

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie)

Vom 20. August 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tafamidis (Vyndaqel®) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

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 Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tafamidis wurde am 15. Dezember 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 17. Februar 2020 hat Tafamidis die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet („Vyndaqel® ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tafamidis mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Tafamidis zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tafamidis nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tafamidis (Vyndaqel®) gemäß Fachinformation

Vyndaqel® ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafamidis wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie ATTR-ACT (B3461028) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei Patienten mit hereditärer oder Wildtyp-ATTR-CM unter Standardtherapie.

In der Studie wurden 441 erwachsene Patienten mit ATTR-CM (NYHA-Klassen I - III) eingeschlossen, deren Diagnose mittels Biopsie und histologischem Nachweis von Amyloid-Ablagerungen erfolgte. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte stratifiziert nach TTR-Genotyp (hereditär oder Wildtyp) und Schwere der Erkrankung (NYHA-Klasse I oder NYHA-Klasse II + III) im Verhältnis 2:1:2 auf die Behandlungsarme Tafamidis-Meglumin (80 mg; n = 176), Tafamidis-Meglumin (20 mg; n = 88) und Placebo (n = 177). Nach einer initialen Screeningphase schloss sich eine Behandlungsphase von 30 Monaten an, gefolgt von einer Nachbeobachtung von 28 Tagen oder einem Übergang der Patienten in die Extensionsstudie. Die Patienten erhielten täglich eine orale Gabe von Tafamidis oder Placebo, jeweils als Add On zu einer optimierten, stabilen Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei ATTR-Amyloidose. Als primären Endpunkt untersuchte die Studie den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen.

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug ca. 75 Jahre. Etwas mehr Patienten der Interventionsgruppe waren 75 Jahre oder älter (60 %), verglichen mit der Kontrollgruppe (49 %). Knapp 90 % der Studienteilnehmenden waren männlichen Geschlechts. In die Studie waren wesentlich mehr Patienten mit Wildtyp-Genotyp (ca. 75 %) eingeschlossen. Zudem konnten nur sehr wenige Patienten der NYHA-Klasse I in die Studie eingeschlossen werden. Fast alle Studienteilnehmer litten zu Studienbeginn unter mindestens einer weiteren Begleiterkrankung, wobei sich hierbei keine nennenswerten Imbalancen zwischen den Studienarmen zeigten.

Alle Patienten nahmen vor und während der Studie weitere Arzneimittel ein. Zu Baseline erhielten 89 % des Tafamidis-Arms und 91 % des Placebo-Arms mindestens eine Begleitmedikation. Begleitinterventionen waren definiert als laufende oder begonnene Interventionen zu jeglichem Zeitpunkt nach Baseline (Tag 1) bis zur finalen Studienvisite. Alle Studienteilnehmenden erhielten mindestens eine Begleittherapie. Am häufigsten kamen

Diuretika zum Einsatz, mit vergleichbaren Anteilen in beiden Behandlungsgruppen. Bei ca. 15 % der Patienten in beiden Studienarmen wurde ein Herzschrittmacher implantiert und bei 10 % der Tafamidis-Gruppe sowie 15 % der Placebo-Gruppe ein implantierbarer Defibrillator.

Mit 52 % brachen mehr Patienten der Kontrollgruppe die Studie ab, verglichen mit 36 % der Interventionsgruppe. Hauptgrund waren Todesfälle. Allerdings waren mehr als doppelt so viele Patienten aus der Placebo-Gruppe (n = 37) nicht weiter bereit an der Studie teilzunehmen verglichen mit 17 Patienten der Tafamidis-Gruppe. Obwohl in beiden Studienarmen nur 5 Patienten die Studie aufgrund einer Organtransplantation abbrachen, unterzogen sich 6 Patienten aus der Interventionsgruppe während der Studie einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation. Die mediane Beobachtungsdauer der Sicherheitspopulation war im Tafamidis-Arm etwas länger, genau wie die mediane Behandlungsdauer.

Da Tafamidis mit einer Dosierung von 20 mg nicht von der Zulassung für die Behandlung der ATTR-CM umfasst ist, werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur die Studienarme Tafamidis 80 mg und Placebo berücksichtigt. Es werden nachfolgend für den Morbiditätsendpunkt Gehfähigkeit die vorgelegten Analysen zu Monat 18 und für alle anderen Endpunkte die vorgelegten Analysen zu Monat 30 herangezogen.

Mortalität

In der ATTR-ACT-Studie war die Gesamtmortalität definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei wurden folgende Ereignisse als kardiovaskuläre Ereignisse angesehen: Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Gründe, die nicht zu den gelisteten Ereignissen zählen, aber dennoch eine spezifische Ursache haben (z. B. Lungenembolie, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, periphere Embolie, Venenthrombose oder andere vaskuläre Gründe oder Komplikationen). Für die primäre Analyse dieses Endpunkts wurde gemäß Studienunterlagen ein Studienabbruch aufgrund von Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung genauso gewertet wie das Ereignis „Tod“. Für die Sensitivitätsanalyse wurden laut Studienunterlagen Patienten zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufgrund dieser Ereignisse zensiert. Patienten, die aus anderen Gründen aus der Nachbeobachtung ausschieden (Lost to Follow-up), wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten. Des Weiteren wurden Patienten zensiert, wenn sie zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten.

Im Stellungnahmeverfahren wurden darüber hinaus Analysen ohne Zensierung nachgereicht, in der Patienten mit Herztransplantation, kombinierter Herz-Lebertransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden. Die Analysen ohne Zensierung werden für die Nutzenbewertung als die adäquateren Auswertungen angesehen und nachfolgend als Hauptanalysen für die Mortalitätsendpunkte berücksichtigt.

Für die Analysen zur Gesamtmortalität wurden die in der Studie ATTR-ACT aufgetretenen Todesfälle nach kardiovaskulärer Ursache klassifiziert. Die Gesamtzahl der Todesfälle war mit 49 (28 %) unter Behandlung mit Tafamidis geringer als unter Placebo 72 (41 %). Der Anteil der kardiovaskulär bedingten Todesfälle an der Gesamtzahl der Todesfälle war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten im Tafamidis-Arm (4,5 %) wurden häufiger einer Herztransplantation oder kombinierten Herz-Lebertransplantation bzw. einer

Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unterzogen als Patienten der Kontrollgruppe (2,3 %). Die mediane Beobachtungsdauer war mit 30 Monaten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In Abhängigkeit der kardiovaskulären Ursache der Todesfälle sowie der Wertung von Patienten mit Transplantationen und Implantationen wurden unterschiedliche Analysen durchgeführt. In der Nutzenbewertung wird innerhalb der Kategorie Mortalität primär auf die Gesamtmortalität abgestellt, in die Todesfälle jeglicher Ursache eingehen und zudem die mit Stellungnahme nachgereichten, unzensierten Analysen herangezogen.

Das mediane Überleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten einer Tafamidis-Therapie. In den Subgruppen zeigte sich keine Interaktion für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Für die ergänzend berücksichtigte kardiovaskuläre Mortalität gingen in die Analysen zur kardiovaskulär bedingten Mortalität auch verstorbene Patienten als Ereignisse ein, deren kardiovaskuläre Ursache „unbestimmt“ war. Aus den Analysen, in denen Patienten mit Herztransplantationen oder kombinierten Herz-Lebertransplantationen bzw. Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen vor ihrem Tod nicht zensiert, sondern über die Studiendauer hinweg weiterbeobachtet wurden, lässt sich für den ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis ableiten.

Morbidität

Hospitalisierungen

In der Studie ATTR-ACT waren Hospitalisierungen definiert als jegliche nicht-elektive Aufnahme in eine Akutklinik zur medizinischen Behandlung, die zu einem stationären Aufenthalt von mindestens 24 Stunden oder über Nacht führten. Die Anzahl der Hospitalisierungen sowie die Ursache wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studiervisite erhoben.

In der Tafamidis-Gruppe trat bei 71 % der Patienten und bei 77 % in der Kontrollgruppe mindestens eine Hospitalisierung während der Studie auf. Für die Analyse der Häufigkeit wurde die jährliche Rate jeglicher Hospitalisierung aus der jeweiligen Anzahl der Hospitalisierungen pro Patient und der Jahre unter Beobachtung errechnet. Aus den (mittels Poisson-Regression) adjustierten Raten resultierte ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis zugunsten von Tafamidis, bei der Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen. Fehlende Werte wurden in den primären Analysen nicht ersetzt.

Interaktionstests ergaben für die Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III). In der Subgruppe NYHA-Klasse I + II zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis. Dieser Effekt kehrte sich in der Subgruppe NYHA-Klasse III zuungunsten von Tafamids um; der Nachteil ist jedoch statistisch nicht signifikant.

In der Gesamtschau resultiert bei den Hospitalisierungen zu Monat 30 für Tafamidis ein statistisch signifikanter Vorteil, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird. Patienten mit NYHA-

Stadium III profitieren im Endpunkt Hospitalisierungen nicht. Wie auch schon von der EMA² sowie in der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen diskutiert, ergeben sich dadurch Unsicherheiten bezüglich des Nutzens einer Therapie mit Tafamidis in späteren Krankheitsstadien.

Gehfähigkeit (6MWT)

Die Leistungsfähigkeit wurde in der Studie ATTR-ACT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) erfasst. Der 6MWT wurde zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten bzw. körperlichen Fitness entwickelt. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren, das zu Diagnostik und Verlaufskontrolle bei einer Vielzahl von Indikationen zum Einsatz kommt. Die Durchführung des 6MWT erfolgte in der vorliegenden Studie ATTR-ACT standardisiert.

In der Studie ATTR-ACT variierten zu Baseline die Gehstrecken im 6MWT stark zwischen den Patienten. Aufgrund von Limitationen der verwendeten *post hoc* definierten Relevanzschwellen werden für die Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der mittleren Veränderung der Gehstrecke herangezogen.

Für die Analyse wurden alle Testpersonen berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung Post-Baseline. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 90 % der mit Tafamidis behandelten Patienten und 86 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein. Zur letzten geplanten Visite zu Monat 30 liegen bezogen auf die ITT-Population lediglich Ergebnisse für 57 % der Tafamidis-Gruppe und 40 % der Kontrollgruppe vor. Die Rücklaufquoten bezogen auf alle Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, liegen zu Monat 30 bei 79 % in der Tafamidis-Gruppe und 65 % der Kontrollgruppe; zu Monat 18 war die Rücklaufquote bei 88 % unter Tafamidis bzw. bei 84 % unter Placebo. Für die Nutzenbewertung wird für den 6MWT aufgrund der nach Monat 18 auf unter 70 % fallenden Rücklaufquoten primär die Analyse der mittleren Veränderung der Gehstrecke zu Monat 18 herangezogen, während die Analysen zu Monat 30 supportiv berücksichtigt werden.

Zu Monat 18 verschlechterten sich die Patienten in der Interventionsgruppe während der Studie im Mittel um 39 m und damit weniger stark als Patienten aus der Kontrollgruppe mit einer Abnahme der Gehstrecke um 84 m. Für die mittlere Veränderung der Gehstrecke ggü. Baseline liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis vor (LS-MWD: 45,04 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Für die ergänzend berücksichtigte mittlere Veränderung der Gehstrecke von Baseline zu Monat 30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tafamidis (LS-MWD: 75,77 m), dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist.

Insgesamt liegt auf Basis der Studie ATTR-ACT für die Gehfähigkeit zu Monat 18 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis vor, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilbar ist. Dieser Vorteil bestätigt sich durch die supportiv herangezogenen Analysen zu Monat 30.

² EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf

EQ-5D-VAS

Bei der EQ-5D-VAS handelt es sich um ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes, das bereits in verschiedenen Indikationen evaluiert und eingesetzt wurde, darunter auch bei Patienten mit Herzerkrankungen.

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D lagen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt in den Behandlungsarmen oberhalb von 70 %.

Für die Analyse wurden in der Studie ATTR-ACT alle Testpersonen mit einer Erhebung zu Baseline und einer weiteren Erhebung zu Post-Baseline berücksichtigt, deren TTR-Genotypisierung vorlag. Auf dieser Basis gingen Ergebnisse für 91 % der mit Tafamidis behandelten Patienten und 90 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Analyse ein. Fehlende Werte wurden in der primären Analyse nicht ersetzt. Für die Nutzenbewertung werden die Analysen der mittleren Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu Monat 30 herangezogen. Responderanalysen zur Auswertung des Endpunktes wurden nicht vorgelegt.

Im Vergleich zu Baseline verschlechterte sich in der ATTR-ACT-Studie der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS zu Monat 30 in der Interventionsgruppe um 2,21 Punkte und in der Kontrollgruppe um 9,96 Punkte. Die Veränderung über den Studienzeitraum mittels ANCOVA (MMRM) betrug im Tafamidis-Arm -3,43 Punkte und in der Placebo-Gruppe -12,92. Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Das Konfidenzintervall des Effekts liegt basierend auf Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, so dass zu Monat 30 ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo im Gesundheitszustand abgeleitet wird.

Darüber hinaus wurden in zwei Sensitivitätsanalysen fehlende Werte basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzt, die im Ergebnis den Vorteil von Tafamidis zu Monat 30 in der EQ-5D-VAS bekräftigen. In beiden Analysen zeigte sich analog zur Primäranalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis, der zudem bei der Analyse des Pattern-Mixture-Modells 1 nach Hedges' g auch als klinisch relevant beurteilt werden kann.

Lebensqualität

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Die Lebensqualität wurde in der Studie ATTR-ACT über den KCCQ erhoben. Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Betrachtet werden die beiden vergangenen Wochen. Das Instrument besteht aus 23 Items, die sich in 6 Domänen unterteilen: Körperliche Einschränkungen (6 Items), Symptome bestehend aus Symptommhäufigkeit und -last (7 Items), Symptomstabilität (1 Item), Soziale Beeinträchtigung (4 Items), Selbstwirksamkeit (2 Items) und Lebensqualität (3 Items). Die Antwortoptionen befinden sich auf einer Likert-Skala von 5 bis 7 Punkten, abhängig vom jeweiligen Item. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Die einzelnen Domänen lassen sich über ihren Mittelwert zu zwei aggregierten Gesamtwerten zusammenfassen: einerseits zu dem KCCQ-CSS (Clinical Summary Score), bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen und Symptome, sowie andererseits zu dem KCCQ-OSS (Overall Summary Score): bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen, Symptome, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität. Im Studienprotokoll waren neben der Auswertung des KCCQ-OSS und des KCCQ-CSS auch

Auswertungen für die einzelnen Domänen geplant. Der CSS des KCCQ wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die darin enthaltenen Domänen bereits Bestandteil des KCCQ-OSS sind. Die Rücklaufquoten für den KCCQ-OSS lagen in den Behandlungsarmen bis Monat 30 zu jedem Zeitpunkt oberhalb von 70%.

Zur Auswertung führte der pharmazeutische Unternehmer *post hoc* Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS durch. 105 Patienten (59,7 %) der Interventionsgruppe verschlechterten sich im Studienverlauf um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS verglichen mit 128 Patienten (72,3 %) der Kontrollgruppe. Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur Verschlechterung war statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis. In der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte verbesserten sich numerisch mehr Patienten aus dem Tafamidis-Arm, dieser Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant. Neben der Relevanzschwelle von 5 Punkten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer außerdem Schwellenwerte von 6 und 10 Punkten für die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung im KCCQ-OSS untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen waren für die Zeit bis zur Verschlechterung statistisch signifikant zugunsten von Tafamidis (HR: 0,61; 95%-KI: [0,46; 0,79]; $p = 0,0002$ und HR: 0,54; 95%-KI: [0,40; 0,72]; $p < 0,0001$) und nicht statistisch signifikant für die Zeit bis zur Verbesserung (HR: 1,27; 95%-KI: [0,89; 1,80]; $p = 0,1895$ und HR: 1,23; 95%-KI: [0,82; 1,86]; $p = 0,3226$). Die Analysen waren somit konsistent zu den Ergebnissen der Relevanzschwelle von 5 Punkten.

Bei den primär eingereichten und in der Nutzenbewertung dargestellten Analysen zeigten sich zumindest für einen Teil der Testpersonen fluktuierende Werte im KCCQ-OSS, so dass diese sowohl als „verbessert“, als auch als „verschlechtert“ in die Analysen gingen. Um der Frage nach der Relevanz des Responsekriteriums „Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung“ zu begegnen, wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Ereigniszeitanalysen zur „dauerhaften Verschlechterung“ vorgelegt. Zur „dauerhaften Verbesserung“ hingegen wurden keine Analysen nachgereicht.

In den nachgereichten Ereigniszeitanalysen wurden Responsekriterien gewählt, die die Dauerhaftigkeit der Verschlechterung reflektieren sollten. Das gewählte Kriterium einer Verschlechterung an drei Folgevisiten um mindestens 5 Punkte im KCCQ-OSS im Vergleich zu Baseline erscheint im vorliegenden Fall ausreichend zur Erfassung einer relevanten Veränderung der Lebensqualität. Für diese Operationalisierung einer „dauerhaften Verschlechterung“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich – analog zur ersten Verschlechterung – ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tafamidis. Unsicherheiten resultieren aus der *post hoc* definierten und nicht begründeten Operationalisierung des Kriteriums von drei Folgezeitpunkten und den weiterhin unklaren Zensierungsgründen. Hinsichtlich der weiteren *post hoc* definierten Operationalisierung einer „dauerhaften“ Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte (nach Verschlechterung keine Verbesserung mehr) bestehen Unklarheiten, auf welche Personen sich die dauerhafte Verschlechterung ohne Verbesserung in eine der Folgevisiten bezieht. Diese Analyse wird nicht berücksichtigt.

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wurde die mittlere Veränderung im KCCQ-OSS zwischen Baseline und Monat 30 ausgewertet. Der Unterschied nach LS-MWD ist zu Monat 30 statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen und basierend auf Hedges' g zudem als klinisch relevant einzuordnen. Weder für die Ereigniszeitanalysen, noch für die Auswertung der Veränderung zwischen Baseline und Monat 30 zeigten sich in den Subgruppenanalysen Effektmodifikationen.

Insgesamt wird für Tafamidis gegenüber Placebo in der Lebensqualität zu Monat 30 ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil abgeleitet.

Nebenwirkungen

In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und der Beendigung der Studienteilnahme auftraten (TEAE). Gemäß SAP wurden UE nach MedDRA kodiert. Die Sicherheitspopulation besteht aus 353 Patienten, verteilt auf die Studienarme Tafamidis (N = 176) und Placebo (N = 177); die Sicherheitspopulation entspricht somit der ITT-Population. Die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen war mit 30,6 Monaten unter Tafamidis und 28 Monaten unter Placebo weitestgehend vergleichbar. Der pharmazeutische Unternehmer führte aufgrund dieses Unterschieds von 2,6 Monaten Ereigniszeitanalysen zur Auswertung der UE durch. Patienten ohne Ereignis wurden 28 Tage nach Behandlungsende oder zum Todeszeitpunkt zensiert, sofern dieser früher eintreten sollte. Im Fall einer Teilnahme an der Extentionsstudie erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase. Dabei geht jeweils die Zeit bis zum ersten aufgetretenen UE in die Analyse ein. Anzahl und Gründe für Zensierungen während der Studie konnten nicht identifiziert werden. Lediglich 113 Patienten (64,2 %) der Tafamidis-Gruppe und 85 Patienten (48,0 %) der Placebo-Gruppe beendeten die Studie ohne Studienabbruch oder ohne vorzeitig zu versterben.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen mit Effektschätzer RR wurden als Sensitivitätsanalyse im Amendment abgebildet und zeigten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede gegenüber den Analysen mit HR als Effektschätzer.

Gesamtraten

98,3 % der Patienten aus der Tafamidis-Gruppe erlitten mindestens ein UE, verglichen mit 98,9 % in der Placebo-Gruppe. Weder bei der Zeit bis zum ersten schweren UE, noch bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten etwas häufiger in der Kontrollgruppe auf, doch auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem zeigten sich in den Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Im Detail traten bezogen auf Systemorganklassen die häufigsten UE in den Bereichen „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen zeigt das Hazard Ratio für die Systemorganklassen „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tafamidis. In den Preferred Terms ergeben sich mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz $\geq 10\%$ zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Hazard Ratio bei „Dyspnoe“ und „Pleuraerguss“ ebenfalls zugunsten von Tafamidis. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller Preferred Terms der

Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ liegen für die Systemorganklassen und Preferred Terms nicht vor.

Bei den schweren UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen ergab die Analyse mittels Hazard Ratio keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Rund die Hälfte aller Patienten erlitten während der Studie mindestens ein SUE der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“. Bei den SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5% nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen ergab die Analyse mittels Hazard Ratio ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ATTR-CM liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT ATTR-ACT Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo.

In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird.

In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend werden die in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo in der Gesamtschau auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.

Aussagekraft der Nachweise

Mit der Studie ATTR-ACT liegt für die Bewertung des Zusatznutzens in der Indikation ATTR-CM eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einem Behandlungszeitraum vom 30 Monaten vor.

Das Verzerrungspotenzial wird endpunktübergreifend auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene liegt für die Endpunkte zur Mortalität und Nebenwirkungen

jeweils ein niedriges Verzerrungspotential vor, während die Verzerrung für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt wird.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ bestehen regionale Unterschiede, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Dabei ist unklar, ob diese vollständig durch eine Randomisierung ohne Stratifizierung nach Ländern oder Zentren ausgeglichen werden konnten. Aus diesen regionalen Unterschieden resultieren auch Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt Gehfähigkeit mittels 6MWT wird das Verzerrungspotential bezogen auf die Auswertungen zu Monat 18 als hoch eingeschätzt. Es zeigten sich ab Monat 12 unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen; im Tafamidis-Arm lagen diese um > 5 Prozentpunkte höher gegenüber dem Kontrollarm. Die Verzerrung ist tendenziell eher zum Nachteil von Tafamidis, kann jedoch in ihrer Richtung nicht abschließend beurteilt werden.

Im Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des EQ-5D lagen die Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70% der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Analog zum 6MWT zeigten sich auch hier unterschiedlich hohe Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen. Aufgrund der im Studienverlauf absinkenden Rücklaufquoten in Verbindung mit den unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, das analog zum 6MWT eher zum Nachteil von Tafamidis ausfällt.

Für den Endpunkt KCCQ-OSS ergibt sich insgesamt ein hohes Verzerrungspotential, begründet durch absinkende Rücklaufquoten im Zeitverlauf, sowie den zuvor unter der Endpunktbeschreibung diskutierten Unsicherheiten bzgl. der Dauerhaftigkeit und Relevanz der Veränderung der Lebensqualität. Analog zum 6MWT und zur EQ5D-VAS fällt die Verzerrung tendenziell zuungunsten von Tafamidis aus, wobei die Richtung der Verzerrung nicht abschließend bewertet werden kann.

Über die genannten Aspekte hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der im Endpunkt „Hospitalisierungen“ gesehenen Effektmodifikation nach NYHA-Stadium. Der zuvor beschriebene Nachteil für Patienten mit NYHA-Klasse III wurde auch seitens der Zulassungsbehörde im EPAR² adressiert. Auch weicht die ATTR-ACT-Studienpopulation bezüglich der Indikationsstellung durch Biopsienachweis von der Zulassungspopulation (laut Fachinformation Diagnosestellung durch Szintigraphie) ab. Es bleibt unklar, ob Patienten mit ATTR-CM in der klinischen Praxis nach Indikationsstellung durch Szintigraphie genauso profitieren, wie dies in der Studie ATTR-ACT nach Biopsie gezeigt werden konnte.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Vyndaquel® mit dem Wirkstoff Tafamidis.

Tafamidis wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).“

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT ATTR-ACT mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen über 30 Monate vor.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis. Auch in dem ergänzend berücksichtigten Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Mortalität“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis gegenüber Placebo.

In der Kategorie der Morbidität ergibt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafamidis, der sich in seinem Ausmaß nicht abschließend beurteilen lässt. Auch für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) lässt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tafamidis ableiten. Darüber hinaus wird im Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ insgesamt ein Vorteil für Tafamidis gesehen, der aber durch die vorhandene Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation (Klasse I + II vs. Klasse III) relativiert wird.

In der Kategorie der Lebensqualität resultiert für Tafamidis gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend wird für erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) aufgrund der in drei Kategorien vorhandenen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Ergebnisse für Tafamidis ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM, die aus einer Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV resultierten und in einem nächsten Schritt für eine Simulation der Zielpopulation für das Jahr 2020 eingesetzt wurden. Die Berechnung der Anzahl ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten nicht bekannter Größenordnung behaftet. Auch ist für die Untergrenze auf Basis der Simulation von einer tendenziellen Überschätzung auszugehen, da die Sterbewahrscheinlichkeit auch höher liegen kann, als in der Simulation angesetzt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyndaqel® (Wirkstoff: Tafamidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tafamidis soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafamidis	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafamidis	61 mg	61 mg	1 x 61 mg	365	365 x 61 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafamidis 61 mg	30 WKA	26.325,33 €	1,77 €	0,00 €	26.323,56 €
Abkürzungen: WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 24. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tafamidis beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Juni 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) 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 der Sitzung des Unterausschusses am 11. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juli 2020 22. Juli 2020 5. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken