere Symptomatik eingestuft werden. Wegen der geringfügigen Effektstärke bei nicht schwerer Symptomatik wird aus dem Effekt kein Zusatznutzen für den Endpunkt neurologische Einschränkung abgeleitet.“</p> <p><i>Pfizer sieht die Patientenrelevanz des NIS-LL als gegeben</i></p> <p>Der NIS-LL ist ein Instrument zur Messung der Veränderung in der sensomotorischen Neuropathie speziell im Bereich der unteren Extremitäten und beurteilt Muskelschwäche, Reflexverlust und Sensibilitätsverlust (Bril, 1999, Dyck et al., 1997). Als Subskala des NIS umfasst der NIS-LL Werte von 0 (normal) bis zu 88 Punkte (Verlust aller motorischen und sensorischen Fähigkeiten) und</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf dem in der Zulassungsstudie ermittelten geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der „Neuropathic Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL)-Skala.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass die in der Zulassungsstudie eingeschlossene Patientenpopulation nur eine geringe Ausprägung der Symptomatik aufweist. So entspricht der beim Studieneinschluss festgestellte mittlere Skalenwert von 9,9 Punkten nur 11 % des maximal möglichen Skalenwerts von 88 Punkten der NIS-LL-Skala zum Messen der neurologischen Beeinträchtigung.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bildet das Fortschreiten polyneuropathischer Sensibilitätsstörungen sowie klinische Veränderungen nach Intervention ab (Dyck et al., 2007). Der NIS-LL bewertet die motorischen Fähigkeiten der unteren Extremitäten, die auch zur Bestimmung der TTR-FAP-Krankheitsstadien heran gezogen werden (Coutinho et al., 1980). Die isolierte Charakterisierung der Funktion der unteren Extremitäten erlaubt insbesondere eine genauere Bewertung der Symptome im frühen Stadium der Erkrankung und das Fortschreiten der Symptomatik, der initial beeinträchtigten peripheren Nerven (Bril, 1999, Dyck et al., 2007).</p> <p>Eine Verschlechterung von 2 Punkten auf der 200 Punkte umfassenden NIS-Skala wurde als Forderung für die Differenzierbarkeit von Therapien bei der diabetischen Polyneuropathie (DPN) ausgewiesen (Consensus Report of the Peripheral Nerve Society on diabetic polyneuropathy) und in klinischen Studien beschrieben. Die Relevanz anderer Endpunkte soll gemäß dem Konsensus anhand dieser Grenze für den NIS abgeleitet werden. Auch das IQWiG stimmt mit uns überein, dass das im Dossier gewählte Response-Kriterium von einer Verschlechterung auf der NIS-LL Skala von weniger als 2 Punkten geeignet ist, den Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Neurogeneration zu bestimmen (Dossierbewertung S. 39).</p> <p>Pfizer sieht die indikationsübergreifende Anwendung des Schemas zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens kritisch</p> <p>Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV sind das Ausmaß des</p>	<p>Auf die vom G-BA beauftragte und vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung konnte für Tafamidis Meglumin nicht abgestellt werden. Der G-BA trifft seine Entscheidung auf der Grundlage der</p>

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzugeben.</p> <p>Weiterhin liefert § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV Definitionen der unterschiedlichen Kategorien für das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, ...) und nennt beispielhaft als Orientierung besonders zu berücksichtigende Kriterien für die einzelnen Kategorien.</p> <p>Anhand dieser exemplarisch als besonders zu berücksichtigenden Kriterien passt das IQWiG die Kriterienliste an und kommt zu folgenden Endpunktkategorien, die es gemäß ihrer Bedeutung wie folgt hierarchisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Mortalität 2) Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) 3) Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen 4) Lebensqualität 5) Nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) 6) Nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen. <p>Wir können das Bemühen des IQWiG um eine Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben mit dem Ziel eines objektiven Instruments zur Bewertung von medizinischen Interventionen in der frühen Nutzenbewertung nachvollziehen, möchte aber Folgendes zu bedenken geben und im Speziellen auf die besondere Situation bei</p>	für die Zulassung relevanten Studien.

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der vorliegenden Nutzenbewertung eines Medikaments für eine sehr seltene Erkrankung Stellung beziehen:</p> <p><i>Pfizer sieht die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens unter dem Gesichtspunkt von Orphan Drugs als ungeeignet</i></p> <p>Die Herleitung der Operationalisierung basiert auf den Annahmen, dass 2 (z. B. pivotale) Studien vorliegen („Die Hypothesengrenze für die verschobenen Hypothesen wird dann gerade so gewählt, dass die Power aus 2 Einzelstudien zu den üblichen Hypothesen der Power der gemeinsamen (gepoolten) Analyse zu den verschobenen Hypothesen entspricht.“ (Skipka, 2011). Von dieser Annahme kann im Entwicklungsprogramm von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), aber auch im Fall anderer Indikationen, wie z. B. im Bereich der Onkologie, aufgrund der geringen Zahl an Patienten (5/10.000) und den daraus resultierenden Schwierigkeiten bei der Rekrutierung, nicht ausgegangen werden. Bei Vyndaqel® basiert die Bewertung auf nur einer Studie und weist damit ein Studienprogramm vergleichbar mit anderen Therapien in Erkrankungen mit einer Prävalenz von <2/100.000 auf (Joppi et al., 2009). Die in der Operationalisierung des Zusatznutzens geforderten Konfidenzgrenzen können daher per definitionem nicht erreicht und daher auch nicht angewandt werden.</p> <p><i>Ergänzende Darstellung und Diskussion der absoluten Risikoreduktion</i></p> <p>Die neurologischen Einschränkungen der TTR-FAP-Patienten in</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>der pivotalen Studie Fx-005 wurden anhand der Response, einer Änderung um weniger als 2 Punkte auf der NIS-LL Skala, gemessen. Response bedeutete für die Patienten ein fehlendes bis maximal marginales Fortschreiten der neurologischen Einschränkung. Entsprechend den Vorgaben des G-BA wurde zur Bemessung des Zusatznutzens von Vyndaqel® ein relatives Effektmaß verwendet (Odds Ratio, OR). Auch das IQWiG zog für seine Bewertung ein relative Effektmaß heran (relatives Risiko, RR). Betrachtet man statt eines relativen Effektmaßes die absolute Risiko Differenz, so zeigte sich mit Vyndaqel® gegenüber Best Supportive Care eine absolute Risikoreduktion (ARR) in der Größenordnung von 20%. Die jeweiligen Ergebnisse der primären Analyse (Worst-Case Analyse), sowie der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen sind Tabelle 3 zu entnehmen.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse der primären Analyse sowie der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen: Neurologische Einschränkungen (NIS-LL Response)^a</p> <table border="1" data-bbox="277 1015 1151 1332"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Vyndaqel/BS C</th> <th colspan="2">Placebo/BSC</th> <th colspan="2">Vyndaqel/BSC vs. Placebo/BSC</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>RR^e [95%-KI]</th> <th>ARR [95%-KI]^f</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primär Analyse (ITT-LOCF)^b</td> <td>64</td> <td>29 (45,3)</td> <td>61</td> <td>18 (29,5)</td> <td>0,65 [0,41; 1,04]</td> <td>16% [-1%; 33%]</td> </tr> <tr> <td>Sensitivitäts- analyse (ITT-LOCF)^c</td> <td>64</td> <td>35 (54,7)</td> <td>61</td> <td>22 (36,1)</td> <td>0,66 [0,44; 0,99]</td> <td>19% [1%; 36%]</td> </tr> </tbody> </table>				Vyndaqel/BS C		Placebo/BSC		Vyndaqel/BSC vs. Placebo/BSC		N	n (%)	N	n (%)	RR ^e [95%-KI]	ARR [95%-KI] ^f	Primär Analyse (ITT-LOCF) ^b	64	29 (45,3)	61	18 (29,5)	0,65 [0,41; 1,04]	16% [-1%; 33%]	Sensitivitäts- analyse (ITT-LOCF) ^c	64	35 (54,7)	61	22 (36,1)	0,66 [0,44; 0,99]	19% [1%; 36%]
	Vyndaqel/BS C			Placebo/BSC		Vyndaqel/BSC vs. Placebo/BSC																							
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^e [95%-KI]	ARR [95%-KI] ^f																							
Primär Analyse (ITT-LOCF) ^b	64	29 (45,3)	61	18 (29,5)	0,65 [0,41; 1,04]	16% [-1%; 33%]																							
Sensitivitäts- analyse (ITT-LOCF) ^c	64	35 (54,7)	61	22 (36,1)	0,66 [0,44; 0,99]	19% [1%; 36%]																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Sensitivitäts- analyse (EEP) ^d	45	27 (60,0)	42	16 (38,1)	0,63 [0,40; 1,00]	22% [1%; 42%]	
<p>ARR: Absolute Risikodifferenz (absolute risk reduction); BSC: Best Supportive Care; EEP: Efficacy Evaluable Population; ITT: Intention-to-treat; 95%-KI: 95%-iges Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs; RR: relatives Risiko a: Responsekriterium: Änderung <2 Punkte auf der NIS-LL Skala; d. h. kein Fortschreiten der neurologischen Einschränkung. b: Patienten mit vorzeitigem Abbruch wegen Lebertransplantation (N = 26) wurden als Nonresponder ausgewertet, die fehlenden Werte der Patienten mit vorzeitigem Abbruch aus anderen Gründen (N=11) wurden mit der LOCF-Methode ersetzt. c: Fehlende Werte zu Studienende der Patienten mit vorzeitigem Abbruch wegen Lebertransplantation (N=26) wurden durch ein logistisches Regressionsmodell ersetzt (die Wahrscheinlichkeit einer Response für diese Abbrecher in den jeweiligen Behandlungsgruppen wurde für beide Behandlungen mit dem medianen Baseline NIS-LL der Patienten, die eine Transplantation erhielten, geschätzt), die fehlenden Werte der Patienten mit vorzeitigem Abbruch aus anderen Gründen (N=11) wurden mit der LOCF-Methode ersetzt. d: Patienten mit voller Behandlungsdauer unter Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie aufgrund einer Transplantation abgebrochen hatten e: Umgekehrte Effektrichtung für das relative Risiko (für Response), d. h. Placebo/BSC vs. Vyndaqel/BSC f: Das 95%-ige Konfidenzintervall für die NIS-LL Response wurden mithilfe der Normal-approximation der Binomialverteilung berechnet.</p>								
Eine Risikoreduktion von 20% muss für diese Indikation, insbesondere angesichts der Schwere und der Seltenheit der								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankung, sowie des Fehlens einer Therapiealternative als erheblicher Zusatznutzen angesehen werden. Vorgeschlagene Änderung: <i>Keine</i> <i>Da der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV iHv 50 Millionen € gemäß dem Beschluss zu Pirfenidon vom 15. März 2012 auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien bewertet, wird er die Nutzenbewertung des IQWiG für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis nicht heranziehen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a).</i>	
S. 52, Z. 4	<u>4) Zu erwartende Patientenzahl der mit Vyndagel® behandelten GKV-Versicherten</u> Anmerkung: In seiner Bewertung macht das IQWiG folgende Aussage: „Das Institut hat Anlass, die vom pU angegebene Zahl von 15 GKV-Patienten in der Zielpopulation als Unterschätzung anzusehen.“ Über die vor allem lokal gehäuft vorkommenden hereditären Amyloidosen ist es schwierig, eine gesicherte Aussage zur Prävalenz und Inzidenz zu finden. In bestimmten Regionen Portugals (endemische Gebiete) liegt die Prävalenz der TTR-FAP	Die Anzahl der für die Therapie prinzipiell geeigneten Patienten wird aufgrund der Faktoren Anzahl von GKV-Versicherten mit der ICD 10 Diagnose E85.1 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) und Anteil der Erkrankten im Stadium 1 ermittelt. Von dieser Zahl werden die bereits transplantierten Patienten abgezogen, somit resultiert die Anzahl von für die Therapie mit Tafamidis geeigneten Patienten. <ul style="list-style-type: none">- Anzahl von GKV-Versicherten im Jahr 2010 mit der ICD 10 Diagnose E85.1: 536 (nach § 130b in Verbindung mit §

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beispielsweise bei bis zu 1/1.000 Einwohner (Sousa et al., 1995, Schmidt et al., 1999), für nicht-endemische Gebiete sind weltweit nur sehr wenige Daten verfügbar. Generell kann die Erkrankung sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten (Röcken et al., 2006).</p> <p>Die im vorgelegten Dossier dargestellte abschließende und evidenzbasierte Angabe zur Prävalenz und Inzidenz der TTR-FAP in Deutschland beruht auf Datenquellen einer systematischen Literaturrecherche, Angaben von Organisationen in der Diagnostik und Therapie der TTR-FAP, Angaben aus Registern zur TTR-FAP und einer Expertenbefragung identifizierter Zentren zur Behandlung der TTR-FAP.</p> <p>Diese Ableitungen sind im Vergleich zu systematischen Studien wie großen Kohortenstudien von geringerem Evidenzgrad. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der föderalistischen und damit kleinteiligeren Struktur der Gesundheitssysteme in Deutschland, sind epidemiologische Angaben zur TTR-FAP, im Gegensatz zu Ländern mit häufigerem Auftreten (Schweden, Portugal) oder einer zentralistischen Struktur zur Behandlung von seltenen Krankheiten (Frankreich), nicht in der Fachliteratur zu finden.</p> <p>Die Populationsgröße wurde daher auf Basis aller zur Verfügung stehenden Quellen und unter Berücksichtigung der Angaben identifizierter Zentren abgeschätzt.</p> <p>Folgende Annahmen zum Patientenkollektiv wurden getroffen:</p>	<p>217f SGB V)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten in Stadium I: 44 % der Gesamtzahl, basierend auf der Verweildauer von 5,6 Jahren im Stadium 1 (Coutinho et al., 1980) - Anteil bereits transplanteder Patienten: 83 % (AMS GmbH, 2011, Angaben des Dossiers) <p>Hiermit resultiert eine Zahl von 40 Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p>Für eine Sensitivitätsanalyse der Patientenzahl im Anwendungsgebiet wird die Diagnoserate der Erkrankung variiert, um so eine Obergrenze der Patientenzahl zu erhalten.</p> <p>Die Diagnoserate könnte durch eine häufigere spezifische Diagnostik von aktuell 25 % (Angaben des Dossiers, AMS GmbH, 2011) auf 65 % gesteigert werden.</p> <p>Die so ermittelte Patientenzahl als obere Grenze der Sensitivitätsanalyse beträgt 104 Patienten im Anwendungsgebiet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Prävalenzrate liegt in Gebieten (wie z. B. Deutschland), die nicht zu Ländern mit großen endemischen Hotspots gehören, zwischen 0,6 und 1,1/100.000 Einwohnern. Dies bedeutet bei konservativer Schätzung von 1,1/100.000 Einwohnern eine theoretische Prävalenz für Deutschland im Jahr 2011 von 895 Patienten (AMS GmbH, 2011).</p> <p>Vyndaqel® ist für die „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I“ zugelassen.</p> <p>Nach den verfügbaren Quellen ergaben sich 15 Patienten, für das Jahr 2011 für eine Therapie mit Vyndaqel® geeignet waren (AMS GmbH, 2011).</p> <p>Die vom IQWiG in seiner Stellungnahme berichteten Zahlen, die das Institut zur Annahme einer Unterschätzung der vorausgesagten Patientenzahl veranlasst haben, entstammen einer Sekundäranalyse von GKV-Kassendaten. Der Datensatz stammte von einer überregional tätigen Krankenkasse mit 3,2 Millionen Versicherten. Wie vom IQWiG dargelegt, sind diese Zahlen starken Schwankungen unterworfen, d. h. es werden 19, 22, 46 und 26 Versicherte im jeweiligen Kalenderjahr (2005, 2006, 2007 und 2008) berichtet. Gerade die hohe Zahl im Jahr 2007 ist nicht eindeutig erklärbar. Experten vermuten jedoch dass dieser einmalige Anstieg mit den Veränderungen der Zuweisungskriterien von Transplantaten für TTR-FAP-Patienten durch die Einführung des matchMELD Scores in Zusammenhang stehen (persönliche</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kommunikation mit Barreiros, 2011). Auch gesteht das IQWiG selbst ein, dass in diese Berechnung auch Patienten fallen können, die nicht zum Zulassungsgebiet von Vyndaqel® gehören (z. B. andere Krankheitsstadien, andere seltene hereditäre Amyloidneuropathien bzw. keine [manifeste] begleitende Polyneuropathie oder bereits Lebertransplantierte); auch seien Fehldiagnosen bzw. Fehlkodierungen nicht auszuschließen. Eine Hochrechnung der erwarteten Patientenzahl auf der Basis dieser Sekundärdaten erscheint uns daher nicht als angemessen.</p> <p>Vielmehr haben wir den Vorschlag vom IQWiG in seiner Bewertung (S. 51, Z. 24) aufgegriffen, und eine Sensitivitätsanalyse der zugrundeliegenden Annahmen und daraus resultierenden Patientenprognose durchgeführt (Pfizer Pharma GmbH, 2012a). Die der Sensitivitätsanalyse zugrunde gelegten Annahmen stellen dabei obere Extremwerte dar, weichen von der zur Verfügung stehenden Literatur oder Expertenmeinung ab und werden in der Realität daher aller Voraussicht nach nie erreicht werden. Um dem G-BA jedoch eine Obergrenze der zu erwartenden Patientenzahl zur Verfügung zu stellen, werden diese im Folgenden trotz aller zugrundeliegenden Limitationen und Caveats dargestellt:</p> <p>Unter der Annahme eines höheren Anteils an Patienten in Stadium I, einer längeren Verweildauer in Stadium I, insbesondere aufgrund der Therapieeffekte durch die Gabe von Vyndaqel®, einer höheren Diagnoserate von TTR-FAP sowie einer geringeren Rate an Patienten mit erfolgter Lebertransplantation sind im ersten Jahr maximal 46 mit Vyndaqel® behandelbare Patienten zu erwarten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch eine Steigerung der Disease Awareness steigt diese Patientenzahl schrittweise an und erreicht 6 Jahre nach Einführung von Vyndaqel® sein Maximum von 84 Patienten (Pfizer Pharma GmbH, 2012a).</p> <p>Selbst bei dieser Extremwertschätzung wird die vom Gesetz vorgegebene Umsatzschwelle von 50 Mio Euro per annum für die frühe Nutzenbewertung von Orphan Drugs weit unterschritten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Keine</i></p> <p><i>Da der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV iHv 50 Millionen € gemäß dem Beschluss zu Pirfenidon vom 15. März 2012 auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien bewertet, wird er die Nutzenbewertung des IQWiG für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis nicht heranziehen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a).</i></p>	

Literaturverzeichnis

- [1] ADAMS, D., SAMUEL, D., GOULON-GOEAU, C., et al. 2000. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 123 (Pt 7), 1495-504.
- [2] AMS GMBH 2011. Epidemiologie der TTR-FAP (Familiäre Amyloid Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in Deutschland. Advanced Medical Services GmbH.
- [3] ANDO, Y., NAKAMURA, M. & ARAKI, S. 2005. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 62, 1057-62.
- [4] ANDRADE, C. 1952. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 75, 408-27.
- [5] ANDRADE, C., CANIJO, M., KLEIN, D., et al. 1969. The genetic aspect of the familial amyloidotic polyneuropathy. Portuguese type of paramyloidosis. *Humangenetik*, 7, 163-75.
- [6] BARREIROS, A. P., POST, F., HOPPE-LOTICHIUS, M., et al. 2010. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl*, 16, 314-23.
- [7] BENSON, M. D. 2001. Amyloidosis. In: SCRIVER, C. R., BEAUDET, A. L., SLY, W. S., VALLE, D. (Hrsg.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. Aufl. New York: McGraw Hill.
- [8] BENSON, M. D. 2003. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17, 909-27.
- [9] BERGETHON, P. R., SABIN, T. D., LEWIS, D., et al. 1996. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology*, 47, 944-51.
- [10] BRIL, V. 1999. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*, 41 Suppl 1, 8-13.
- [11] BUNDESÄRZTEKAMMER 2011. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Richtlinien zur Lebertransplantation.
- [12] BUXBAUM, J. 2007. Transthyretin and Transthyretin Amyloidosis. In: UVERSKY, V. N. & FINK, A. (Hrsg.) *Protein Misfolding: Aggregation and Conformational Diseases*. Boston: Springer.
- [13] COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES 2006. COMMISSION DECISION of 28-VIII-2006 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of "N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate" as an orphan medicinal product. Brussels: European Medicines Agency.

- [14] CONNORS, L. H., LIM, A., PROKAEVA, T., et al. 2003. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*, 10, 160-84.
- [15] COSTA, P. P., FIGUEIRA, A. S. & BRAVO, F. R. 1978. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 75, 4499-503.
- [16] COUTINHO, P., SILVA, M., LIMA, J. L., et al. 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: GRENNER, G. G., COSTA, P. P. & FREITAS, A. F. (Hrsg.) *Amyloid and amyloidosis 1979. Proceedings of the third international symposium on amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica.
- [17] DYCK, P. J., DAVIES, J. L., LITCHY, W. J., et al. 1997. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*, 49, 229-39.
- [18] DYCK, P. J., NORELL, J. E., TRITSCHLER, H., et al. 2007. Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care*, 30, 2619-25.
- [19] EUROPÄISCHES PARLAMENT UND RAT DER EUROPÄISCHEN UNION 1999. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. In: EUROPÄISCHES PARLAMENT UND RAT DER EUROPÄISCHEN UNION (ed.) 141/2000.
- [20] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2009. Public summary of positive opinion for orphan designation of N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate for the treatment of familial amyloid polyneuropathy. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006269.pdf.
- [21] FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY WORLD TRANSPLANT REGISTER 2009. FAPWTR and the Domino Transplant Register: Update on behalf of reporting members of the FAPWTR. Sponsors: Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institutet, Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register.
- [22] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2012a. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis Meglumin [Online]. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Adresse: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/25/> [Aufgerufen am 16.03.2012].
- [23] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pirfenidon. Vom 15. März 2012. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf.
- [24] HELLMAN, U., ALARCON, F., LUNDGREN, H. E., et al. 2008. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 15, 181-6.
- [25] HERLENIUS, G., WILCZEK, H. E., LARSSON, M., et al. 2004. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy:

results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation*, 77, 64-71.

- [26] HOLMGREN, G., ERICZON, B. G., GROTH, C. G., et al. 1993. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*, 341, 1113-6.
- [27] HUND, E., LINKE, R. P., WILLIG, F., et al. 2001. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology*, 56, 431-5.
- [28] JOPPI, R., BERTELE, V. & GARATTINI, S. 2009. Orphan drug development is not taking off. *British journal of clinical pharmacology*, 67, 494-502.
- [29] LEWIS, W. D., SKINNER, M., SIMMS, R. W., et al. 1994. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Transplant*, 8, 107-10.
- [30] ORPHANET. 2011. Prävalenz seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben. Orphanet Report Series, Seltene Krankheiten Datenerhebung, November 2011 [Online]. Verfügbar:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [Aufgerufen am 30.03.2012].
- [31] PFIZER PHARMA GMBH 2011. Expertenbefragung zu Epidemiologie, Diagnose und Behandlung der hereditären TTR-FAP (Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in vier behandelnden Zentren in Heidelberg, Mainz, Münster und Hannover.
- [32] PFIZER PHARMA GMBH 2012a. Epidemiologie der TTR.
- [33] PFIZER PHARMA GMBH 2012b. Tafamidis - mBMI and Norfolk TQOL change.
- [34] PFIZER PHARMA GMBH 2012c. Tafamidis - mBMI exploration.
- [35] PFIZER SPECIALTY UK LIMITED 2011. Fachinformation zu Vyndaqel (Tafamidis-Meglumin).
- [36] PLANTE-BORDENEUVE, V., CARAYOL, J., FERREIRA, A., et al. 2003. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *Journal of medical genetics*, 40, e120.
- [37] POMFRET, E., GISH, R. G. & BRANDHAGEN, D. 2006. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 12, S100-1.
- [38] RAPEZZI, C., QUARTA, C. C., RIVA, L., et al. 2010. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*, 7, 398-408.
- [39] REILLY, M. M. & STAUNTON, H. 1996. Peripheral nerve amyloidosis. *Brain Pathol*, 6, 163-77.
- [40] ROBERTS, M. S., ANGUS, D. C., BRYCE, C. L., et al. 2004. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 10, 886-97.

- [41] RÖCKEN, C., ERNST, J., HUND, E., et al. 2006. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen--Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V (www.amyloid.de). Dtsch Med Wochenschr, 131, S45-66.
- [42] SARAIVA, M. J. 2001. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. Hum Mutat, 17, 493-503.
- [43] SCHIFFNER-ROHE, J. & SCHMITTER, S. 2011. Progressionsverzögerung durch Tafamidis im Vergleich zu Placebo/Best Supportive Care nach der zu erwartenden Wartezeit auf ein Lebertransplantat - eine Projektion. Berlin: Pfizer Pharma GmbH.
- [44] SCHMIDT, H. H., PROPSTING, M. J. & MANNS, M. P. 1999. Die hereditäre Amyloidose. Der Internist, 40, 493-501.
- [45] SKIPKA, G. 2011. Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene – statistische Überlegungen.
- [46] SOUSA, A., COELHO, T., BARROS, J., et al. 1995. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). Am J Med Genet, 60, 512-21.
- [47] SUHR, O., DANIELSSON, A., HOLMGREN, G., et al. 1994. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. J Intern Med, 235, 479-85.
- [48] SUHR, O. B., ANAN, I., AHLSTROM, K. R., et al. 2003. Gastric emptying before and after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type (Val30Met). Amyloid, 10, 121-6.
- [49] SUHR, O. B., FRIMAN, S. & ERICZON, B. G. 2005. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis, 12, 233-8.
- [50] TAKEI, Y., IKEDA, S., IKEGAMI, T., et al. 2005. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. Internal medicine, 44, 1151-6.
- [51] TASHIMA, K., ANDO, Y., TERAZAKI, H., et al. 1999. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. J Neurol Sci, 171, 19-23.
- [52] TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS OUTCOME SURVEY 2011. Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) - Interim Data EQ-5D.
- [53] YAMAMOTO, S., WILCZEK, H. E., NOWAK, G., et al. 2007. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. Am J Transplant, 7, 2597-604.
- [54] ZELDENRUST, S. R. 2010. ATTR: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. In: GERTZ, M. A. & RAJKUMAR, S. V. (Hrsg.) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment. New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Humana Press.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	05.04.2012
Stellungnahme zu	Tafamidis Meglumin/Vyndaqel
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Inna Dabisch, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2012 auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für das Orphan-Medikament Tafamidis Meglumine (Vyndaqel®) von Pfizer Pharma GmbH zur Behandlung der Amyloidose veröffentlicht. Laut IQWiG-Bewertung sei der Zusatznutzen von Tafamidis Meglumine gegenüber den bisherigen Behandlungsmethoden nicht ableitbar. Das IQWiG resümiert jedoch in seiner Gesamtaussage zum Zusatznutzen, dass sich dieser aus der gesetzlichen Grundlage für die Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden ergibt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden als belegt durch die Erteilung der Zulassung.</p> <p>Tafamidis Meglumine (Vyndaqel®) wird zur Verzögerung der Nervenschädigung durch Transthyretin-Amyloidose angewendet, einer seltenen Erbkrankheit, bei der sich Amyloid-Fasern im Körpergewebe, einschließlich des Nervengewebes, anreichern. Mit Vyndaqel® werden erwachsene Patienten im Frühstadium der Nervenkrankheit behandelt. Den Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) wird ihr medizinischer Nutzen und Zusatznutzen durch die Erteilung der Zulassung bestätigt.</p> <p>Zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) steht bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung; eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA existiert nicht. Der Zusatznutzen von Tafamidis kann daher direkt durch den Vergleich mit Placebo aus den Studien abgeleitet werden. Der pharmazeutische Hersteller gibt <i>best supportive care</i> als zweckmäßige</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. VerfO niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2012 auf den Internetseiten des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Da Tafamidis Meglumine zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie an im Einklang mit der G-BA-Festlegung. Verglichen wurden therapeutische Effekte in den Patientengruppen mit Tafamidis in Kombination mit symptomatischer <i>best supportive care</i> versus reiner <i>best supportive care</i>.</p> <p>Für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte das IQWiG keinen Zusatznutzen ableiten. Zu Nebenwirkungen von Tafamidis konnten ebenfalls keine Aussagen gemacht werden.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Diesen Grundsatz hat das IQWiG bei seiner Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens des Tafamidis Meglumini (Vyndaqel®) berücksichtigt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA. Nicht nachvollziehbar ist aber, dass das IQWiG dennoch eine eigene Bewertung unter Berücksichtigung der Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen/Schaden der Gesamtaussage vorangestellt hat.</p> <p>Daher ist die Ankündigung des G-BA begrüßenswert, dass er künftig keine Bewertungsaufträge für Orphan Drugs mehr an das IQWiG vergeben wird, sondern diese selbst bewerten will, wobei die Vergleichstherapie der Zulassungsstudien akzeptiert wird</p>	<p>Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumini hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Der G-BA trifft seine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien</p>
<p>Rechtliche Aspekte</p> <p>Bei Tafamidis Meglumini handelt es sich um ein Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP). Nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs bereits durch seine Zulassung als belegt. Somit sind auch in der Verfahrensordnung des G-BA und in der entsprechenden Dokumentvorlage Sonderregelungen vorgesehen.</p>	<p>Da Tafamidis Meglumini zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 der G-BA VerfO müssen nicht vorgelegt werden. § 5 Absatz 7 bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Dieser Pflicht ist auch der pharmazeutische Unternehmer (Pfizer Pharma GmbH) mit Einreichung des Dossiers nachgekommen und hat für Tafamidis Meglumine einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht, was in Anbetracht der Tatsache des Vorliegens eines Orphan Drugs und der vorhandenen Evidenz nachvollziehbar erscheint. Dagegen ist die Einstufung durch das IQWiG rechtlich zu hinterfragen.</p> <p>Nach § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung. In § 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V heißt es: Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse dürfen den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen. Da der Zusatznutzen für Orphan Drugs nach § 35a SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und somit die Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassungsentscheidung auf die sozial-rechtliche Nutzenbewertung hier gegeben ist, ist eine Einstufung des Zusatznutzens durch das IQWiG rechtlich nicht ableitbar und darüber hinaus überflüssig. Ein bedeutsamer Zusatznutzen ist per Gesetz für zugelassene Orphan Drugs vorgesehen. Vielmehr soll im Dossier auf die Patientengruppen mit diesem bedeutsamen Zusatznutzen Bezug genommen werden.</p> <p>Zusammenfassend heißt dies, dass das IQWiG nicht eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung (Zusatznutzen versus unerwünschte Ereignisse) durchführen kann, die in ihrer Qualität von der entsprechenden Abwägung der Zulassungsbehörde abweichen kann.</p>	<p>Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumine hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methodische Aspekte</p> <p>1. Hintergrund</p> <p>Die Antworten der dem medizinisch-fachlichen Berater durch das IQWiG im Rahmen seines angewandten Fragekatalogs gestellten Fragen sind erneut nicht explizit berichtet worden. Da die Bewertung des IQWiG einer Anhörung unterworfen wird, ist die Darlegung der Antworten der medizinisch-fachlichen Berater von Relevanz, insofern diese auf den Bericht des IQWiG in wichtigen Fragestellungen wie beispielsweise alternative Behandlungen für ein gegebenes Krankheitsbild Einfluss nehmen kann. Gleiches gilt auch für die befragten Patienten bzw. Patientenorganisationen. Mit der Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte ist das Transparenzgebot, auf das sich das Institut selbst in der Öffentlichkeit bezieht, nicht erfüllt. Eine ausreichende Transparenz erfordert die Veröffentlichungen der Antworten der durch das IQWiG befragten Experten und Patienten.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Da außer den bereits im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und im Bewertungsbericht des IQWiG genannten Literaturquellen keine weiteren Literaturquellen im Rahmen der Stellungnahme zitiert wurden, werden somit keine zusätzlichen Quellen inklusive einer RIS-Datei eingereicht. Alle zitierten Quellen liegen somit dem G-BA vor.</p>	

5.3 Stellungnahme des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	05. April 2012
Stellungnahme zu	Tafamidis Meglumin/Vyndaqel®
Stellungnahme von	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat die frühe Nutzenbewertung von Tafamidis Meglumin, einem gemäß der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassenen Orphan Drug, am 14.12.2011 beim IQWiG in Auftrag gegeben und die Bewertung des IQWiG am 15.03.2012 auf der G-BA-Homepage veröffentlicht mit dem Hinweis, dass er die Nutzenbewertung des IQWiG für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis nicht heranziehen wird, da der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in Höhe von 50 Millionen Euro gemäß dem Beschluss zu Pirfenidon vom 15. März 2012 auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien bewertet.</p> <p>Mit dieser Entscheidung werden für das weitere Verfahren erhebliche Anteile des IQWiG-Bewertungsberichts hinfällig. Es bleibt daher fraglich, aus welchem Grund zu diesen Anteilen ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt wird, wenn der G-BA bereits im Vorfeld angibt, diese Bewertungsanteile nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heranziehen zu wollen.</p> <p>Die Entscheidung des G-BA, den Bewertungsbericht zu veröffentlichen und hierzu ein Stellungnahmeverfahren durchzuführen, obwohl die Bewertung nicht herangezogen werden soll, geht zu Lasten des pharmazeutischen Unternehmers. Denn es kann nicht außer Acht gelassen werden, dass der Bewertungsbericht nunmehr in den folgenden Verfahrensstufen dem pharmazeutischen Unternehmer</p>	<p>Da Tafamidis Meglumin zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumin hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Der G-BA trifft seine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entgegengehalten wird, obwohl er nicht der Rechtslage entspricht. Konsequenter wäre es gewesen, den Bewertungsauftrag an das IQWiG zurückzuziehen und die Bewertung des G-BA zur Basis des Stellungnahmeverfahrens zu machen.</p> <p>Im Gegensatz zum Pirfenidon-Bewertungsbericht äußert sich das IQWiG im vorliegenden Bewertungsbericht nicht zum Ausmaß des Zusatznutzens sondern zieht sich auf eine rechtlich gesicherte Position eines „qua Gesetz belegten Zusatznutzens“ zurück, der vom G-BA zu quantifizieren sei. Die Zusammenschau der Bewertungsergebnisse und ein entsprechender ergänzender Kommentar des IQWiG lassen jedoch erkennen, dass dieses keinen Zusatznutzen gefunden hat bzw. die gefundenen Effekte selbst bei wohlwollender Betrachtung zu schwach seien, um einen Zusatznutzen festzustellen.</p> <p>Hierbei ist erneut zu kritisieren, dass das IQWiG die Feststellungen der Zulassungsbehörde (hier: der Europäischen Kommission) nicht übernimmt, obwohl diese auf Basis der gleichen Datengrundlage die Ausweisung als Orphan Drug im Rahmen der Zulassungsentscheidung bestätigt hat und damit anerkannt hat, dass das betreffende Arzneimittel entweder erstmalig eine zugelassene Behandlungsalternative für die betroffenen Patienten bietet oder im Falle einer vorhandenen Therapieoption von erheblichem Nutzen ist. Wobei „erheblicher Nutzen“ gemäß Artikel 3 Absatz 2 der Verordnung (EG) 847/2000 als ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten definiert ist.</p> <p>Der BPI hält es zudem für erforderlich, dass der G-BA für Orphan Drugs unterhalb der o. g. Umsatzschwelle ein gesondertes Dossier-Template mit entsprechenden Erläuterungen zur Verfügung stellt, das deutlich macht, welche Angaben der pharmazeutische Unternehmer übermitteln muss. Nach Auffassung des BPI sind dies die Angaben nach § 35a Abs. 3 Nr. 1, 4-6 SGB V, also zu den zugelassenen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebieten, zur Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung sowie zur Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.</p> <p>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass in den Erläuterungen zu den allgemeinen Anforderungen für das Modul 4 zurzeit aufgeführt wird, dass für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle Angaben im Abschnitt 4.3 nicht vorzulegen sind, keine Aussagen werden hingegen zum Abschnitt 4.2 gemacht. Da es sich hier um Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens handelt, wäre u. E. auch dieser Abschnitt für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle nicht auszufüllen. Es wird bei der Anpassung der Dossieranforderungen um eine entsprechende Klarstellung gebeten.</p>	

5.4 Stellungnahme des Lebertransplantierte Deutschland e. V.

Datum	05. April 2012
Stellungnahme zu	Tafamidis Meglumin
Stellungnahme von	Lebertransplantierte Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebertransplantierte Deutschland e. V. ist in Deutschland der größte Patientenverband für Lebertransplantierte und Menschen mit schweren Lebererkrankungen, die auf eine Transplantation warten. Unter unseren Mitgliedern sind auch an der familiären Amyloidose erkrankte Patienten. Dabei handelt es sich in der Regel um Wartepatienten, die angesichts des massiven Mangels an Spenderorganen auf ein Spenderorgan warten.</p>	
<p>Die familiäre Amyloidose ist eine sehr schwere mit dem Tode endende Erkrankung, die innerhalb von zehn Jahren nach ihrem Ausbruch drei Stufen (Stufe 1 bis 3) durchläuft. Dabei ist die Leber im Regelfall von den Eiweißablagerungen selbst nicht befallen. Die Leber eines Amyloidose-Patienten kann daher in geeigneten Fällen für eine Dominotransplantation bei geeigneten anderen Transplantationsempfängern verwendet werden. 2011 wurden insgesamt 11 dieser Domino-Transplantationen in Deutschland durchgeführt.</p> <p>Es handelt sich bei der familiären Amyloidose, wie das IQWiG zu Recht betont, um eine sehr seltene Erkrankung (rare disease).</p> <p>Das in der Nutzenbewertung zu beurteilende Medikament ist also ein Orphan Drug mit einer eng beschränkten Zulassung auf die Stufe 1 der familiären Amyloidose.</p> <p>Der Nutzenbewertung kann daher auch nur der Zulassungsumfang der Stufe 1 zugrunde gelegt werden, auch wenn unser Verband nicht verkennt, dass die familiäre Amyloidose innerhalb eines Zeitraums von ca. 10-15 Jahren zum Tode führt, wenn keine Lebertransplantation durchgeführt wird.</p>	<p>Zur Bestimmung des Ausmaßes des als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumin hat der G-BA die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf dem in der Zulassungsstudie ermittelten geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der „Neuropathic Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL)-Skala.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass die in der Zulassungsstudie eingeschlossene Patientenpopulation nur eine geringe Ausprägung der Symptomatik aufweist. So entspricht der beim Studieneinschluss festgestellte mittlere Skalenwert von 9,9 Punkten nur 11 % des maximal möglichen Skalenwerts von 88 Punkten der NIS-LL-Skala zum Messen der neurologischen Beeinträchtigung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die einzige Möglichkeit der Behandlung vom familiärer Amyloidose ist die Lebertransplantation, die wegen des sich verschlechternden Allgemeinzustandes der Erkrankten so frühzeitig wie möglich erfolgen sollte, um die gesundheitlichen Schäden an wichtigen Organen durch Eiweißablagerungen zu gering wie möglich zu halten.</p> <p>Die sicher diagnostizierte Erkrankung sowie die durch Biopsie festgestellten Eiweißablagerungen in mindestens einem Organ sind daher bei Vorliegen eines zusätzlichen Kriteriums von drei möglichen weiteren Kriterien (mBMI, Polyneuropathie, Ausschluss kardialer Funktionsstörungen) nach den Feststellungen der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer Voraussetzung für eine von der Regel abweichende Standard Exception und der Einräumung eines MatchMeld anstelle der üblichen labMeldScore-Reihung.</p> <p>Für die an familiärer Amyloidose erkrankten Patienten ist es daher von massiver Beutung, möglichst lange in einer leichten, weniger schadenverursachenden Stufe der Erkrankung zu verbleiben, um überhaupt die für sie lebensrettende Lebertransplantation zu erhalten.</p> <p>Angesichts des gegenwärtigen Organmangels besteht für die an familiärer Amyloidose erkrankten Patienten eine erhebliche Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit weiter fortschreitet und zusätzliche Schäden an lebenswichtigen Organen hervorruft.</p> <p>2011 konnten insgesamt für alle Grunderkrankungen lediglich 1.199 Patienten eine Leber transplantiert erhalten. Mehr als 2.000 Patienten stehen aktuell auf der Warteliste. Da ist es von großer Bedeutung, dass die familiäre Amyloidose im Fortschreiten der Erkrankung so lange hinausgezögert wird, bis ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht.</p> <p>Unser Verband ist der Ansicht, dass für Patienten, die an familiärer</p>	<p>Der modifiziert body mass index (mBMI) lag bei Studieneinschluss im Mittelwert bei 1008 und damit erheblich über dem prognostisch bedeutsamen Wert von 600. Aufgrund von publizierter Evidenz ist ein mBMI von < 600 mit einer deutlich erhöhten Mortalität nach Lebertransplantation verbunden (Herlenius 2004). Ein mBMI von >700 ist eines der zusätzlichen Kriterien der Bundesärztekammer nach den sogenannten matchMELD-Kriterien für die Lebertransplantation bei Transthyretin-Amyloidose (Bundesärztekammer 2011).</p> <p>Die Lebertransplantation stellt die einzige aktuell vorhandene Therapieoption für die Transthyretin-Amyloidose dar.</p> <p>Der in der Studie als sekundärer Endpunkt gemessene Verlauf des mBMI zeigte einen signifikanten Unterschied mit günstigeren Werten für die mit Tafamidis behandelte Gruppe, der G-BA beurteilt allerdings die klinische Relevanz der in der Studie beobachteten Effekte als fraglich.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Amyloidose erkrankt sind und sich noch in Stufe 1 befinden, bei ärztlich verantworteter Anwendung des Medikaments von einem mittleren Zusatznutzen ausgegangen werden sollte. Dabei sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie zugrunde zu legen. Nach den Ergebnissen der Zulassungsstudie hat das Medikament bei einer nicht unerheblichen Zahl von Patienten eine krankheitsverzögernde Wirkung, so dass der Krankheitsverlauf verlangsamt wird und sich die Aussichten auf die Durchführung einer lebensverlängernden Lebertransplantation verbessern.</p> <p>Angesichts der gesetzgeberischen Wertentscheidung im AMNOG, Orphan Drugs zu privilegieren und einen Zusatznutzen gesetzlich einzuräumen, ist aus unserer Sicht nicht nur der Zusatznutzen anzunehmen, sondern von mindestens einem mittleren Zusatznutzen auszugehen, auch wenn dies angesichts der geringen Patientenzahlen nicht evidenzbasiert sein sollte. Dies ist die unmittelbare Folge aus der gesetzgeberischen Wertentscheidung der Privilegierung von Medikamenten für seltene Krankheiten.</p>	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Tafamidis Meglumin

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 24. April 2012
von 11.35 Uhr bis 12.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Reimann

Herr PD Dr. Löschmann

Herr Marx

Frau Schiffner

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.35 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich begrüße Sie sehr herzlich zu unserer zweiten Anhörung heute, in der es um das Präparat Tafamidis Meglumin zur Behandlung der TTR-Amyloidpolyneuropathie geht. Ich möchte zunächst einmal festhalten, wer an dieser Anhörung teilnimmt: Herr Dr. Reimann von Pfizer, Privatdozent Dr. Löschmann von Pfizer, Herr Marx von Pfizer, Frau Schiffner von Pfizer, Frau Lietz vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Herr Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Frau Dabisch für den Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller und Herr Dr. Dintsios für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben Ihnen einen Ablaufplan zur Verfügung gestellt. Es geht um ein Orphan Drug. Sie wissen, dass wir bei Orphan Drugs die Verfahrensweise umgestellt haben. In diesem Fall hat das IQWiG allerdings noch eine Bewertung durchgeführt, die für Sie vielleicht einmal von Bedeutung sein wird, wenn Sie die 50-Millionen-Grenze überschreiten. Jetzt geht es für uns jedenfalls nur darum, aufgrund der vorgelegten Studien das Ausmaß des Zusatznutzens festzustellen. Sie können natürlich gerne weitere Ausführungen machen, aber das, was wir brauchen, sind Ausführungen zum Ausmaß des Zusatznutzens. Die Bewertungen der Studien als solche durch das IQWiG können Sie natürlich kommentieren, zentrale Frage ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens.

Ich rufe zuerst Punkt 1 auf:

- Allgemeine Aspekte

Wer von Ihnen möchte gerne eröffnen? Herr Reimann.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Guten Tag, meine Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Hess! Vielen Dank für die Gelegenheit zur Anhörung. Eingangs möchte ich kurz auf die Krankheit Bezug nehmen und dann, wie Sie schon angemerkt haben, einleitend zwei kurze Bemerkungen zum Ausmaß des Zusatznutzens machen.

Die Amyloidneuropathie ist mit 1 : 100.000 eine sehr seltene Erkrankung. Insofern ist das Medikament Tafamidis als Orphan Drug einzuschätzen. Diese Erkrankung hat einen genetischen Hintergrund. Es gibt große regionale Unterschiede, zum Beispiel zwischen Portugal und Deutschland; dies hängt mit dem genetischen Hintergrund zusammen. Es handelt sich um eine lebensbedrohliche, irreversible und relativ schnell fortschreitende Erkrankung, die durch multiple Komorbiditäten infolge der Amyloidablagerungen peripher zu den Nerven gekennzeichnet ist. Aber auch in den Organen kommt es zum Beispiel zu Kardiomyopathien und Niereninsuffizienzen. Oftmals ist auch massiver Gewichtsverlust eine Begleiterscheinung. Dies hängt mit der nervlichen Störung zusammen; dadurch kann die Steuerung der gesamten Verdauung massiv beeinflusst werden. Infolgedessen kommt es zu Gewichtsverlust. Insofern und auch angesichts der schnellen Progression – zwischen dem ersten Auftreten der Symptomatik, der ersten Diagnostik bezogen auf Symptome und dem Tod liegen oftmals nur zehn Jahre – gehen wir davon aus, dass es sich um eine sehr schwerwiegende Erkrankung handelt.

Bei Tafamidis handelt es sich um ein Medikament, das weltweit erstmals eine medikamentöse kausalnahe Therapie bietet. Bisher gab es als Therapie nur die symptomatische Begleitung dieser Patienten oder eben die Lebertransplantation; denn die Leber ist der maßgebliche Ort der Synthese des Proteins. Bisher gab es also praktisch wenig oder fast keine Möglichkeiten, betroffene Patienten zu behandeln.

Ich möchte auch feststellen, dass wir es als sehr positiv ansehen, dass der G-BA zur Bewertung von Orphan Drugs klargestellt hat, dass bereits mit der Erteilung der Zulassung der Nutzen per se belegt ist, auch wenn dieser oftmals aufgrund der geringen Patientenzahl für Orphan-Medikamente nicht quantifizierbar ist.

Das entspricht der Sicht der europäischen und auch deutschen Zulassungsbehörden, die ja oftmals für seltene Medikamente schnellere Zulassungsverfahren haben, und auch der Sicht der gesundheitspolitischen Akteure auf europäischer Ebene wie auch in Deutschland, die die Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von seltenen Erkrankungen unterstützen und damit die Vielfalt von Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit seltenen Erkrankungen ermöglichen. Es handelt sich dabei oftmals um neue Medikamente, neue Wirkansätze, deren Nutzen aufgrund der geringen

Patientenanzahl zum Zeitpunkt der Zulassung tatsächlich nicht quantifizierbar ist. Insofern ist es erfreulich, dass diesbezüglich Konsens hergestellt ist.

Für uns ist auch erfreulich, dass das IQWiG einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt hat und unserer Meinung nach wichtige Bewertungen der diesbezüglich vorliegenden Daten herangezogen hat.

Jedoch stimmen wir mit dem IQWiG hinsichtlich der Einschätzung der Symptomatik der Patienten nicht überein. Wir gehen davon aus, dass es sich um eine schwerwiegende Erkrankung handelt.

Hinsichtlich der Nichtanerkennung des modifizierten Body-Mass-Index stimmen wir mit dem IQWiG auch nicht überein. Dieser ist nämlich aus unserer Sicht ein höchst relevanter Parameter zur Beschreibung des eingangs bereits erwähnten Gewichtsverlustes. Er stellt eine Begleiterscheinung dar, die sich aus der nervlichen Schädigung und somit der Störung des Verdauungssystems ergibt. Insofern halten wir den modifizierten Body-Mass-Index für einen wichtigen und relevanten Parameter.

Ich denke, das waren die Punkte, die wir eingangs festhalten möchten, um dann in die Diskussion einzusteigen. Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Reimann. Gibt es zu diesem bisherigen Vortrag von unserer Seite aus Fragen? – Ja, Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Sie haben in den allerersten Worten von „Amyloidneuropathie“ gesprochen. Ich nehme aber an, Sie reden nur von der speziellen TTR-Amyloidablagerung? Ansonsten müssten wir über viele Aspekte noch einmal ganz anders diskutieren. Tafamidis ist nur für diese spezielle TTR-Amyloidablagerung vorgesehen.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Das ist völlig korrekt. Wir alle neigen dazu, die Sprache zu vereinfachen. Es handelt sich um die familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ.

Frau Dr. Haas:

Ich habe noch eine Frage zu der Therapieoption Lebertransplantation. Es geht nicht um die Ablagerung, sondern um die Synthesen, wenn ich Sie richtig verstanden habe, also darum, dass man, wenn man die Leber transplantiert, die Synthese unterbindet und damit die Ablagerungen verhindert usw.?

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Das ist korrekt. Die Leber ist der hauptsächliche Syntheseort dieses Proteins; generell findet dort Proteinsynthese statt. Durch den Organ austausch versucht man, die Krankheit am Syntheseort zu stoppen.

Frau Dr. Haas:

Können Sie bezüglich der 10-Jahres-Mortalität und der Rasanz der Erkrankung noch ein bisschen konkreter werden? Sie haben nur das Wort „oftmals“ benutzt.

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Die durchschnittliche Überlebensdauer von Patienten, die nicht therapiert werden, beträgt zehn Jahre.

(Frau Dr. Haas: Im Mittel?)

- Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es weitere Fragen? Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ich möchte einen Punkt klarstellen. Sie haben im Zusammenhang mit der Symptomatik davon gesprochen, dass es sich um eine schwerwiegende Erkrankung handelt. Ich glaube, die Tatsache, dass es sich um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, ist nicht strittig. Nichtsdestotrotz ist aber in

der Patientengruppe, die Sie in die Studie einschließen, die Symptomatik nicht schwer ausgeprägt. Sie verwenden ja einen Fragebogen, um die Symptomatik abzufragen, den NIS-LL, der eine Ausprägung von 0 bis 88 Punkten vorsieht. Die Population in dieser Studie zeigt eine Ausprägung ganz am unteren Ende der Skala; die Symptomatik der Patienten in der Studie ist also nicht schwer ausgeprägt. Das war auch der Grund dafür, dass wir die Responderauswertung mit der Responderdefinition, die Sie verwenden, hier berücksichtigen konnten.

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Ja, das ist völlig richtig. Da wir aufgrund von pathophysiologischen Überlegungen davon ausgehen müssen, dass durch die Behandlung die Amyloidablagerungen nicht rückgängig gemacht werden können, war es natürlich sinnvoll, Patienten zu untersuchen, deren Erkrankung noch nicht weit fortgeschritten ist. Die sensorische Problematik steht im Vordergrund; dies findet sich auch so auch in den Unterlagen. Das war der Zielparameter.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Gibt es dazu Nachbeobachtungsdaten? Man müsste ja jetzt sehen können, ob durch das Medikament die Ablagerungen und damit auch die schwerwiegenden Erscheinungen der Erkrankung vermieden werden.

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Dazu ist es noch relativ früh. Alle Patienten, die in den klinischen Prüfungen untersucht wurden, und auch die, die in den offenen Anschlussuntersuchungen weiter untersucht werden, werden mithilfe eines Registers, des sogenannten THAOS-Registers, nachverfolgt. Wir erwarten im Sommer Zwischenauswertungen über die Patienten, die bis dahin eingeschlossen sind, und hoffen, die Beobachtungen dann zeitnah publizieren zu können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Hass.

Frau Dr. Haas:

Wenn entsprechend Zulassung anzunehmen ist, dass die Patienten in Stadium I mit der Therapie beginnen, und Sie sagen, dass die Amyloidablagerungen in den Organen nicht rückläufig sind, heißt das dann, dass Sie für die Therapie ausschließlich Patienten in Stadium I vorsehen, oder haben Sie auch Studien, die andere Stadien umfassen?

Ich komme zum zweiten Teil der Frage, der sich logisch anschließt: Wenn die Amyloidablagerungen auch mit Tafamidis nicht rückgängig gemacht werden können – das ist ja bei allen Amyloidosen leider so; das ist das Hauptproblem –, gibt es für Sie dann auch Kriterien, die für den Abbruch einer Therapie sprechen? Ich meine jetzt nicht die Nebenwirkungen, sondern fehlende Wirksamkeit, zum Beispiel das Erreichen von Stadium II, Stadium III, oder andere Kriterien.

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Wir gehen davon aus, dass die Patienten, die mit Tafamidis behandelt werden, einen klinischen Benefit haben. Das heißt, wir gehen davon aus, dass die Weiterentwicklung zu weiteren Stadien zumindest verzögert erfolgt. Das ist aber zunächst einmal eine Annahme.

Wir beobachten im Rahmen des THAOS-Registers alle Patienten, die mit Tafamidis behandelt werden. Das heißt, sollten auch Patienten mit späteren Erkrankungsstadien behandelt werden, werden wir diese erfassen, aber wir betreiben es nicht aktiv, also wir bewerben es nicht. Jetzt zu sagen, was dabei herauskommt, wäre pure Spekulation. Ich traue mich nicht, eine Prognose abzugeben. Es ist unser Ziel, möglichst genau und engmaschig zu kontrollieren, und zwar weltweit. Das THAOS-Register wird selbstverständlich für alle Patienten offen sein, und es ist ja auch Bestandteil der Post-Authorisation Commitments der EMA; das heißt, das Register läuft schon.

Der zweite Punkt. Wir gehen davon aus, dass die Patienten, die mit Tafamidis behandelt werden, weiterhin auf der Transplantationsliste stehen, und, wenn sie die Kriterien erfüllen, auch transplantiert werden. Damit ist die Behandlung dann natürlich beendet.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Da muss ich noch einmal genauer nachfragen. Zwischen dem Zeitpunkt der Lebertransplantation nach MELD-Score-Kriterien und dem Stadium I besteht ja eine ganz große Lücke. Deswegen fragte ich danach. Wenn also jemand trotz Tafamidis progredient ist, wie ist dann Ihre Empfehlung?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Also wenn der Patient trotz Tafamidis weiterhin ebenso progredient ist, wie man es ohne Behandlung erwarten würde, würde ich als Arzt die Behandlung abbrechen. Das ist, glaube ich, selbstverständlich.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Vielleicht noch eine Ergänzung dazu. Sie wissen ja aus der Therapie der Alzheimer'schen Erkrankung, dass auch die Verzögerung oder Verlangsamung einer Progredienz als ein therapeutisches Kriterium für Therapieerfolg gelten kann. Das muss man sicher auch hier mitbeachten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Müller.

Herr Müller:

Wie viele Patienten haben Sie jetzt in diesem THAOS-Register?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Ich weiß nicht ganz genau, wie viele Patienten darin sind, weil das Register offen ist. Ich weiß auf jeden Fall, dass von den Patienten, die in den kontrollierten Studien bzw. auch in den offenen Anschlussstudien eingeschlossen waren, etwa 80 Prozent ins THAOS-Register übergegangen sind. Absolute Zahlen habe ich gerade nicht genau im Kopf. Ich schätze, dass es sich um eine Größenordnung von etwa 200 handelt. Aber legen Sie mich da bitte nicht ganz präzise fest. Diese Angabe können wir natürlich nachreichen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen von unserer Seite? Nein.

Dann komme ich zu Punkt 2:

- Ausmaß des Zusatznutzens

- insbes. Endpunkte
 - NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs)
 - Modifizierter Body-Mass-Index

Hierzu sollten Sie vielleicht noch etwas sagen. –Herr Marx.

Herr Marx (Pfizer):

Wie Herr Reimann eben ausgeführt hat, handelt es sich bei der Erkrankung TTR-FAP um eine irreversible Erkrankung, die zunächst einmal symptomatisch abläuft, aber nach relativ kurzer Zeit zu schwerwiegenden Schäden führt, dem Schweregrad entsprechend dann sogar zum Versterben der Patienten. Einzige bisher verfügbare Therapiemöglichkeit, um die Progression dieser Erkrankung aufzuhalten, ist die Transplantation. Tafamidis stellt die einzige Arzneimitteloption für diese Patienten dar und bietet aus unserer Sicht daher einen erheblichen Therapiefortschritt. Es gibt aus unserer Sicht kein wirklich gutes Argument für eine Abstufung vom höchsten Bewertungsgrad für den Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care oder anderen Therapieoptionen. Von daher sagen wir als Unternehmen, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Sie haben jetzt die Einschätzung „erheblich“ mit der Tatsache, dass es sich um die erste medikamentöse Therapiemöglichkeit handelt, begründet. Können Sie vielleicht noch etwas dazu sagen, wie Sie das Ausmaß der Therapieeffekte einschätzen?

Herr Marx (Pfizer):

Da würde ich gerne Herrn Löschmann bitten, hier zu ergänzen.

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Vielleicht präzisieren Sie, was Sie mit Therapieeffekten meinen.

Frau Dr. Wieseler:

Sie haben ja in Ihrer Studie den Einfluss von Tafamidis auf verschiedene Endpunkte betrachtet, also zum einen auf die Symptomatik, zum anderen auf den BMI. Ich denke, zum Stellenwert des BMI werden wir noch kommen. Meine Frage ist jetzt unabhängig davon, dass Sie sagen, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt, weil es die einzige medikamentöse Therapieoption ist. Welcher Zusatznutzen ergibt sich aus Ihrer Sicht aus der Größe der Effekte, die Sie in der Studie messen? Schätzen Sie das als große, als kleine oder als mittelgroße Effekte ein?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Wenn ich davon ausgehe, dass unser Cut-off-Wert bei zwei Punkten in der NIS klinisch relevant ist, und ich sehe, dass es in der relativ kurzen Beobachtungszeit Veränderungen durch die Behandlung gibt, die über das hinausgehen, was man bei der Placebo-Gruppe beobachtet, denke ich, dass es einen relevanten und wichtigen Nutzen für den Patienten gibt. Wenn man nichts täte, würde sich die neurologische Symptomatik einfach weiterentwickeln, wie wir es in der Placebo-Gruppe beobachtet haben. – Reicht Ihnen das als Antwort?

Frau Dr. Wieseler:

Sie sagen ja ganz richtig – so haben wir das ja auch eingeschätzt –, dass Sie mit dieser Response im Grunde genommen abbilden, bei welchen Patienten es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt und bei welchen nicht. Wenn ich Ihre ursprüngliche Analyse anschau, sehe ich, dass es in der Placebo-Gruppe bei 30 Prozent der Patienten und in der Tafamidis-Gruppe bei 45 Prozent der Patienten kein Fortschreiten der Erkrankung gibt. Es ging mir jetzt einfach darum, wie Sie diesen Effekt einschätzen.

Frau Schiffner (Pfizer):

Dazu würde ich gerne etwas sagen. Ich denke, es geht Ihnen um diese Überlegungen hinsichtlich des relativen Risikos, das Sie ja auch im Rahmen der IQWiG-Bewertung berechnet haben. Wenn man dieses relative Risiko für den NIS-LL betrachtet, dann kommt man nach Ihrer Matrix, die Sie selber für Ticagrelor aufgestellt haben, zu einem beträchtlichen Zusatznutzen. Dass Sie diesen als nicht signifikant ansehen, liegt nach meinem Dafürhalten daran, dass diese Matrix für klassische Zulassungen aufgebaut wurde, bei denen man zwei Studien benötigt, die wir im Orphan-Drug-Bereich natürlich nicht haben. Insofern können wir diesen Erfolg überhaupt nicht erreichen.

Wir haben uns im Rahmen der Dossiererstellung natürlich überlegt, welche Größenordnung das alles hat, und wir haben versucht, es zu verbildlichen. Dazu haben wir ja auch eine Projektion vorgenommen; diese liegt im Dossier vor. In unserer Stellungnahme haben wir noch einmal darauf Bezug genommen. Dort haben wir die Verschlechterung, die es unter normaler Best Supportive Care gibt, dargestellt. Hierbei wurde ein Zeitraum von 18 Monaten zugrunde gelegt. Dies ist zum einen der Zeitraum der Studie, zum anderen ist es aber auch der durchschnittliche Zeitraum, bis einem Patienten in Deutschland eine Leber zur Verfügung gestellt wird. Bei einer Therapie mit Tafamidis würde diese Verschlechterung des Zustands des Patienten erst nach doppelt so vielen Monaten erreicht werden. Das ist für einen Patienten, der händeringend auf eine Therapie wartet, in unseren Augen ein sehr beträchtlicher und erheblicher Zusatznutzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Sie sehen mich jetzt verwirrt. Wenn wir die Konfidenzintervalle für die relativen Risiken für die Response anschauen, dann sehe ich nicht, wie wir da bei „beträchtlich“ landen können. Wir haben in der einen Analyse, wo wir einen statistisch signifikanten Effekt festgestellt haben, eine Obergrenze von 0,99. Ich kann jetzt nicht nachvollziehen, wie Sie daraus einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Der zweite Punkt. Bezüglich der Projektion der Response ist darauf hinzuweisen, dass es sich in der Tat um eine Projektion handelt und vollkommen unklar ist, ob sich die Ergebnisse in dieser Art und Weise weiterentwickeln werden. Sie weisen ja in ihrem Dossier selbst darauf hin, dass es ein Ziel des THAOS-Registers ist, zu prüfen, ob sich die Response in dieser Art und Weise weiterentwickelt.

Frau Schiffner (Pfizer):

Korrekt. – Zum zweiten Punkt mit der Projektion: Ich denke, das muss einfach die Zeit zeigen. Das Produkt ist noch nicht sehr lange zugelassen. Die besten Daten, die uns aktuell zur Verfügung stehen, sind eben diese Projektionsdaten.

Zum ersten Punkt, also zum relativen Risiko und den Konfidenzintervallen: Wir gehen, wie schon erwähnt, davon aus, dass wir hier von einer schwerwiegenden Symptomatik sprechen. Infolgedessen würde ich als beträchtlichen Therapieerfolg oder beträchtlichen Zusatznutzen ein relatives Risiko von 0,6 bis 0,7 ansehen. Wir sind bei der Evaluierung, die Sie selber vorgenommen haben, bei 0,66 gelandet, also in genau dem Fenster.

Wir können uns jetzt nicht mehr am Konfidenzintervall orientieren; das liegt daran, dass es sich um ein Orphan Drug handelt und nur eine Studie vorliegt. Das sieht die Zulassung auch so vor. Bei Orphan Drugs ist die Prävalenz sehr gering, sodass wir dieses Konfidenzintervall nicht erreichen können. Wir haben es einmal durchgerechnet und dabei festgestellt: Wenn wir bei den vorhandenen Daten mit dem zu erreichenden relativen Risiko von 0,66 auf das Konfidenzintervall von 0,9 kommen möchten, bräuchten wir pro Therapiearm 540 Patienten, also insgesamt 1.080 Patienten. Diese Zahl könnten wir europaweit, selbst wenn wir alle Patienten in allen Stadien der Krankheit, die noch nicht lebertransplantiert sind, einschließen dürften, nicht erreichen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Frau Schiffner, habe ich Sie gerade richtig verstanden? Haben Sie gesagt, die Studiendauer von 18 Monaten sei dadurch zu erklären, dass die durchschnittliche Wartezeit auf die Transplantation in Deutschland 18 Monate betrage, oder habe ich Sie da falsch verstanden? Es erschließt sich mir nicht.

Frau Schiffner (Pfizer):

Sie haben mich falsch verstanden. Es handelt sich zufällig um den gleichen Zeitraum. Der Zeitraum von 18 Monaten war durch das Krankheitsbild und auch in Rücksprache mit den Zulassungsbehörden so festgelegt worden. Dass dies der Wartezeit auf eine Lebertransplantation in Deutschland entspricht, ist für die Projektion glücklich. In einigen anderen Ländern ist dieser Zeitraum kürzer, in wieder anderen Ländern ist dieser Zeitraum sehr viel länger.

Frau Dr. Steiner:

Für mich ist das trotzdem nicht logisch. Wenn Sie letztendlich eine Progressionsverlangsamung, Progressionsverzögerung oder was auch immer nachweisen wollen, dann müssten Sie ja eigentlich über die 18 Monate hinausgehen. Die Frage ist: Ist dieser Zeitraum von 18 Monaten nicht empirisch gegriffen?

Frau Schiffner (Pfizer):

Der Zeitraum von 18 Monaten ist von der Zulassungsbehörde so vorgegeben worden. Aber können wir überhaupt 18 Monate betrachten? Wir wissen, dass die Patienten, die kein Tafamidis bekommen, im Durchschnitt nach 18 Monate eine Lebertransplantation bekommen. Jetzt schreiben wir die Werte der Vyndaquel®-Patienten, die wir über 18 Monate bekommen haben, fort und schauen, wann dieser Schnittpunkt entstehen würde. Wir werden diese Daten natürlich verifizieren, sobald wir die Beobachtungsdaten aus dem THAOS-Register haben. Aber diese liegen uns einfach noch nicht vor; da müssen wir warten.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Vielleicht noch kurz dazu. Frau Steiner, der Zeitraum von 18 Monaten ist natürlich nicht empirisch gegriffen. Ich glaube schon, dass sich die Zulassungsbehörden Gedanken darüber gemacht haben, dass sie sich wissenschaftlich daran orientieren, wie schnell das Fortschreiten der Erkrankung im Mittel ist und wann man einen signifikanten Unterschied erwarten kann. Aus der Betrachtung und der Diskussion mit den Zulassungsbehörden hat sich dann der Zeitraum von 18 Monaten ergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben – das ist sehr erfreulich – mithilfe des Norfolk Quality of Life Questionnaire für diabetische Neuropathien Daten zur Lebensqualität erhoben. Das Ergebnis zeigt leider keinen signifikanten Unterschied. Wie erklären Sie sich das?

Frau Schiffner (Pfizer):

Das ist ganz einfach zu erklären. Wenn man sich die Fallzahlüberlegungen im Rahmen des Studienprotokolls ansieht, erkennt man, dass man im Rahmen der Studie von viel zu geringen Streuungen ausgegangen ist, die sich so nicht bewahrheitet haben. Das heißt, wir hätten sehr viel mehr Patienten gebraucht, wir sind aber bloß bei einer Power von 40 Prozent gelandet. Nur deswegen ist diese Signifikanz nicht erreicht worden. Es ist also ein rein statistisches Problem, das der Fallzahl geschuldet ist. Es hat nichts mit der Größe des Ausmaßes zu tun.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Ich habe immer noch ein Verständnisproblem mit diesem Zeitraum von 18 Monaten. Wir haben doch in Deutschland die Situation, dass es eine genaue Abwägung der Risiken der Therapieoption Lebertransplantation gibt und dass die Organverfügbarkeit problematisch ist. Beides führt dazu, dass Patienten erst sehr spät auf die Liste kommen. Die von Ihnen beobachteten Patienten sind auf der Liste und haben dann 18 Monate?

Frau Schiffner (Pfizer):

Wir haben uns im Vorfeld der Dossiererstellung sehr intensiv mit deutschen Ärzten, mit deutschen Spezialisten unterhalten. Diese Spezialisten haben uns gesagt: Sobald die Diagnose gestellt ist, werden diese Patienten automatisch auf die Liste gesetzt.

Frau Dr. Haas:

Also über Acceptance Criteria?

Frau Schiffner (Pfizer):

Es gibt dieses matchMELD-System, bei dem die Patienten alle drei Monate, die sie auf der Liste sind, höher gestuft werden. Sobald Sie auf die Liste gesetzt werden, also sobald die Diagnose gestellt wurde, dauert es im Schnitt 18 Monate bis zur Transplantation. Dass dieser Zeitraum aufgrund der Organverfügbarkeit natürlich kürzer oder länger sein kann, ist klar. Aber im Schnitt sind es 18 Monate.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es weitere Fragen?

Dann gehen wir zu Punkt 3

- Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

und zu Punkt 4 über:

- Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das haben Sie ja schriftlich vorgetragen. Wollen Sie es noch ergänzen?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Ich denke, Frau Schiffner sollte unsere Planung für die Patientenzahlen vorstellen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, gerne.

Frau Schiffner (Pfizer):

Danke schön. – Im Rahmen der Dossiererstellung sind wir von mehreren Annahmen ausgegangen, um die für die GKV relevante Patientenzahl zu eruieren. Wir bewegen uns hier in einem sehr schlecht dokumentierten Indikationsgebiet. Zur Prävalenz gibt es nur europäische Daten. Aus der Epidemiologie wissen wir, dass diese in manchen Ländern stärker, in anderen Ländern schwächer ist. Es gibt eine europäische Durchschnittsgröße von 1,1 pro 100 000 Patienten. Diesen Wert haben wir auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Bezüglich des Staging haben wir uns auf Aussagen in Experteninterviews gestützt. So wissen wir, dass sich circa 40 Prozent der Patienten in Stage I, dem für Tafamidis zugelassenen Staging, befinden. Da Tafamidis nicht für Patienten zugelassen ist, die bereits eine Lebertransplantation hatten, mussten diese Patienten herausgerechnet werden. Das betrifft in Deutschland laut einer anderen Expertenbefragung an die 83 Prozent der Patienten. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte kommen wir auf die Zahl von 15 Patienten unter den GKV-Versicherten, die wir im Moment erwarten. Wir haben dabei mit eingerechnet, dass die Erkrankung in Deutschland relativ unbekannt ist. Wir haben deswegen eine Diagnoserate von an die 25 Prozent angenommen, verifiziert anhand von Leistungskriterien und Leistungsdaten der Wartelisten auf Operationen, die so in den letzten fünf bis sechs Jahren vorgenommen wurden.

Insofern basiert das alles natürlich auf Annahmen, auf Experteninterviews, auf Validierungen durch Gegenüberstellung verschiedener Datenbanken. Es ist nicht perfekt, aber es ist das Beste, das man kriegen konnte.

Wir sind außerdem davon ausgegangen, dass jetzt durch die Verfügbarkeit von Tafamidis die Diagnoserate allein durch die Disease Awareness ein bisschen steigt. Somit sind wir in der Projektion auf circa 30 Patienten per annum gekommen als höchste für die GKV zu erwartende Zahl.

Wir wurden im IQWiG-Bericht berechtigterweise darauf aufmerksam gemacht, dass sehr viele Unsicherheiten in unseren Annahmen vorhanden sind. In diesem Zusammenhang wurde dort auch von einer Sensitivitätsanalyse gesprochen. Diese haben wir im Rahmen der Stellungnahme aufgenommen und haben alle möglichen Erkenntnisse, die ich jetzt gerade erwähnt habe, bewusst nach oben geschraubt, und zwar in einem Maß, dass es eigentlich schon das absolut Realistische überschreitet. Wir sind dann auf Basis dieser neuen Schätzung darauf gekommen, dass wir aktuell maximal 50 Patienten und im Laufe der Zeit steigend maximal 84 Patienten haben werden. Das ist aber das ultimativ Maximalste, was man sich nur irgendwie vorstellen kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Fragen? – Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Rein aus Interesse, weil wir so schnell sind. Können Sie etwas zu diesen genetischen Heterogenitäten innerhalb Europas sagen?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Sie meinen jetzt - -

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Warum verhält es sich in Portugal anders?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Sie meinen, welche Mutationen wo besonders häufig vorkommen? Von der Mutation, die wir hier in der Zulassung haben, ist besonders häufig die portugiesische Population betroffen. Dort gibt es sehr viel mehr betroffene Patienten. Andere Mutationen, die andere Bereiche des Proteins betreffen, sind bei den japanischen und schwedischen Populationen häufiger. Da wir in Deutschland meines Wissens keinen eigenen genetischen Hotspot haben, sind bei uns die ValMed30-Modifikationen relativ häufig. Dabei handelt es sich meistens um Patienten, die aus Portugal zu uns gekommen sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Und die anderen Mutationen sind diesem Präparat nicht zugänglich? Ist das überhaupt schon einmal geprüft worden? Wie viele verschiedene Mutationen gibt es?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Es gibt beschrieben über 25 unterschiedliche Mutationen. Ob die anderen Mutationen gleich gut behandelt werden können, wird geprüft. Aber im Moment haben wir dafür keine vernünftigen Daten.

Frau Dr. Haas:

Und auf welchem Chromosom sitzen die?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Da muss ich nachschauen. Das weiß ich jetzt nicht aus dem Kopf. Das kann ich Ihnen aber gleich sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Bitte schön, Herr Nell.

Herr Nell:

Ich hätte noch eine Frage an Frau Schiffner. Das IQWiG hat ja die Diagnoserate mit 400 bis 1.100 angegeben. Unsere Zahlen liegen auch in diesem Intervall. Für mich ist jetzt die Frage – Sie haben es eben erläutert, aber das ging ein bisschen schnell –, wie Sie auf die Zahl von 83 Prozent bereits Transplantiertes, die Sie im Dossier angegeben haben, kommen. Könnten Sie dazu noch einmal kurz etwas sagen?

Frau Schiffner (Pfizer):

Sehr gerne. – Diese Hochrechnung des IQWiG beruht auf einer anderen Quelle, die wir zur Bestimmung der Kosten verwendet haben, der Best Supportive Care. Wir haben Daten einer großen überregional tätigen Krankenkasse herangezogen, konnten dort aber nur auf eine sehr grobe ICD-Codierung zurückgreifen. Das ist der ICD-Code i85.1, in dem allerdings sehr viel mehr subsummiert ist als nur die TTR-FAB. Damit müssen wir dort schon sehr stark reduzieren, zumal dort der Stage in der Erkrankung nicht berücksichtigt ist und wir nur den Stage I in unserem Label stehen haben. Insofern muss man an der Stelle von dieser Hochrechnung schon massiv Abschlüsse vornehmen.

Dazu kommt noch eine weitere Spannweite: Wir haben unsere Kostendaten für einen bestimmten Zeitraum erhoben, nämlich 2005 bis 2008. In dieser Zeit hat es eine Änderung im Meldesystem gegeben. In 2007 wurde dieser matchMELD eingeführt, was zur Konsequenz hatte, dass Patienten mit dieser Erkrankung plötzlich eine Chance hatten, eine Leber zu bekommen, und damit alle bereits diagnostizierten Patienten in einem Schwupp in diese Listen aufgenommen und in der Datenbank fixiert wurden. Das heißt, das ist jetzt nicht ein Maximum, sondern das ist ein Puffer, der sich dadurch einfach ergeben hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Wurde die Wirksamkeit bei anderen Amyloiderkrankungen geprüft? Wenn nicht, haben Sie vor, das zu prüfen? Die anderen Amyloiderkrankungen sind ja vergleichbar schlechter.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Löschmann versucht noch, Ihre erste Frage zu beantworten.

Frau Dr. Haas:

Aber das Interesse ist echt.

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Es ist Chromosom 18q. – Wenn Sie jetzt Ihre zweite Frage noch wiederholen könnten.

Frau Dr. Haas:

Bei den anderen Amyloiderkrankungen sind wir ja zum Teil vergleichbar schlecht dran; auch sie sind therapeutisch kaum zugänglich. Ich denke jetzt nicht an chronische Erkrankungen wie Rheuma und Tuberkulose. Da ist das Problem durch neue Therapieoptionen und bessere Behandelbarkeit fast gelöst. Aber bei Myelom-Patienten oder auch MGUS-Patienten sowie Patienten mit POEMS-Syndrom besteht ja das große Problem, dass mit nichts außer einer Stammzelltransplantation eine eventuelle Regredienz zu erreichen ist – hier aber hämatopoetische Stammzelltransplantation. Vor diesem Hintergrund die Frage: Ist auch die Wirksamkeit von Tafamidis für andere Amyloide geprüft worden, oder haben Sie vor, das zu prüfen, weil ein ähnlicher Bedarf bzw. ein Interesse da sein würde?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Das Molekül ist ja so designt, dass es die Transthyretin-Bindungsstelle stabilisiert; das heißt, rein theoretisch kommen natürlich nur Amyloidosen infrage, wo das eine Rolle spielt. Insofern macht es keinen Sinn, die Wirksamkeit von Tafamidis in anderen Fällen zu untersuchen. Ich darf Ihnen aber verraten, dass wir intensiv an den Amyloidosen und an anderen Transportproteinen forschen. Die Hoffnung besteht natürlich, dass man da mit einem ähnlichen Ansatz zu etwas kommt. Die Daten, die ich dazu bisher gesehen habe, kommen aber alle noch aus dem Labor, sozusagen aus der Petrischale. Insofern glaube ich nicht, dass wir uns hier kurzfristig wieder treffen werden, um das nächste Produkt zu besprechen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich glaube, dann ist alles ausdiskutiert, oder? – Herr Müller.

Herr Müller:

Sie haben das ja bei Schwangerschaft ausgeschlossen. Gibt es Daten zur Teratogenität, oder ist das jetzt mehr präventiv?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Das ist GCP-compliant, dass man Schwangere nicht mit neuen Produkten behandelt. Wir haben aber kein Mutagenitätsrisiko gefunden oder ähnliche Dinge, die das a priori ausschließen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Da muss man aber noch einmal nachfragen. Das ist ja auch ganz wichtig in dieser Altersklasse. Wird es da im Register oder in Erhebungen noch etwas geben? Das ist ja für Frauen nun wirklich essenziell.

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Selbstverständlich werden Schwangerschaften, wie bei allen Produkten, dokumentiert – hier natürlich mit besonderer Aufmerksamkeit. Das ist völlig klar und auch Bestandteil des THAOS-Registers.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Wenn es jetzt keine weiteren Wortmeldungen mehr gibt, dann würde ich gerne die Anhörung schließen. Es sei denn, Herr Reimann, Sie möchten noch eine Schlussbemerkung machen.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Zunächst eine Frage, wenn Sie erlauben. Ich hatte ja darum gebeten, noch einmal unsere Haltung zum Body-Mass-Index darstellen zu können. Auch Frau Wieseler hatte gesagt, dass wir darauf später noch kommen. Meine Frage: Ist da noch Diskussionsbedarf?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler, zum Body-Mass-Index?

Frau Dr. Wieseler:

Ja. Vielleicht könnten Sie noch einmal erläutern, wie Sie das einschätzen, dass sich die Daten, die Sie zur prognostischen Relevanz des Body-Mass-Index vorlegen, alle in einem Bereich von etwa 600 bewegen. Das ist nach Ihrer Darlegung der Trennwert für die prognostische Relevanz. In Ihrer Studie

sind die Patienten aber alle weit darüber, und auch die Änderungen, die sich in der Studie ergeben, führen nicht dazu, dass die Patienten unter diesen Wert von 600 rutschen. Sie bewegen sich bei etwa 1.000 und bleiben auch im Laufe der Studie etwa bei 1.000. Deshalb ist mir unklar, inwieweit der Effekt beim Body-Mass-Index irgendeine Relevanz hat. Woher leiten Sie also aus Ihren Daten ab, dass eine Änderung in diesem Bereich eine Relevanz für die Patienten hätte?

Herr PD Dr. Löschmann (Pfizer):

Der Grund dafür, dass der Body-Mass-Index mitberücksichtigt wurde, ist, dass dieser ein wichtiges prognostisches Kriterium für das Ergebnis einer Lebertransplantation ist. Dazu gibt es auch Literatur; diese haben wir zitiert. Da wir hier sehr früh erkrankte Patienten behandelt haben, ist es eher unwahrscheinlich, dass sich bei ihnen im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten eine signifikante Verschlechterung beim Body-Mass-Index ergibt. Das ist der Grund, weshalb wir es gemessen haben. Aber die gute Nachricht ist ja, dass die Substanz auf jeden Fall keinen nachteiligen Effekt auf die Entwicklung des modifizierten Body-Mass-Index hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Noch einmal eine Nachfrage: Aber Sie haben keine Daten, die zeigen könnten, dass die Änderung des Body-Mass-Index um den Wert 1.000 herum irgendeinen Einfluss auf das Ergebnis einer Lebertransplantation hätte?

Frau Schiffner (Pfizer):

Aus der Literatur, die wir auch beigelegt haben, ergibt sich die Relevanz, dass ein Patient, wenn er einen modifizierten unter 600 hat, dann nicht mehr transplantationsfähig ist bzw. dass seine Überlebenschancen nach einer Transplantation schlicht und ergreifend sehr stark eingeschränkt sind. In der Studie konnten wir zeigen, dass der Body-Mass-Index von Patienten, die mit Tafamidis behandelt werden, durch die Therapie steigt, während der modifizierte Body-Mass-Index absinkt, wenn Patienten nicht mit Tafamidis behandelt werden. Daraus kann man also ableiten – das sind jetzt natürlich Prognosen –, dass ohne Behandlung, also mit Best-Supportive-Care-Behandlung, der modifizierte Body-Mass-Index, wie bisher in der Historie beobachtet, abfällt, bis der Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt in einen Zustand gerät, dass er nicht mehr die optimalen Startvoraussetzungen für eine Lebertransplantation hat. Und genau dieser Tendenz können wir mit Tafamidis entgegenwirken. Das ist aber das einzige, was wir darüber aus der Datenlage heraus aussagen können.

Frau Dr. Wieseler:

Ich denke, das ist der offene Punkt: Zeigen die Daten aus Ihrer Studie, die sich in einem Bereich um 1.000 bewegen, dass Sie das Problem, das die Patienten gegebenenfalls sehr viel später im Verlauf der Erkrankung haben, adressieren können? Das bleibt aus meiner Sicht bei dieser Studie offen.

Frau Schiffner (Pfizer):

Ich denke, auch da müssen wir wieder auf das THAOS-Register verweisen, das zu dieser Problematik noch Erhebungen machen wird. Die Patienten sind in Stadium I. Die Patienten, die diesen modifizierten Body-Mass-Index von 600 haben, sind in einem fortgeschritten Stadium der Erkrankung. Das heißt, die Patienten, über die wir sprechen, werden vermutlich in fünf, sechs Jahren in dieses Stadium kommen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Beantwortet? Danke. – Herr Reimann.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Habe ich noch die Chance, ein kleines Abschluss-Statement abzugeben?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Aber natürlich. Gerne.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Dann mache ich das gerne. – Uns ist die Tatsache wichtig – wir sind auch ein bisschen stolz darauf –, dass wir hier erstmals ein Medikament für eine so seltene schwerwiegende Erkrankung haben. Von unserer Seite – darauf möchte ich noch einmal hinweisen – gehen wir aufgrund der Daten, die wir bisher haben, davon aus, dass ein erheblicher Zusatznutzen für die betroffenen Patienten vorliegt. Natürlich ist die Datenlage begründet durch die Natur der Erkrankung, die sehr selten ist, begrenzt; aber, ich denke, wir haben verdeutlichen können, dass wir mit dem THAOS-Register intensiv daran arbeiten, die Evidenzlücken, die heute zum Teil noch vorhanden sind, zu schließen. Zum heutigen Zeitpunkt möchten wir aufgrund des Wissens, das wir haben, die Position, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt, gerne aufrechterhalten. Wir hoffen, eine gute Therapie für die Patienten zur Verfügung stellen zu können. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank Ihnen allen dafür, dass Sie diese Anhörung hier mit uns wahrgenommen haben. Wir werden uns jetzt zur internen Beratung zurückziehen. Sie kennen das Verfahren. Es findet dann seinen Niederschlag in einer Sitzung des Bundesausschusses, die, schätze ich, in etwa zwei Monaten stattfinden wird. Dann wird man weitersehen. Ein Wortprotokoll dieser Anhörung wird erstellt. Das heißt, alle Ihre Ausführungen gehen in die weiteren Beratungen ein. Alles Gute und auf Wiedersehen!

- (Herr Dr. Reimann (Pfizer): Vielen Dank!)

(Schluss)