



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Tafamidis

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2 Nutzenbewertung	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.2.4 Therapiekosten.....	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	27
5.2 Stellungnahme Alnylam Deutschland GmbH	35

5.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	40
D.	Anlagen	45
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	45
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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 aufgrund 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 folgenden 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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tafamidis (Vyndaqel) wurde am 15. Dezember 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Vyndaqel® zur Behandlung von AWG kurz 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.

In seiner Sitzung am 7. Juni 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Tafamidis im Anwendungsgebiet „ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 25. August 2020 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Juni 2019

bis einschließlich Mai 2020 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2020 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 27. November 2020 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im 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.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tafamidis (Vyndaqel) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Transthyretin-Amyloidose Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tafamidis:

Patisiran

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 sind neben Tafamidis folgende Arzneimittel zugelassen: Patisiran und Inotersen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)
 - Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
 - Tafamidis (Beschluss vom 7. Juni 2012)
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Abs. 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Evidenz sehr limitiert. Es konnten keine relevanten bzw. methodisch adäquaten systematischen Übersichtsarbeiten oder Leitlinien identifiziert werden.

Zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 sind die beiden Arzneimittel Patisiran und Inotersen zugelassen. Für Patisiran und Inotersen liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Für Patisiran wurde in der Orphan-Drug Bewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen (Patisiran vs. Placebo) festgestellt. Für Inotersen wurde in der Orphan-Drug Bewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt.

Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für Tafamidis zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 Patisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen

Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und/oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.

Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Lebertransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafamidis wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 ist der Zusatznutzen für Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in Ermangelung direkt vergleichender Daten im Dossier für die frühe Nutzenbewertung die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches geprüft und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass ein indirekter Vergleich von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studien nicht möglich sei.

Somit liegen insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis keine geeigneten Daten vor.

2.1.2 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“.

Vyndaqel wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Patisiran bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 der Zusatznutzen für Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, da sich diese gegenüber der Erstbewertung aus dem Jahr 2012² auf neuere Quellen zu Inzidenz- bzw. Prävalenzangaben stützen. Auch stellen diese die Patientenzahlen der beiden Beschlüsse aus März 2019³ nicht in Frage. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt aufgrund eingeschränkter Informationen sowohl zur Grundgesamtheit, als auch zu allen veranschlagten Anteilswerten mit Unsicherheiten behaftet.

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: 1. März 2021):

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 Polyneuropathie erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Mai 2021).

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.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)⁴.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

² Beschluss zu Tafamidis Meglumine vom 7. Juni 2012.

³ Beschluss zu Inotersen bzw. Patisiran vom 22. März 2019.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafamidis	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patisiran	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafamidis	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patisiran	300 µg/ kg = 23,1 mg	23,1 mg	3 x 10 mg	17,4	52,2 x 10 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 20 mg	30 WKA	13.365,41 €	1,77 €	0,00 €	13.363,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patisiran	1 IFK	8.845,44 €	1,77 €	504,58 €	8.339,09 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

Entsprechend der Fachinformation von Onpattro® sollten alle Patienten 60 Minuten vor der Verabreichung von Patisiran folgende Prämedikation erhalten, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu senken: Corticosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent, intravenös), Paracetamol (500 mg, oral), H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent, intravenös) und H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent, intravenös). Dabei können bei Arzneimitteln zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral angewendet werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Patisiran							
Corticosteroid: Dexamethason 10 mg, i.v.							
Dexamethason 5 mg ⁵	10 ILO	17,16 €	1,77 €	0,48 €	14,91 €	17,4	51,89 €
Paracetamol 500 mg, oral							
Paracetamol 500 mg ^{4,6}	20 TAB	1,50 €	0,08 €	0,06 €	1,36 €	17,4	1,18 €
H1-Blocker: Diphenhydramin 50 mg, oral							
Diphenhydramin 50 mg ^{5,6}	50 TAB	8,75 €	0,44 €	0,40 €	7,91 €	17,4	2,75 €
H2-Blocker Cimetidin: 5 mg/kg i.v. = 385 mg							
Cimetidin 200 mg ⁵	10 AMP	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	17,4	68,83 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tafamidis beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Dezember 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

⁵ Festbetrag

⁶ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tafamidis beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 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. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2021 21. April 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Tafamidis in der Fassung des Beschlusses vom 7. Juni 2012 (BAnz AT 27.06.2012 B3) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tafamidis wie folgt ergänzt:**

Tafamidis

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT 25.06.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2011):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tafamidis:

Patisiran

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-101), sofern nicht anders indiziert.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

ca. 230 Patienten

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: 1. März 2021):

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 Polyneuropathie erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafamidis	162.590,95 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patisiran	435.300,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	124,65 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tafamidis
Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze
(Amyloidose mit Polyneuropathie)**

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Tafamidis in der Fassung des Beschlusses vom 7. Juni 2012 (BAnz AT 27.06.2012 B3) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tafamidis wie folgt ergänzt:

Tafamidis

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2011):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tafamidis:

Patisiran

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-101), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1
ca. 230 Patienten

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: 1. März 2021):

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 Polyneuropathie erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafamidis	162 590,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patisiran	435 300,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	124,65 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2021)

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Tafamidis eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose mit Polyneuropathie)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose mit Polyneuropathie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tafamidis
- **Handelsname:** Vyndaqel
- **Therapeutisches Gebiet:** Amyloidose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-611)

Modul 1
(PDF 759,00 kB)

Modul 2
(PDF 689,75 kB)

Modul 3A
(PDF 965,18 kB)

Modul 3B
(PDF 1,41 MB)

Modul 4A
(PDF 1,30 MB)

Modul 4B
(PDF 6,53 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/621/>

01.03.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose mit Polyneuropathi

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.40 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tafamidis (Vyndaqel®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Transthyretin-Amyloidose-Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1:

- Patisiran

Stand der Information: Juli 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 423.07 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tafamidis - 2020-12-01-D-611*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 06.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 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: Mitte Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/621/>

01.03.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose mit Polyneuropathie)
Verfahren vom 01.03.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. April 2021 um 12:21 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.03.2021
Alnylam Deutschland GmbH	22.03.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.03.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Dr. rer. nat. Ines Ecke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Astrid Genet	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. Matthias Heinze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Friedrich-Wilhelm Leverkus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Alnylam Deutschland GmbH						
Dr. Isabel Veldkamp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Andreas Waage	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Dr. Guido Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Stephanie Hoppe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. März 2021
Stellungnahme zu	Tafamidis/VYNDAQEL®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) ist eine chronische, fortschreitende und tödlich verlaufende Erkrankung. Bei Patienten mit ATTR-PN kommt es durch Ablagerung von TTR-Amyloid an peripheren Nervenfasern zu einer progredienten Degeneration der Nervenfunktion und einer fortschreitenden Einschränkung der sensorischen, motorischen und autonomen Fähigkeiten. Nach Auftreten und zunehmender Verschlechterung typischer Symptome wie Muskelschwäche in den unteren Extremitäten, Gangstörung sowie Gleichgewichts- und Sensibilitätsstörungen führt die ATTR-PN nach 7-12 Jahren zum Tod (1, 2).</p> <p>Seit 2011 ist Tafamidis zur Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (3). Die Behandlung mit Tafamidis stellte die erste spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-PN dar. Heute ist Tafamidis durch ein umfangreiches klinisches Studienprogramm und jahrelange Erfahrung in der klinischen Praxis das am besten untersuchte Arzneimittel für Patienten mit ATTR-PN und gilt entsprechend seit einigen Jahren als Standardtherapie für Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 (1, 4). Langzeitdaten sowohl aus klinischen Studien als auch aus der klinischen Praxis zeigen, dass eine Behandlung mit Tafamidis bei Patienten mit ATTR-PN auch über mehrere Jahre das Fortschreiten neurologischer Einschränkungen verzögert (5-7). Dies spiegelt sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wider. So war bei Patienten mit ATTR-PN unter Behandlung mit Tafamidis über einen Zeitraum von bis zu 5,5 Jahren eine relativ konstante Lebensqualität</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafamidis wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 ist der Zusatznutzen für Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis keine direktvergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in Ermangelung direktvergleichender Daten im Dossier für die frühe Nutzenbewertung die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches geprüft und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass ein indirekter Vergleich von Tafamidis gegenüber der</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(erhoben mittels Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy) zu beobachten, insbesondere im Vergleich zu der deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität bei unbehandelten Patienten über einen Zeitraum von nur 18 Monaten im Placebo-Arm der Studie B3461023 (7). Auch die sehr gute Verträglichkeit von Tafamidis, die sich bereits in klinischen Studien zeigte, bestätigte sich in weiterführenden Beobachtungsstudien mit einem Beobachtungszeitraum von insgesamt bis zu 6 Jahren (8).</p> <p>Analysen von Langzeitdaten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert (9, 10). Während sich Schätzungen in der Literatur zur medianen Überlebenszeit unbehandelter Patienten nach Auftreten der Erkrankung auf ca. 10 Jahre belaufen, waren etwa in einer Langzeitstudie 75-85 % der mit Tafamidis behandelten Patienten 8-9 Jahre nach Beginn der Behandlung – und schätzungsweise 11-14 Jahre nach dem ersten Auftreten der Erkrankung – noch am Leben (10). Für ATTR-PN-Patienten mit Val30Met-Mutation, welche die in Deutschland am häufigsten auftretende pathogene <i>TTR</i>-Mutation darstellt, konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten um 82-91 % reduziert (9).</p> <p>Tafamidis ist, anders als die übrigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien Patisiran und Inotersen, oral anwendbar, was der von der Mehrzahl der Patienten präferierten Darreichungsform entspricht (11, 12). Zudem erfordert eine Behandlung mit Tafamidis keine interventionsspezifische Prä- oder Begleitmedikation oder eine ergänzende Einnahme von Vitamin A. Tafamidis kann aufgrund der sehr guten Verträglichkeit einfach und gemäß Zulassung breit eingesetzt werden, ohne dass eine gesonderte durch die Therapie angezeigte medizinische Überwachung der Patienten nötig ist. Tafamidis besitzt in</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studien nicht möglich sei.</p> <p>Somit liegen insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Europäischen Union den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (13, 14). Als solches war Tafamidis bereits Gegenstand einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dabei erkannte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Juni 2012 Tafamidis auf Basis der Zulassungsstudie B3461020, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis gegenüber Placebo gezeigt wurde, im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Zusatznutzen zu (15). Begründet wurde dieser Zusatznutzen mit dem Effekt, den Tafamidis auf die neurologische Beeinträchtigung der Patienten mit ATTR-PN hatte (16).</p> <p>Seit dieser ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Arzneimittel geändert. Nachdem Tafamidis knapp sieben Jahre lang die einzig verfügbare kausal wirksame pharmakologische Therapie für Patienten mit ATTR-PN darstellte, sind seit 2018 mit den Wirkstoffen Patisiran und Inotersen zwei weitere krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Für die erneute Nutzenbewertung von Tafamidis im Anwendungsgebiet ATTR-PN legte der G-BA Patisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest (17). Dieser Festlegung wurde im vorgelegten Dossier gefolgt. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Die randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die RCT APOLLO mit der zVT Patisiran untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo. Ein methodisch tragfähiger indirekter Vergleich ist anhand dieser Studien jedoch unmöglich durchzuführen, da sich die Studienpopulationen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, vorliegender <i>TTR</i>-Mutation und Vorbehandlungen erheblich</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterscheiden. Da somit keine Evidenz identifiziert werden konnte, die sich zur Ableitung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber Patisiran eignet, ist gemäß den Anforderungen der VerFO des G-BA ein Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber Patisiran im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) äußerte im Rahmen seiner Dossierbewertung zu Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Kritik an diesem Vorgehen Pfizers (18). Entsprechend nimmt Pfizer keine Stellung zu Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiG im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
2. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav.* 2019;9(9):e01371.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Oktober 2020.
4. Lamb YN, Deeks ED. Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *Drugs.* 2019;79(8):863-74.
5. Mundayat R, Stewart M, Alvir J, Short S, Ong ML, Keohane D, et al. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Neurol Ther.* 2018;7(1):87-101.
6. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid.* 2016;23(3):178-83.
7. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid.* 2017;24(3):194-204.
8. Huber P, Flynn A, Sultan MB, Li H, Rill D, Ebede B, et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Amyloid.* 2019;26(4):203-9.
9. Coelho T, Ines M, Conceicao I, Soares M, de Carvalho M, Costa J. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology.* 2018;91(21):e1999-e2009.
10. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebede B. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther.* 2020;9(1):105-15.
11. Hsu K, de Almeida FF, Himick R, Richard S, Matheus SR, Lousada I. Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Burden of Disease and Treatment Perspectives. XII Congresso Paulista de Neurologia; Guarujá Brasil 2019.
12. Stewart KD, Johnston JA, Matza LS, Curtis SE, Havel HA, Sweetana SA, et al. Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1385-99.
13. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.2.2020 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2011)8519(final) unter besonderen Bedingungen erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Vyndaqel - Tafamidis“. 2020.
14. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report - Vyndaqel (tafamidis). 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 07. Juni 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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. 7. Juni 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-131. Tafamidis zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1. Stand: 10. September 2020.
 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1052. 25. Februar 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4235/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-611.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]

5.2 Stellungnahme Alnylam Deutschland GmbH

Datum	18. März 2021
Stellungnahme zu	Tafamidis/ Vyndaqel®
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Tafamidis (Vyndaqel®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht (1) und bezieht sich auf das Nutzendossier, das von der Pfizer Pharma GmbH (nachfolgend Pfizer) zum 01.12.2020 beim G-BA eingereicht wurde.</p> <p>Im bewerteten Anwendungsgebiet der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose und mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (hATTR-PN) ist Vyndaqel® 20 mg seit dem 16.11.2011 als Orphan Drug zugelassen (2).</p> <p>Alnylam Netherlands B.V. (nachfolgend Alnylam) besitzt seit dem 27.08.2018 die Zulassung für Patisiran (Onpatro®) zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 (3).</p> <p>Alnylam nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 6, Z. 26	<p>Ausmaß des Zusatznutzens und Vergleichbarkeit der Studien</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass eine Bewertung des Zusatznutzens von Vyndaqel® 20mg gegenüber Onpattro® aufgrund fehlender vergleichbarer Daten nicht möglich ist.</p> <p>Alnylam stimmt dieser Einschätzung zu, da bislang veröffentlichte Studien aufgrund signifikanter Abweichungen keine Vergleichbarkeit der Präparate Vnydaqel® und Onpattro® zulassen. Bedingt wird dies insb. durch deutliche Unterschiede in den jeweiligen Indikationsbereichen der Arzneimittel. So ist Vyndaqel® 20 mg ausschließlich für die Behandlung der hATTR bei symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen, während Onpattro® zusätzlich die Indikation für die Behandlung der hATTR im Polyneuropathie Stadium 2 besitzt.</p> <p>Darüber hinaus möchte Alnylam anführen, dass Onpattro® mit Beschluss des G-BA vom 22.03.2019 ein beträchtlicher Zusatznutzen aufgrund der Studiendaten der APOLLO-Studie zuerkannt wurde (4). In der Erstbewertung von Vyndaqel vom</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafamidis wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 ist der Zusatznutzen für Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis keine direktvergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in Ermangelung direkt vergleichender Daten im Dossier für die frühe Nutzenbewertung die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches geprüft und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass ein indirekter Vergleich von Tafamidis</p>

Stellungnehmer: Alnylam GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>07.06.2012 wurde Vyndaqel® 20mg nur ein geringer Zusatznutzen zugesprochen (2).</p> <p>Alnylam stimmt daher der Einschätzung des IQWiG zu, dass eine Vergleichbarkeit der APOLLO Studie und der Fx-005 Studie nicht bzw. nur unter signifikanten Einschränkungen gegeben ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studien nicht möglich sei.</p> <p>Somit liegen insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis keine geeigneten Daten vor.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) [Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4235/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-611.pdf].
2. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 2012 [Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf].
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Onpattro (Patisiran). 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 – Patisiran 2019 [Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf].

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Tafamidis (Vyndaqel®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Tafamidis (Vyndaqel®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Tafamidis ist u.a. zugelassen zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Patisiran fest. Das IQWiG sieht im Vergleich zu Patisiran einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tafamidis

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. April 2021

von 12.21 Uhr bis 13.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Ecke
Herr Dr. Heinze
Herr Leverkus
Frau Genet

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

Frau Dr. Veldkamp
Herr Waage

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hoppe
Herr Dr. Hack

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Yilmaz
Herr Prof. Dr. Knebel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:21 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die jetzt neu sind, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in unserem Anhörungsosterdienstag. Entschuldigung an diejenigen, die jetzt zur Anhörung Tafamidis dazugekommen sind und die ein bisschen warten mussten. Wir haben schon 20 Minuten Verspätung.

Wir beschäftigen uns jetzt mit Tafamidis in zwei Anwendungsgebieten, ATTR-PN und ATTR-CM; Überschreitung 50-Millionen-Grenze, Orphan, damit in der regulären Bewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der zum einen Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Alnylam, BMS und Sobi, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, müssten Frau Dr. Ecke, Herr Dr. Heinze, Herr Leverkus und Frau Genet anwesend sein – jawohl –, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Yilmaz und Herr Professor Knebel – jawohl –, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch – ja –, für Alnylam Frau Dr. Veldkamp und Herr Waage – ja –, für BMS Frau Dr. Hoppe und Herr Dr. Hack – ja –; außerdem sollte wieder Herr Dr. Rasch für den vfa da sein – wunderbar. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, sowohl bezogen auf ATTR-PN wie auch auf ATTR-CM; dann würden wir in die muntere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Herr Leverkus. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut über Tafamidis sprechen zu dürfen. Tafamidis wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits positiv beschieden und wird nun nach Überschreiten der Umsatzgrenze für Arzneimittel für seltene Erkrankungen erneut bewertet.

Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich zunächst die Kollegen an meiner Seite vorstellen. Der virtuellen Situation geschuldet, erlauben Sie bitte, dass sich jeder aus dem Team selbst vorstellt. – Herr Dr. Heinze, machen Sie doch bitte den Anfang.

Herr Dr. Heinze (Pfizer): Mein Name ist Matthias Heinze. Ich bin der in medizinischer Hinsicht Hauptverantwortlicher für die ATTR-CM mit Schwerpunkt Kardiomyopathie. – Wenn Sie gestatten, würde ich das Wort an meine Kollegin, Frau Dr. Ecke, weitergeben.

Frau Dr. Ecke (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Ines Ecke. Ich bin in der Medizinabteilung bei Pfizer tätig und verantwortlich für die Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie. – Ich übergebe an Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Mein Name ist Astrid Genet. Ich arbeite bei Pfizer in der Nutzenbewertungsabteilung, und ich bin die Hauptverantwortliche für Tafamidis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, werde ich mir die einleitenden Worte mit Herrn Heinze teilen. Zunächst wird Herr Heinze eine kurze Einführung in die Erkrankung zu Tafamidis geben, und abschließend werde ich kurz auf die Verfahren in der Nutzenbewertung eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Das machen wir so.

Herr Leverkus (Pfizer): Danke.

Herr Dr. Heinze (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bitte lassen Sie mich zur Einführung noch einmal das Krankheitsbild der Transthyretin-Amyloidose beschreiben und den medizinischen Nutzen von Tafamidis zusammenfassen.

Die Transthyretin-Amyloidose ist eine Erkrankung, bei der das Protein Transthyretin in einem mehrschrittigen Prozess zerfällt und letztlich Amyloidfibrillen ausbildet. Die Amyloidfibrillen können sich potenziell in vielen Geweben des Körpers ablagern und nach und nach deren Funktion beeinträchtigen. Unser Medikament Tafamidis stabilisiert spezifisch das Transthyretin und wirkt dadurch seinem Zerfall und der Ausbildung der gewebschädigenden Amyloidfibrillen entgegen. In der klinischen Praxis wird die Transthyretin-Amyloidose mit zwei Symptomschwerpunkten beobachtet. Ein Symptomschwerpunkt ist durch eine Schädigung peripherer Nerven, eine Polyneuropathie, der andere Symptomschwerpunkt durch eine Schädigung des Herzens, eine Kardiomyopathie, gekennzeichnet.

Ich möchte zunächst auf die Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie, abgekürzt ATTR-PN, eingehen. Die ATTR-PN ist eine schnell fortschreitende schwere Erkrankung. Die Patienten versterben im Durchschnitt zehn Jahre nach Auftreten der ersten Symptome. Dabei entwickeln sie zunächst an den Beinen Schmerzen und Missempfindungen wie Kribbeln und Ameisenlaufen. Sie verlieren das Temperatur- und Berührungsempfinden. Es kommt zu einer zunehmenden Schwäche der Muskulatur, die nach und nach auch Gehstörungen hervorruft.

Insgesamt stellt die ATTR-PN eine große Belastung für die Patienten dar. Die schwere Symptomlast durch sensorische und motorische Ausfälle schränkt die Patienten in der Bewältigung ihres Alltags stark ein. Alltägliche Routinen wie das Heben von Gegenständen, das Treppensteigen oder das Schließen eines Reißverschlusses werden zu Hürden, bei denen Hilfe benötigt wird. Gastrointestinale Beschwerden wie nicht kontrollierbare Durchfälle führen zur sozialen Isolation. Die Lebensqualität der Patienten verschlechtert sich besonders in den frühen Jahren der Erkrankung rapide. Im fortgeschrittenen Stadium sind die Patienten dann an einen Rollstuhl gebunden, werden bettlägerig und versterben an autonomen Störungen, Auszehrung, Nierenversagen oder sekundären Infektionen.

Tafamidis war die erste kausale medikamentöse Therapieoption für die ATTR-PN. Es wurde 2011 von der EMA zugelassen und wird seither in der Behandlung von Patienten mit einer ATTR-PN im Stadium 1 im klinischen Alltag eingesetzt. Aktuelle Langzeitdaten bestätigen seine Wirksamkeit in der Verzögerung der Krankheitsprogression und seine hervorragende Sicherheit. Zudem weisen sie darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert.

Ich möchte nun zur Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, abgekürzt ATTR-CM, kommen. Bei der ATTR-CM lagern sich die Amyloidfibrillen zwischen den Herzmuskelzellen ein und schädigen die Funktion des Herzens. Dadurch verdicken sich beidseits die Herzkammerwände und werden steif. Die Füllung der Herzkammern wird reduziert, und die Pumpleistung geht zunehmend verloren.

Die ATTR-CM teilt das Schicksal mit anderen seltenen Erkrankungen, die mit unspezifischen Symptomen beginnen. Viele Ärzte kennen das Krankheitsbild noch nicht; entsprechend vergehen oft Jahre vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Stellung der richtigen Diagnose. Wie sehen die Patienten mit ATTR-CM aus? Sie präsentieren sich zunächst mit den unspezifischen Symptomen einer fortschreitenden Herzschwäche. Das heißt, die Patienten leiden zunehmend an Kurzatmigkeit, Belastungsintoleranz, Erschöpfung, Flüssigkeitseinlagerung in den Beinen und der Lunge, Herzrhythmusstörungen und daraus resultierender drastisch verminderter Lebensqualität.

Die Prognose ist schlecht. Unbehandelt versterben die betroffenen Patienten innerhalb weniger Jahre nach der Diagnosestellung an Herzversagen. Damit ist die ATTR-CM mit Krebserkrankungen mit ähnlich schlechter Prognose vergleichbar. Häufig wird durch eine leitliniengerechte Standardtherapie der Herzschwäche mit Betablockern oder ACE-Hemmern die Situation nicht verbessert, sondern eher verschlechtert. Entwässernde Medikamente, Diuretika, sind eine Option zur symptomatischen Behandlung. Wenn die ATTR-CM Ursache der Herzschwäche ist, kann die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten jedoch nur mit einer spezifischen kausalen Therapie erhöht werden.

Unser Medikament Tafamidis hat einen spezifischen kausalen Wirkansatz für die ATTR-CM. Pfizer hat mit Tafamidis eine randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie mit patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt. In dieser Studie konnten hinsichtlich der Gesamtmortalität, der Hospitalisierungsrate, der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit deutliche Vorteile von Tafamidis im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Das ist ein medizinischer Durchbruch. Tafamidis 61 mg stellt momentan die einzige pharmakologische Therapieoption dar, die spezifisch für die ATTR-CM zugelassen ist. Es wird einmal täglich oral eingenommen und ist sehr gut verträglich.

Ich bin überzeugt, dass durch die Tatsache, dass mit Tafamidis 61 mg eine effektive und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung steht, die Aufmerksamkeit in medizinischen Fachkreisen weiter steigen wird und betroffene Patienten früher diagnostiziert werden. Nur eine frühe Diagnose und eine effektive Therapie werden die Prognose dieser Patienten deutlich verbessern können.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass mit Tafamidis 20 mg für die ATTR-PN und mit Tafamidis 61 mg für die ATTR-CM zwei sehr sichere und wirksame Medikamente zur Behandlung der Patienten zur Verfügung stehen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heinze. – Herr Leverkus dann wieder.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Tafamidis ist seit ... (akustisch unverständlich) – Verstehen Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, wir verstehen Sie; jetzt geht es wieder.

Herr Leverkus (Pfizer): Okay. Dann versuche ich es noch einmal. – Tafamidis ist seit 2011 zugelassen. Damals stellte Tafamidis die erste spezifische Medikation der ATTR-PN dar. Dabei sprach der G-BA im Juni 2012 Tafamidis auf Basis der Zulassungsstudie gegenüber Placebo und der damaligen Standardtherapie einen Zusatznutzen zu. Heute ist Tafamidis durch ein umfangreiches klinisches Studienprogramm und jahrelange Erfahrungen in der klinischen Praxis das am besten untersuchte Arzneimittel für diese Patienten und gilt seit einigen Jahren als Standardmittel.

Seit der ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Arzneimittel verändert. Seit 2018 sind mit dem Wirkstoff Patisiran und Inotersen zwei weitere krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Für die erneute Nutzenbewertung legte der G-BA Patisiran als zVT fest. Zur Beurteilung des Zusatznutzens lag keine direkt vergleichende Evidenz vor, weil die Zulassung von Patisiran deutlich nach der Zulassung von Tafamidis erfolgte. Wir haben die Durchführung eines indirekten Vergleichs geprüft; aber anhand der Zulassungsstudien war dies nicht möglich, da sich diese Studienpopulationen zu stark unterscheiden. Aus diesem Grund haben wir in unserem Dossier keinen Zusatznutzen beansprucht. Nichtsdestotrotz sehen wir Tafamidis weiterhin als eine wertvolle Bereicherung der Therapielandschaft an.

Im zweiten Anwendungsgebiet ATTR-CM haben wir mit Tafamidis die erste und einzige Kausaltherapie überhaupt, also einen Durchbruch für die Patienten. Bei der ATTR-ACT-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit langer Laufzeit, was für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens durchaus nicht immer Standard ist. Wie im G-BA-Beschluss von 2020 dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleich zum Placebo und der Standardtherapie einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit ... (akustisch unverständlich) in der Gesamtmortalität um 30 Prozent auf. Hier zeigt der Vorteil sich durch eine Reduktion des Hospitalisierungsrisikos sowie durch eine verringerte Abnahme der funktionalen Kapazität und des Gesundheitszustandes. Auch in der Lebensqualität konnte ein Vorteil von Tafamidis demonstriert werden. Und, auch sehr erfreulich: Die Raten der unerwünschten Ereignisse ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, Entschuldigung, Sie sind nur ganz abgehackt zu verstehen. Könnten Sie vielleicht Ihre Kamera ausstellen? Dann geht es meistens besser.

Herr Leverkus (Pfizer): ... (akustisch unverständlich) – Alles klar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie müssten noch einmal etwa eine Minute zurückgehen und dann einfach versuchen, die Kamera auszustellen; dann geht es meistens besser. Sie kommen nur ganz abgehackt an. – Sie waren jetzt bei der Kardiomyopathie und

hatten da die einzelnen relevanten Unterschiede dargestellt. Wenn Sie da vielleicht noch mal ansetzen.

Herr Leverkus (Pfizer): Genau. – Wie in dem G-BA-Beschluss von 2020 dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleich zum Placebo und der Standardtherapie einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit auf. Sichtbar ist das vor allem in der Mortalität durch eine Verringerung der Gesamtmortalität um 30 Prozent. In der Morbidität zeigt sich durch eine Reduktion der Hospitalisierungsrate sowohl durch eine verringerte Abnahme der funktionellen Kapazität und des Gesundheitszustandes ein Vorteil. Auch in der Lebensqualität können Vorteile von Tafamidis demonstriert werden. Auch sehr erfreulich ist, dass die Rate der unerwünschten Ereignisse auf Placeboniveau liegt. Aufgrund dieser Ergebnisse sah der G-BA vor weniger als einem Jahr für die Zielpopulation von Tafamidis, die alle Patienten mit ATTR-CM umfasste, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie als belegt an.

Anhand der gleichen Daten weicht das IQWiG von dieser Einschätzung ab und spricht sich in seiner Bewertung für einen beträchtlichen Zusatznutzen für NYHA-I- und NYHA-II-Patienten und für keinen Zusatznutzen für die NYHA-III-Patienten aus. Grund für diese Entscheidung war die Analyse zur Effektmodifikation. Die Analysen der Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klasse liefern bis auf eine Ausnahme aber keine signifikanten Ergebnisse. Von daher denken wir: Die Daten zeigen in der Zusammenschau keine Effektmodifikation, und auf Basis dieser Daten sind wir überzeugt, dass alle Patienten von einer Therapie mit Tafamidis profitieren können.

Bei der Nutzenbewertung sind einige Fragen aufgetaucht, die wir in unserer Stellungnahme adressiert haben. Wo hilfreich, haben wir zusätzliche Analysen inklusive der Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Insgesamt erlaubt uns die ausgesprochen gute Evidenzbasis von Tafamidis, verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Für die Zielpopulation von Tafamidis, nämlich unheilbar erkrankte Patienten, sieht Pfizer daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie als belegt an.

Ich darf zusammenfassen. Mit Tafamidis haben wir in beiden Anwendungsgebieten für die Patienten direkt erfahrbare relevante Vorteile. Für Patienten mit ATTR-PN ist Tafamidis die am besten untersuchte Therapie. Jahrelange klinische Erfahrungen bestätigen seine Wirksamkeit bei der Verlangsamung in der Krankheitssymptome und der Verlängerung des Lebens der Patienten sowie eine sehr gute Verträglichkeit. Bei den Patienten mit ATTR-CM ist Tafamidis die einzig kausale Therapie überhaupt, und wir sehen, dass alle Patienten ganz besonders gut von der Therapie profitieren. – Ich danke Ihnen vielmals.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Leverkus. Das war jetzt gerade am Schluss wieder teilweise abgehackt, aber es war im Prinzip auch das, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme vorgetragen haben. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, ist das so belastbar.

Meine erste Frage knüpft an das an, was Herr Leverkus gerade am Ende gesagt hat. Wir sprechen wahrscheinlich schwerpunktmäßig über das Anwendungsgebiet ATTR-Kardiomyopathie. Hier hat Herr Leverkus die Frage angesprochen: Gibt es da eine

Effektmodifikation hinsichtlich der unterschiedlichen Patientengruppen? Hier wird die NYHA-Klasse III vom IQWiG separiert betrachtet. Wir sehen das ja auch bei der EMA: Sie adressiert ebenfalls mögliche Unterschiede zwischen den Klassen I und II auf der einen und der Klasse III auf der anderen Seite.

Deshalb meine Frage an die Kliniker: Gibt es aus Ihrer Sicht bei den Patienten mit Kardiomyopathie Unterschiede? Gibt es hier Patientengruppen, die besonders von einer Tafamidis-Therapie profitieren? Gibt es also eine Effektmodifikation, oder ist das, was sich hier abbildet, eher ein Zufall oder was auch immer? Dann die zweite Frage: Wie sind die Erfahrungen in der klinischen Praxis zur Wirksamkeit und Sicherheit in dem Anwendungsgebiet ATTR-CM ein Jahr nach der Zulassung? Kann man da schon so etwas wie ein Zwischenfazit ziehen?

Ich würde einfach der Reihe nach durchgehen. Vielleicht zuerst Herr Professor Yilmaz, dann Herr Professor Knebel und anschließend Herr Professor Sauerbruch. – Herr Yilmaz.

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Sie sprechen natürlich einen ganz wichtigen, zentralen Punkt an. Vielleicht kann man vorneweg festhalten, dass wir natürlich als Kliniker uns im Sinne unserer Patienten freuen, dass wir das Tafamidis als Therapiemöglichkeit zur Verfügung haben, weil die Zahlen der Patienten mit einer ATTR-Kardiomyopathie entsprechend zunimmt.

Nach meiner eigenen Erfahrung – ich denke, Herr Knebel wird nachher auch seine Sicht aus Berlin wiedergeben – muss man ganz klar festhalten, dass wir auf der einen Seite Patienten haben, die bereits nach einem Jahr Therapie angeben, dass es ihnen deutlich besser geht, dass wir letztendlich anhand der Befunde, unter anderem der Herz-MRT-Befunde, mitunter auch sehen, dass der Befund in der Tat mindestens stabil geblieben ist, wenn nicht tendenziell sogar eine Amyloidabnahme im Herzmuskel stattgefunden hat. Insofern können wir ganz klar festhalten, dass einzelne Patienten von einer Therapie mit Tafamidis deutlich und nachvollziehbar profitieren. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Patienten, bei denen wir den Eindruck haben: Nein, diese Patienten profitieren subjektiv nicht, und auch objektiv können wir anhand unserer entsprechenden Möglichkeiten zumindest nach etwa einem Jahr keine wesentliche Verbesserung feststellen.

Die Differenzierung oder letztendlich die Identifizierung derjenigen Patienten, die von dieser Therapie profitieren, ist etwas schwierig. Sie haben den Punkt der NYHA-Klassifikation angesprochen. Wir haben das beim letzten Mal schon sehr ausführlich diskutiert. Deswegen möchte ich es an der Stelle gar nicht vertiefen. Aus der klinischen Sichtweise ist es natürlich im Einzelfall schwierig zu differenzieren: Ist das nun eine NYHA-II oder NYHA-III? Der Patient, der sich heute im NYHA-III-Stadium befindet, ist dann nächste Woche bereits im NYHA-II-Stadium. Da muss man ganz klar sagen: Allein anhand des NYHA-Kriteriums würde man die Indikationsstellung sicherlich nicht betreiben.

Wenn man sich die vorgelegten Daten anschaut – das haben wir in unserer Stellungnahme verdeutlicht –, so sind natürlich die Daten für die NYHA-III-Gruppe nicht so überzeugend wie für die NYHA-I- oder die NYHA-II-Gruppe. Dies wiederum ist eben auch für den Kliniker die schwierige Situation: Wir haben auch 90-jährige Patienten, die entsprechend im Rollstuhl zu uns kommen, wobei man gemäß Fachinformation diesen Patienten das Tafamidis durchaus ansetzen könnte. Wenn man sich aber die Zulassungsstudie, die ATTR-ACT-Studie, und die Einschlusskriterien genauer anschaut und dabei unter anderem feststellt, dass eine Gehstrecke von mindestens 100 m vorliegen sollte, damit man überhaupt hätte an der Studie

teilnehmen können, dann ist das wiederum ein Kriterium, aufgrund dessen man sagen muss: Für den rollstuhlpflichtigen 90-jährigen Patient gibt es keine Evidenz, dass er von dieser teuren Therapie profitiert.

Insofern, vielleicht als Zwischenfazit aus Münster – Herr Knebel wird das sicherlich gleich ergänzen –: Ja, es gibt Patienten, die überzeugend von dieser Therapie profitieren; es gibt aber auch viele Patienten, die von dieser Therapie zumindest für uns nachvollziehbar noch nicht profitieren. Insofern muss man immer den Patienten in seinen gesamten Facetten betrachten und dann letztendlich aus der klinischen Perspektive heraus entscheiden, ob man diesen Patienten im Einzelfall wirklich therapieren und engmaschig weiter beobachten möchte, um dann entscheiden zu können, ob ein Benefit zu erkennen ist. Wir hoffen natürlich, dass der eine oder andere, der nach einem Jahr Therapie bisher keinen relevanten Benefit gezeigt hat, vielleicht im zweiten Jahr entsprechend profitiert. Zumindest würden das die Studienergebnisse der ATTR-ACT-Studie nahelegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Yilmaz. – Herr Professor Knebel.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Vielen Dank, Herr Professor Hecken und an das Team dafür, dass ich hier für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie sprechen darf. Ich kann mich den Punkten von Herrn Yilmaz anschließen.

Ich spreche von meiner Seite aus noch zwei Aspekte an, die ich in diesem Zusammenhang noch ganz interessant finde. Die Therapieentscheidungen für diese hochpreisigen Medikamente sind ja derzeit so, dass sie, wenn es irgendwie geht, in sogenannten Amyloidosezentren oder spezialisierten Einrichtungen getroffen werden, wo eben Experten aus der Neurologie, aus der Kardiologie, aus den verschiedenen angrenzenden Fachbereichen tätig sind und den Patienten insgesamt betrachten.

Aus der DGK-Perspektive wäre noch ein wichtiger Punkt, dass wir diese neu etablierten oder schon seit einer Weile etablierten Zentren nutzen sollten, damit dort quasi im Konsens interdisziplinär über einen konkreten Patienten ein Therapieplan erstellt wird – analog, wie es auch in der Tumortherapie mit einem Tumorboard erfolgt –, weil wir denken, dass es zum Beispiel sehr schwierig ist – das ist ja immer wieder thematisiert worden –, die Frage nach dem NYHA-Stadium bei einem Patienten, der eine Multiorganbeteiligung hat, zu beantworten, so bei jemandem, der eine Gehbehinderung durch eine Polyneuropathie hat und deshalb vielleicht gar nicht so weit laufen kann, dass er überhaupt zu dem Punkt kommt, wo man objektiv die Luftnot testen kann. Meines Erachtens wäre es für alle Kliniker wünschenswert, dass das in der Hand von Experten bleibt, zumindest was die Erstverschreibung und was die dann im weiteren Verlauf durchzuführenden Verlaufsuntersuchungen betrifft, quasi um festzustellen, ob ein Therapieerfolg eingesetzt hat. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt. Sie hatten auch nach der bisher bekannten Verträglichkeit des Präparates gefragt. Wir wissen alle, dass unsere Patienten natürlich sehr euphorisch sind, wenn sie für solch eine Erkrankung ein Medikament bekommen, bei dem der Mechanismus ist, dass ein Prozess aufgehalten wird und nicht weiter fortschreitet. Da erwartet oder erhofft sich der Patient, dass da plötzlich sozusagen eine große Besserung in seinem Alltag ist. Es ist manchmal gar nicht so leicht, dem Patienten zu erklären: Wir haben hier ein Therapieprinzip,

das einen weiteren Abfall der Organfunktion verhindert und nicht unmittelbar zu einer Verbesserung führt. Das ist also etwas, was man mit dem Patienten diskutieren muss.

Die Verträglichkeit ist eigentlich recht gut. Wir konnten in unseren Zentren bei den Patienten, die wir in den letzten Jahren auf die Therapie eingestellt haben, keine nennenswerten oder problematischen Interaktionen oder Nebenwirkungen feststellen, also keine Verträglichkeitsprobleme. Natürlich berichten die Patienten über viele klinische Probleme, die aber auch durch die Grunderkrankungen gut zu erklären sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knebel. – Herr Professor Sauerbruch, bitte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Vielen Dank, dass Sie mir hier das Wort für die Innere Medizin gegeben haben. Das ist ja eine Krankheit, die vorwiegend das Herz betrifft, aber eigentlich alle inneren Organe. Aus diesem Grund begrüße ich auch aus der Sicht der Allgemeinen Inneren Medizin, der DGIM, sehr, dass es jetzt ein Medikament gibt, wie das gerade schon von den Kardiologen ausgeführt worden ist, das den Krankheitsprozess aufhält – wir haben also einen echten Durchbruch, was sogar bei einigen Patienten zu einer Verlängerung des Überlebens führt –, und dies bei eigentlich keinen schweren Nebenwirkungen; auch das ist sehr positiv zu sehen.

Bezüglich der spezifischen Erfahrungen verweise ich auf die Ausführungen der beiden Kollegen aus der Kardiologie. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es auch aus unserer Sicht sehr wichtig erscheint, dass man die Entscheidung, ob man den Patienten mit diesem zugegebenermaßen teuren Medikament behandelt oder nicht, sehr stark in die Einschätzung der Ärzte legt, also nicht so sehr an die Klassifikation bindet, weil es eben, wie auch ausgeführt worden ist, sehr entscheidend ist, dass man einen Patienten über die Zeit sieht und dann entscheiden kann, ob dieses Medikament wirklich wirkt oder nicht oder ob es sinnvoll ist, es einzusetzen. Man sieht auch, ob er darauf anspricht. Also, insofern sollte man möglichst die Indikation oder den Einstieg für die Therapie offenhalten; das wäre ein wichtiger Gesichtspunkt.

Andererseits möchte ich noch für die erbliche Form einen gesonderten Punkt herausheben. Die erbliche Form dieser Amyloidose kann durch eine Lebertransplantation sogar geheilt werden. Wir haben hiermit auch ein Medikament, das die Brücke bis zu einer Transplantation herstellt. Das wäre auch noch mal doch sehr vorteilhaft und sehr positiv an dieser neuen Substanz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sauerbruch. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich halte noch einmal fest: Aus den Stellungnahmen, die wir jetzt gehört haben, habe ich herausgehört, dass Sie die NYHA-Klasse nicht als ein Kriterium ansehen, nach dem Sie entscheiden, ob Sie das Medikament anwenden oder nicht, aus den diversen Gründen. Es gibt ja schon Befunde aus den Studien, die dafür sprechen, dass es bei NYHA-II eher anspricht und weniger bei dem anderen. Aber das ist für Sie jetzt nicht unbedingt das Kriterium, was Sie für die Therapieentscheidung wählen? Das würde ich ganz gern noch mal bekräftigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert; so habe ich es auch verstanden. Der Patient solle neben der NYHA-Klassifizierung in seiner Ganzheitlichkeit betrachtet werden. Es ist ja klar gesagt worden, dass wir manche haben, bei denen man die Kurzatmigkeit aufgrund der von ihnen noch zurückzulegenden Gehstrecke überhaupt nicht an diesen Kriterien messen kann, aber wir fragen das noch mal ab. – Herr Yilmaz, Herr Knebel, Herr Sauerbruch, so hatten Sie es gesagt? Man kann es nicht sklavisch an der NYHA-Klassifizierung festmachen. Herr Yilmaz hatte sogar schon auf das, was er im letzten Jahr gesagt hat, verwiesen. Da war es ja so ähnlich, Herr Yilmaz?

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Genau so ist es. Es gibt zwei, drei Punkte bei der NYHA-Klassifikation, die es einfach in der klinischen Praxis unmöglich machen, sich allein anhand der NYHA-Klassifikation zu orientieren. Punkt eins: Die NYHA-Klassifikation ist eine relativ grobe Klassifikation. Punkt zwei: Die NYHA-Klassifikation kann sich in relativ kurzer Zeit ändern. Wenn wir den Patienten diuretisch gut behandeln, dann springt er aus der NYHA-Klasse IV innerhalb von zwei Wochen bis in die NYHA-Klasse II. Und Punkt drei – das hatte Herr Knebel vorhin noch einmal erwähnt –: Wenn ein Patient zusätzlich eine Polyneuropathie, neurologische oder sonstige Manifestationen unabhängig vom Herzen hat, dann kann das natürlich entsprechend auch dazu führen, dass wir die NYHA-Klassifikation nicht sauber beurteilen können. Deswegen müssen wir den Patienten als Ganzes betrachten und dann entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knebel.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Vielleicht ein konkretes, anschauliches klinisches Beispiel. Von den Patienten mit Wildtyp ATTR-Amyloidose bekommen bis zu 60 Prozent im Laufe der Krankheitsgeschichte Vorhofflimmern, und das kann natürlich auch die Luftnot mit verursachen. Jetzt kommt der Patient am Montag, ist NYHA-II, und am Mittwoch hat er eine Episode Vorhofflimmern: Dann ist er NYHA-III, wird rhythmisiert und ist dann wieder NYHA-II. Daher kann es aus meiner Sicht für eine Verschreibung nur sehr schwer quasi davon abhängen, ob der Patient am Montag oder am Mittwoch mit derselben Erkrankung vorstellig wird.

Ich glaube, das ist das, was Herr Yilmaz gerade schon meinte, dass wir sozusagen aus der Gesamtperspektive argumentieren müssen. Wahrscheinlich würden wir, wenn wir es heute neu erfinden dürften, nicht die NYHA-Klassifikation wählen, um Amyloidose-Patienten damit optimal im Schweregrad zu beschreiben. Es gäbe ja noch andere Möglichkeiten – Biomarker, bildgebende Verfahren, Amyloidmasse, Amyloidverteilung im Herzen –, die teilweise schwerer zu greifen sind. Aber ich glaube, dass man all die Parameter, die man leicht verfügbar hat – Biomarker, EKG-Parameter, Flüssigkeitseinlagerung, Luftnot –, in der Zusammenschau in einem Expertenzentrum oder Gremium werten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knebel. – Herr Professor Sauerbruch, eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Die beiden Herren haben das aus ihrer klinischen Erfahrung viel besser dargelegt, als ich es könnte. Ich kann ihnen nur zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Carl, KBV, und dann Frau Biester, IQWiG. – Herr Dr. Carl.

Herr Dr. Carl: Noch einmal eine Frage an die Wissenschaftler. Es gibt durch die parallel laufende Polyneuropathie zusätzlich die autonome nervale Dysregulation des Herzens. Können Sie das klinisch irgendwie auseinanderhalten, von der Herzinsuffizienz trennen, und hat das irgendeine differenzialtherapeutische Auswirkung auf die Therapie mit diesem Medikament?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. – Wer möchte dazu? – Als Erster hat sich Herr Knebel bewegt. – Herr Knebel, bitte.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Im Alltag gibt es den Patienten, der sich bei uns vorstellt, beispielsweise mit Schwindelsymptomatik. Das ist das, worauf Sie anspielen, dass sozusagen die autonome Regulationsfunktion des Herzens aus dem Tritt gerät, dass die Patienten synkopenartige Zustände bekommen, Schwindel usw., weil die Herzfrequenzregulation durch eine Nervenbeteiligung nicht adäquat ist. Das kann auftreten, und das ist natürlich sehr schwer von niedrigem Blutdruck zu unterscheiden, den diese Patienten häufig haben, auch nochmals verstärkt durch ein blutdrucksenkendes Medikament, das häufig zusätzlich gegeben wird, weil man ihnen für die Herzinsuffizienz etwas Gutes tun will. Also: Ja, das überlappt sich; das ist schwer auseinanderzuhalten. Es kommt auch vor, dass Patienten, wenn sie schnell aufstehen, also orthostatische Regulation haben, häufig Schwindelsymptome durch Volumenumverteilung haben.

Ich verfolge in unserem Zentrum viele Patienten, die auf eine Schrittmacherpflichtigkeit hinauslaufen, die AV-Blockierung bekommen usw. Sie haben also eine überhäufige Wahrscheinlichkeit, einen Schrittmacher zu bekommen, was Ausdruck der Amyloidose am Herzen ist, nicht Ausdruck einer geriatrisch-medizinischen Alterserscheinung. Wir haben ja auch viele deutlich jüngere Patienten, die schon frühzeitig schrittmacherabhängig werden. Ein klares Ja: Diese autonome Beteiligung ist vorhanden und muss natürlich differenziert betrachtet und therapiert werden. Aber wir würden keinem Patienten die Therapie vorenthalten wollen, weil er eine autonome Begleitfunktion hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knebel. – Herr Yilmaz, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Vielleicht eine ganze kurze Ergänzung, weil ich glaube, dass die Frage auch ein bisschen darauf zielt. Das Tafamidis 20 mg ist ja auch für die Behandlung der Polyneuropathie zugelassen. Nun haben wir das Tafamidis 61 mg entsprechend für die Kardiomyopathie, und jetzt haben wir den Patienten, der beides hat. Das heißt: Was bekommt jetzt der Patient? Reichen ihm die 20 mg, muss er die 61-mg-Tablette bekommen? Wenn man sich dann die ATTR-ACT-Studie anschaut, stellt man auch noch fest, dass die Patienten, die in dieser ATTR-ACT-Studie wegen ihrer Kardiomyopathie nur mit 20 mg behandelt wurden, auch etwas profitiert haben, zwar im Schnitt etwas schlechter als mit den 61-mg-Tabletten; aber sie haben auch profitiert, was die Kardiomyopathie angeht.

Für das aktuelle Dossier sind die Daten dieser 20-mg-Ergebnisse ja nicht vorgelegt und auch nicht betrachtet worden. Insofern muss man sich im Einzelfall entsprechend im Team zusammen mit den Neurologen besprechen, welche Problematik, welche Manifestation führend ist, und dann letztendlich im Einzelfall entscheiden, ob man sich möglicherweise mit einer 20-mg-Tablette begnügt oder ob man sich für die 61 mg entscheidet. Das ist auch ein Bereich, wozu wir uns als Kliniker einfach mehr Daten wünschen würden, um in der Zukunft eine Klärung für solche Fälle vornehmen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzung, Herr Professor Sauerbruch, oder okay?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ganz okay, keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Herr Carl, ist Ihre Frage beantwortet? – Ja, okay. – Dann habe ich Frau Biester vom IQWiG. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Ich möchte noch einmal auf diese NYHA-Klassifikation und die Effektmodifikation zurückkommen. Ich habe einen Kommentar an den Hersteller; vielleicht ist auch noch eine Frage an die Kliniker damit verknüpft. Derzeit werden die Patienten aber schon auch noch – nicht alleine, sklavisch; so hatte ich die Kliniker verstanden – über diese NYHA-Klassifikation eingeteilt? Ich frage das deshalb noch einmal, weil es in der ATTR-ACT-Studie ein deutlich unterschiedliches Ergebnis zwischen NYHA-I- und -II-Patienten und NYHA-III-Patienten gibt. Ich sage jetzt mal ein bisschen salopp unklinisch: Wahrscheinlich scheint das irgendetwas mit dieser NYHA-Klasse III zu sein, das scheint ja nicht nichts zu sein. Ich finde es wegen dieses deutlich unterschiedlichen Ergebnisses, was die ATTR-ACT-Studie zeigt, wichtig, nochmals darüber zu reden.

Mein Kommentar in Richtung Hersteller ist, dass er einerseits gesagt hat, dass es bei nur einem Endpunkt nur eine Effektmodifikation gibt; das ist so nicht richtig. Also, in unserer Dossierbewertung haben wir auch gezeigt, dass es auch bei der Dyspnoe so ist. Das mag ein mit der kardiovaskulären Hospitalisierung verwandtes Konstrukt sein. Aber es ist nicht nur so, dass es in der kardiovaskulären Hospitalisierung eine Effektmodifikation gibt. Der pU hat das in seiner Einführung ein bisschen weicher dargestellt, finde ich, als in der Stellungnahme. In der Stellungnahme beschreibt Pfizer, dass dieser Effekt keine Konsequenz für die Nutzenbewertung habe, dass es nur daran liege, dass die Patienten länger leben und dass dieser Nachteil keine Bedeutung für die Nutzenbewertung habe. Das sehen wir tatsächlich total anders. Vielleicht können die Kliniker noch einmal zu dieser NYHA-Klassifikation sagen, ob sie so ganz raus ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Wer möchte? – Herr Yilmaz, bitte.

Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK): Ich kann gerne noch ergänzen. Vielleicht muss man einfach grundlegend noch einmal erwähnen: Wir haben hier eine Erkrankung, bei der man festhalten muss, dass es eine chronisch progrediente, progressive Erkrankung ist. Das heißt, diese Amyloidablagerungen nehmen im Lauf des Lebens entsprechend zu, ebenso die funktionellen bzw. strukturellen Beeinträchtigungen. Das heißt, je früher man den Patienten identifiziert und je früher man ihn behandelt, desto erfolgreicher wird auch die Therapie sein.

In Bezug zur NYHA-Klassifikation ist es natürlich so, dass im Schnitt eine NYHA-Klassifikation III eine schwerere Manifestation widerspiegelt als die NYHA-Klassifikation I oder II, wenn man das im Schnitt so betrachtet. Im Einzelfall, wie gesagt, kann das relativ schwierig sein. Insofern: Ja, wir sehen es auch so, dass Patienten, die eine frühe Manifestation haben, bei denen die Erkrankung noch nicht so fortgeschritten ist, bei denen die Symptomatik eben auch nicht so ausgeprägt ist, eher von dieser Therapie profitieren. Wir haben, was die statistische Betrachtung angeht, auch diese Problematik hinsichtlich der NYHA-Gruppe III gesehen; wir haben das in unserer Stellungnahme auch entsprechend erörtert. Aber wir würden jetzt letztendlich aus der klinischen Perspektive heraus einfach unterstreichen wollen, dass wir die Indikation für dieses Präparat nicht nur an der NYHA-Klassifikation festmachen. Es bleibt aber eben dabei, dass Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit schwerer Symptomatik weniger oder eher nicht von dieser Therapie profitieren und dass wir uns auch diesbezüglich einfach noch mehr Daten und insgesamt noch deutlichere Daten, vielleicht mit geringeren Konfidenzintervallen und einem deutlicheren p-Wert, wünschen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Yilmaz. – Ich habe es jetzt so verstanden, nachdem wir es nun, glaube ich, zum dritten oder vierten Mal gesagt haben: Die Grenze ist jetzt nicht sklavisch zwischen II und III, weil es die Interdependenzen gibt, die Herr Knebel eben beschrieben hat – montags III, mittwochs möglicherweise II –, sondern es muss eine dauerhafte schwerere Krankheitsmanifestation, die dann jenseits des NYHA-III liegt, vorliegen. Dann sieht man – ich nehme das einfach in den Mund, ohne dass Sie es gesagt haben – signifikant schlechtere Effekte als bei den klassischerweise in den NYHA-Klassen I und II klassifizierten Patientengruppen. – Sie müssen sich jetzt mit Händen und Füßen wehren, wenn ich Sie falsch zitiert habe; sonst wird dieses falsche Zitat in die Weltliteratur eingehen. Aber Herr Knebel wird es jetzt korrigieren, wenn das falsch war, sonst Herr Professor Sauerbruch. – Herr Knebel.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Ich kann da eigentlich jetzt keinen neuen Aspekt hinzufügen. Ich bin d'accord.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Da muss ich doch langsam gucken, Frau Behring, dass wir bei mir mit der Medizin auch noch mal was machen. Bislang habe ich ja nur Jurisprudenz gelernt, aber so langsam nähere ich mich kurz vor dem eigenen Tod dann auch gewissen medizinischen Grunderkenntnissen. – Herr Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ich meine, der Einwand des IQWiG ist völlig korrekt. Wir sehen hier das Problem der statistischen Beurteilung von Prognose in Gruppen. Da fallen halt Patienten heraus. Die Intention ist sicher eigentlich nur, dass man den Patienten, die über die Zeit herausfallen könnten, dieses Medikament nicht verwehrt. Ansonsten ist der Einwand vom IQWiG klar. Aber wir wollen halt Patienten, die auch in NYHA III eine Chance haben, behandeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sauerbruch. – Frau Biester.

Frau Biester: Dagegen spreche ich auf der Individualebene auch erst einmal gar nicht. Wir sind ja hier auf der Populationsebene, auf Basis der Studie und dessen, was die Studie zeigt. Da war mir jetzt wichtig, darauf noch einmal hinzuweisen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Ich sehe keinen mehr. Übersehe ich jemanden? – Nein. Okay.

Dann gibt es keine Fragen mehr, sodass ich Ihnen, Herr Leverkus, oder wem auch immer vom pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal kurz zusammenzufassen. Ich glaube, wir können uns hier insbesondere auf die ATTR-CM fokussieren, weil Sie zur PN schon gesagt haben, dass Sie mit Blick auf das Fehlen von vergleichenden Daten hier keinen Zusatznutzen beanspruchen. Das ergibt sich auch aus der Dossierbewertung. – Bitte schön, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich fasse einfach noch einmal kurz zusammen. Ich möchte nochmals bestätigen, dass wir im Prinzip keine Effektmodifikation in dem NYHA-III sehen. Wir haben sehr viele Parameter geprüft; bei lediglich zwei Parametern springt das im Prinzip an, bei den anderen nicht, sodass man, wenn man das auch aus statistischer Sicht zusammen anschaut, nicht zu dem Urteil kommt, dass da eine Effektmodifikation vorhanden ist.

Dann muss man im Prinzip auch noch berücksichtigen, dass wir bei den NYHA-Patienten möglicherweise einen Selektionsbias haben. Das heißt, in der einen Gruppe sterben die, die in der anderen Gruppe möglicherweise ins Krankenhaus kommen. So etwas gibt es im Prinzip im Herz-Kreislauf-Bereich; bei anderen Studien kennt man dieses Phänomen auch. Wir wissen nicht, ob das tatsächlich so ist; das wäre eine Erklärung. Ich glaube, im *Lancet* gab es auch einmal einen Artikel dazu. Aber das ist jetzt noch einmal der statistische Blick, der Blick der Nutzenbewertung, die im Prinzip genaue Regeln hat, wann eine Effektmodifikation als solche zu bewerten ist.

Ich habe heute gelernt, dass das aber auch nicht das Entscheidende ist, sondern dass die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin des guten alten Sackett, wonach die Kliniker sich die Evidenz ansehen und dann auf die Patienten und darauf gucken, was mit denen los ist, und anhand dessen die Therapieentscheidung treffen, auch hier gelten. Ich denke, dass da auch die richtigen Entscheidungen getroffen werden, wenn das Medikament bekommen kann und wer nicht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und vielen Dank für die gute Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Zum zweiten Anwendungsgebiet haben wir in der Tat vor einem Jahr mehr oder weniger die gleiche Diskussion geführt, die wir jetzt noch einmal „nachgespielt“ haben; aber es war trotzdem noch mal spannend und interessant.

Dann können wir diese Anhörung schließen. Das, was jetzt hier noch einmal diskutiert worden ist, wird selbstverständlich in die Abwägung einfließen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:09 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: Tafamidis

Stand: Juli 2020

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

Tafamidis

[zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• Lebertransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Patisiran (22. März 2019)• Inotersen (22. März 2019)• (Tafamidis Meglumine (7. Juni 2012))
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafamidis- Meglumin N07XX08 Vyndaqel®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.
Patisiran N07XX12 Onpattro®	Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Inotersen N07XX15 Tegsedi®	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Juli 2020)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Tafamidis

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	14
3.4 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	15
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FAP	Familial amyloid polyneuropathies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TTR	Transthyretin
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTRFAP	Transthyretin-familial amyloid polyneuropathy
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Transthyretin-Amyloidose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 138 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 – Patisiran

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine

Patisiran 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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Beträchtlich

G-BA, 2019 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Inotersen

Anwendungsgebiet

Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine

Inotersen 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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht quantifizierbar

G-BA, 2012 [1].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Juni 2012 - Tafamidis Meglumin

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Geringer Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Magrinelli F et al., 2020 [4].

Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- people aged 18 years or older, of either gender, with a diagnosis of FAP based on clinical or neurophysiological evidence of polyneuropathy, or both, and positive DNA testing for TTR, APOAI, GEL, or B2M gene mutations, irrespective of biopsy confirmation of amyloid deposits. We included people with FAP as the leading cause of their neuropathy. We excluded people whose neuropathy was attributable to another cause but not those who had comorbidities that may be associated with a neuropathy, where the presenting neuropathy was FAP related.

Intervention:

- any disease-modifying pharmacological intervention for FAP in any dose and by any route

Komparator:

- placebo, no intervention, or any other active comparator

Endpunkte:

- Disability due to FAP progression (Expressed as the change from baseline in the):
 - clinical staging of TTR-FAP (FAP stage);
 - Polyneuropathy Disability Score (PDS);
 - Modified Norris Test Score (MNT);
 - Portuguese classification system (PCS);
 - Kumamoto Score (KS);
 - Yamamoto Score (YS); and
 - Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)
- Severity of peripheral neuropathy (multiple instruments)
- Change in modified body mass index (mBMI)
- Quality of life
- Severity of depression (Beck Depression Inventory (BDI-II), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D))
- Number of participants who died during the trial
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool
- As we were interested in the effects of each drug, we reported the results for each comparison separately and did not perform a metaanalysis. We did not plan any network meta-analysis for indirect comparisons of multiple interventions, which would also have been hampered by the use of different measures to assess outcomes in the included RCTs.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 studies with 655 participants:
 - Tafamidis versus placebo (128 participants; Coelho 2012)
 - Diflunisal versus placebo (130 participants; Berk 2013)
 - Patisiran versus placebo (225 participants; Adams 2018)
 - Inotersen versus placebo (172 participants; Benson 2018)

Charakteristika der Population:

- 1 Trial evaluated the efficacy and safety of the transthyretin (TTR) kinetic stabiliser tafamidis 20 mg once daily compared to placebo during 18 months of treatment in adults with early-stage TTR-related familial amyloid polyneuropathy (FAP) due to Val30Met mutation in the TTR gene
- 1 Trial explored the efficacy and safety of the TTR small interfering RNA patisiran 0.3 mg/kg once every three weeks compared to placebo after 18 months of treatment in adults with TTR-FAP due to Val30Met and non-Val30Met mutations in the TTR gene at any stage, who might previously have received TTR kinetic stabilisers
- 1 Trial investigated the efficacy and safety of the TTR antisense oligonucleotide inotersen 300 mg once weekly compared to placebo after 65 weeks of treatment in adults with TTR-FAP due to Val30Met and non-Val30Met mutations in the TTR gene at early stages, who might previously have been treated with TTR kinetic stabilisers.
- 1 Trial investigated the efficacy and safety of the TTR kinetic stabiliser diflunisal 250 mg twice daily compared to placebo during 24 months of treatment in adults with TTR-FAP due to Val30Met and non-Val30Met mutations in the TTR gene at any stage.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Tafamidis compared to placebo for people with transthyretin-familial amyloid polyneuropathy (TTRFAP)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with tafamidis				
Disability due to FAP progression Not measured	-	-	-	-	-	Disability due to FAP progression was not measured
Severity of peripheral neuropathy (expressed as the change in NIS-LL) Scale from: 0 (normal) to 88 (total impairment) Follow-up: 18 months ^a	The mean baseline NIS-LL score in the placebo group was 11.44 points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of 5.40 points	The mean change in NIS-LL score in the tafamidis group was 3.21 points lower (better) than in the placebo group (5.63 points lower to 0.79 points lower)	-	125 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ Low ^c	MCID is 2 NIS-LL points according to a Peripheral Nerve Society consensus group (Dyck 1997). Tafamidis probably slightly reduces the number of people with progression of peripheral neuropathy compared to placebo.
Quality of life (expressed as the change in 35-Item Norfolk QOL-DN total score) Scale from: -2 (best possible quality of life) to 138 (worst possible quality of life) Follow-up: 18 months ^a	The mean baseline Norfolk QOL score in the placebo group was 30.80 points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of 6.90 points	The mean change in Norfolk QOL score in the tafamidis group was 4.50 points lower (better) than in the placebo group (11.27 points lower to 2.27 points higher)	-	125 (1 RCT) ^b	⊕○○○ Very low ^d	MCID was not provided nor reported in the literature. Quality of life may decline slightly less with

					tafamidis than placebo.	
Number of participants who died during the trial Follow-up: 18 months ^a	Study population		RR 0.65 (0.11 to 3.74)	128 (1 RCT) ^e	⊕⊕⊕⊕ Very low ^f	It is uncertain whether tafamidis had an effect on the number of participants who died during the trial compared to placebo.
	5 per 100	3 per 100 (1 to 18)				
Number of dropouts due to adverse events Follow-up: 18 months ^a	Study population		RR 1.29 (0.30 to 5.54)	128 (1 RCT) ^e	⊕⊕⊕⊕ Very low ^f	It is uncertain whether tafamidis had an effect on the number of dropouts due to adverse events compared to placebo.
	5 per 100	6 per 100 (1 to 26)				
Number of participants experiencing at least one severe adverse event Follow-up: 18 months ^a	Study population		RR 1.16 (0.37 to 3.62)	128 (1 RCT) ^e	⊕⊕⊕⊕ Very low ^f	It is uncertain whether tafamidis had an effect on the number of participants experiencing at least one severe adverse event compared to placebo.
	8 per 100	9 per 100 (3 to 29)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FAP: familial amyloid polyneuropathy; MCID: minimum clinically important difference; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score of the lower limbs; QOL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy Questionnaire; RCT: randomised clinical trial; RR: risk ratio; TTR: transthyretin.

^aEnd of the study.

^bIntention-to-treat population.

^cWe downgraded the certainty of evidence by one level for risk of bias (high risk of attrition bias in the single RCT included in this comparison) and by one level for serious imprecision (CI encompassed a clinically important effect and little or no effect).

^dWe downgraded the certainty of evidence by one level for risk of bias (high risk of attrition bias in the single RCT included in this comparison), by one level for serious imprecision (CI is wide and includes the possibility of both harms and benefits) and by one level for serious indirectness (mechanisms by which this intervention would affect QOL are not direct).

^eRandomised population (safety population).

^fWe downgraded the certainty of evidence by one level for risk of bias (high risk of attrition bias in the single RCT included in this comparison), by two levels for very serious imprecision (small event numbers; and CI includes the possibility of both harms and benefits) and by one level for serious indirectness (events collected by a non-systematic assessment).

- Patisiran compared to placebo for people with transthyretin-familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with patisiran				
Disability due to FAP progression (expressed as the change in R-ODS) Scale from: 0 (worst disability) to 48 (normal) Follow-up: 18 months ^a	The mean baseline R-ODS score in the placebo group was 29.8 points.	The mean change in R-ODS score in the patisiran group was 8.90 points higher (better) than in the placebo group (7.00 points higher). ^b	-	225 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^c	MCID not provided nor reported in the literature. Patisiran probably decreases disability due to FAP progression compared to placebo.
	The mean change from baseline in the placebo group was a decrease (worsening) of 8.9 points. ^b					



<p>Severity of peripheral neuropathy (expressed as the change in mNIS +7ALN)</p> <p>Scale from: 0 (normal) to 304 (total impairment) Follow-up: 18 months^a</p>	<p>The mean baseline mNIS +7ALN score in the placebo group was 74.6 points.</p> <p>The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of 27.96 points.^b</p> <p>The mean change in mNIS +7ALN score in the patisiran group was 33.99 points lower (better) than in the placebo group (39.86 points lower to 28.13 points lower).^b</p>	-	225 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^c	<p>MCID not available for this modified NIS+7 scores.</p> <p>Patisiran probably slightly reduces the worsening of peripheral neuropathy compared to placebo.</p>
<p>Quality of life (expressed as the change in 35-item Norfolk QOL-DN total score)</p> <p>Scale from: -4 (best possible quality of life) to 136 (worst possible quality of life) Follow-up: 18 months^a</p>	<p>The mean baseline Norfolk QOL score in the placebo group was 55.5 points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of 14.4 points.^b</p> <p>The mean change in Norfolk QOL score in the patisiran group was 21.10 points lower (better) than in the placebo group (27.20 points lower to 15.00 points lower).^b</p>	-	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low ^d	<p>MCID not provided nor reported in the literature.</p> <p>Quality of life may decline slightly less with patisiran than placebo.</p>
<p>Number of participants who died during the trial Follow-up: 18 months^a</p>	<p>Study population</p> <hr/> <p>8 per 100 5 per 100 (2 to 14)</p>	RR 0.61 (0.21 to 1.74)	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low ^e	<p>There may be no clear difference between the patisiran group and the placebo group in the number of participants who died during the trial.</p>
<p>Number of dropouts due to adverse events Follow-up: 18 months^a</p>	<p>Study population</p> <hr/> <p>13 per 100 5 per 100 (2 to 12)</p>	RR 0.33 (0.13 to 0.82)	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low ^f	<p>There may be little or no difference between the patisiran group and the placebo group in the number of dropouts due to adverse events.</p>
<p>Number of participants experiencing at least one severe adverse event Follow-up: 18 months^a</p>	<p>Study population</p> <hr/> <p>40 per 100 37 per 100 (26 to 52)</p>	RR 0.91 (0.64 to 1.28)	225 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low ^e	<p>There may be little or no difference between the patisiran group and the placebo group in the number of participants</p>

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FAP: familial amyloid polyneuropathy; MCID: minimum clinically important difference; mNIS+7ALN: modified Neuropathy Impairment Score plus 7 nerves test (Alnylam); QOL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy Questionnaire; RCT: randomised clinical trial; ROD-S: Rasch-built Overall Disability Scale; RR: risk ratio; TTR: transthyretin.

^aEnd of the study.

^bMeans change from baseline and mean differences between groups refer to least-squares means and least-squares mean differences, respectively.

^cWe downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision.

^dWe downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision and by one level for serious indirectness (mechanisms by which this intervention would affect QOL are not direct).

^eWe downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and CI includes the possibility of both harms and benefits).

^fWe downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and wide CI).

- Inotersen compared to placebo for people with transthyretin-familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP):

Outcomes	Anticipated absolute effects ^a (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with inotersen				
Disability due to FAP progression Not measured	-	-	-	-	-	Disability due to FAP progression was not measured.
Severity of peripheral neuropathy (expressed as the change in mNIS+7Ionis) Scale from: -22.3 (normal) to 346.3 (total impairment) Follow-up: 66 weeks ^a	The mean baseline mNIS+7Ionis score in the placebo group was 74.8 points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of 23.89 points ^b	The mean change in mNIS+7Ionis score in the inotersen group was 19.73 points lower (better) than in the placebo group (26.50 lower to 12.96 lower) ^b	-	172 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^c	The MCID detectable is 2 points. Inotersen probably reduces the worsening of peripheral neuropathy compared to placebo.
Quality of life (expressed as the change in 35-Item Norfolk QOL-DN total score) Scale from: -4 (best possible quality of life) to 136 (worst possible quality of life) Follow-up: 66 weeks ^a	The mean baseline Norfolk QOL score in the placebo group was 48.7 points. The mean change from baseline in the placebo group was an increase (worsening) of 10.77 points ^b	The mean change in Norfolk QOL score in the inotersen group was 10.85 points lower (better) than in the placebo group (17.25 lower to 4.45 lower) ^b	-	172 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low ^d	MICD not provided nor reported in the literature. Inotersen may have little effect on the change in QOL.
Number of participants who died during the trial Follow-up: 66 weeks ^a	Study population		RR 5.94 (0.33 to 105.60)	172 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low ^e	The number of participants who died during the trial may be greater in the inotersen group than in the placebo group.
<td>0/60 deaths</td> <td>5/112 deaths</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>	0/60 deaths	5/112 deaths				

Number of dropouts due to adverse events Follow-up: 66 weeks ^a	Study population		RR 8.57 (1.16 to 63.07)	172 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low ^f	The number of dropouts due to adverse events
	2 per 100	14 per 100 (2 to 100)				

					may be greater in the inotersen group than the placebo group.
Number of participants experiencing at least one severe adverse event Follow-up: 66 weeks ^d	Study population	RR 1.48 (0.85 to 2.57)	172 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^e	The number of participants experiencing at least one severe adverse event may be greater in the inotersen group than in the placebo group.
	22 per 100	32 per 100 (18 to 56)			

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FAP: familial amyloid polyneuropathy; MCID: minimum clinically important difference; mNIS+7Ionis: modified Neuropathy Impairment Score plus 7 nerves test (Ionis version); QOL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy Questionnaire; RCT: randomised clinical trial; RR: risk ratio; TTR: transthyretin.

^aEnd of the study.

^bMean change from baseline and mean differences between groups refer to least-squares means and least-squares mean differences, respectively.

^cWe downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision.

^dWe downgraded the certainty of evidence by one level for serious imprecision and by one level for serious indirectness (mechanisms by which this intervention would affect QOL are not direct).

^eWe downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and CI includes the possibility of both harms and benefits).

^fWe downgraded the certainty of evidence by two levels for very serious imprecision (small event numbers and wide CI).

Anmerkung/Fazit der Autoren

To date, evidence on the pharmacological treatment of familial amyloid polyneuropathies (FAPs) from randomised clinical trials (RCTs) is limited to transthyretin (TTR)-FAP, and no RCT directly compares disease-modifying pharmacological treatments for TTRFAP. The four RCTs included in this review investigate diseasemodifying drugs for TTR-FAP versus placebo and are individually either too small, short, or both, for the review authors to draw confident, high-certainty conclusions about the efficacy, acceptability, and tolerability of the pharmacological agents under investigation, especially in the long term. The review authors underline that the severity of the disease, challenges of new drug development and RCT management, and lack of alternative treatments, necessitate flexibility in clinical practice. Results indicate that patisiran and inotersen are probably beneficial in TTR-FAP, and tafamidis and diflunisal may be beneficial in TTR-FAP. The lower certainty of evidence for tafamidis and diflunisal is mainly due to the high dropout rate in their pivotal RCTs. As for safety data, the occurrence of severe adverse events, including glomerulonephritis and thrombocytopenic intracranial haemorrhage with inotersen highlights the need for a close monitoring of renal profile and platelet count in people on this medication. A full assessment of people with TTR-FAP, including cardiological and ophthalmological assessment is recommended. As direct comparative studies for TTR-FAP will be hampered by sample size and costs required to demonstrate superiority of one drug over another, long-term non-randomised open-label studies to monitor the efficacy and safety of these drugs are needed.

Kommentare zum Review

Diflunisal ist für das vorliegende Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zugelassen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse zu dem Arzneimittel nicht dargestellt.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Es konnten keine relevanten Leitlinien identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020) am 02.06.2020

#	Suchfrage
#1	[mh amyloidosis]
#2	(ATTR NEXT PN OR ATTRpn OR wohlwill NEXT andrade OR wohlwill NEXT corino):ti,ab,kw
#3	(amyloid*):ti,ab,kw
#4	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Jun 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.06.2020

#	Suchfrage
1	Amyloid Neuropathies[MeSH Terms]
2	ATTR-PN[Title/Abstract] OR ATTRpn[Title/Abstract] OR wohlwill-andrade[Title/Abstract] OR wohlwill-corino[Title/Abstract]
3	amyloid*[Title/Abstract]
4	Transthyretin[Title/Abstract] OR TTR[Title/Abstract] OR ATTR[Title/Abstract] OR neuropath*[Title/Abstract] OR polyneuropath*[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.06.2020

#	Suchfrage
1	amyloidosis[MeSH Terms]
2	Amyloid*[Title] OR ATTR-PN[Title/Abstract] OR ATTRpn[Title/Abstract] OR wohlwill-andrade[Title/Abstract] OR wohlwill-corino[Title/Abstract]
3	amyloid*[Title/Abstract]
4	Transthyretin[Title/Abstract] OR TTR[Title/Abstract] OR ATTR[Title/Abstract] OR neuropath*[Title/Abstract] OR polyneuropath*[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Juni 2012 - Tafamidis Meglumine [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-25/2012-06-07_Geltende-Fassung_Tafamidis-Meglumine_D-025.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Inotersen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-390/2019-03-22_Geltende-Fassung_Inotersen_D-381.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Patisiran [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-389/2019-03-22_Geltende-Fassung_Patisiran_D-391.pdf.
4. **Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al.** Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(4):Cd012395. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012395.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-131**

Kontaktdaten

DG Neurologie, DGAK (Deutsche Gesellschaft für Amyloidkrankheiten)

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Es stehen 3 zugelassene Medikamente zur Verfügung:

- 1) Tafamidis (Vyndaqel®): Diese Substanz ist zugelassen für Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (gefähig ohne Hilfsmittel). Es ist ein Stabilisator des Transthyretin(TTR)-Tetramers (physiologische Form des TTR). Die Anwendung erfolgt oral als Tablette 20 mg. Nach klinischer Erfahrung ist die Substanz sehr gut verträglich; es gibt praktisch keine Unverträglichkeiten bzw. Therapieabbrüche wegen Unverträglichkeit.
- 2) Inotersen (Tegsedi®): Die Zulassung liegt für die Behandlung der Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 von Patienten mit genetisch bedingter (hereditärer) TTR-Amyloidose vor. Die Substanz wirkt als Antisense-Oligonukleotid (ASO) und hemmt dadurch die TTR-Produktion auf Ebene der mRNA. Sie wird wöchentlich als subkutane Injektion 284 mg verabreicht.
- 3) Hauptnebenwirkungen sind Thrombozytopenie und Glomerulonephritis/Einschränkung der Nierenfunktion; die Thrombozytenzahl im Blut und die Nierenfunktionswerte müssen daher nach Plan überwacht werden. Gegebenenfalls sind Dosisanpassung oder Unterbrechung der Therapie erforderlich. Weitere Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (50,9%), Übelkeit (31,3%), Anämie (27,7%), Kopfschmerz (23,2%), Fieber (19,6%), peripheres Ödem (18,8%), Schüttelfrost (17,9%), Erbrechen (15,2%), Thrombozytopenie (13,4%) und verminderte Thrombozytenzahl (10,7%).
- 4) Patisiran (Onpattro®): Wie bei Inotersen liegt die eine Zulassung für die Behandlung der Polyneuropathie in den Stadien 1 und 2 von erwachsenen Patienten mit genetisch bedingter (hereditärer) TTR-Amyloidose vor. Die Substanz wirkt als sog. „small interfering RNA“ und hemmt als solche ebenfalls die TTR-Produktion auf Ebene der mRNA. Sie wird als intravenöse Infusion 300 Mikrogramm pro kg Körpergewicht 1x alle 3 Wochen verabreicht. Hauptnebenwirkungen sind verschiedene infusionsbedingte Reaktionen (IRR), mehrheitlich innerhalb der ersten 2 Infusionen auftretend. In klinischen Studien waren die häufigsten IRR (bei ≥ 2 % der Patienten berichtet) Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen. Um das Risiko von IRR zu senken, ist eine Prämedikation eine Stunde vor Infusionsbeginn

Kontaktdaten

DG Neurologie, DGAK (Deutsche Gesellschaft für Amyloidkrankheiten)

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

erforderlich:

- Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)
- Orales Paracetamol (500 mg)
- Intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ein direkter head-to-head-Vergleich der Wirksamkeit liegt für die genannten zugelassenen Substanzen nicht vor. Die Therapieauswahl richtet sich daher nach folgenden Gesichtspunkten:

- (a) Nebenwirkungsprofil
- (b) Lokale Versorgungssituation (Gewährleistung sachgerechter Injektion bzw. Infusion)
- (c) Medizinische Situation (Pat. mit fortgeschrittenem Stadium 1/an der Grenze zum Übergang in Stadium 2 werden eher eines der für Stadium 2 zugelassenen Mittel erhalten)

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Die obigen Ausführungen ergeben sich aus den Zulassungsbedingungen der jeweiligen Substanzen