

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tafamidis (Vyndaqel®)*

PFIZER PHARMA GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 21.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens .....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTR-CM (wt)	Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-CM	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
KCCQ-CSS	Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score)
KCCQ-OSS	Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MWD	Mittelwertdifferenz
NYHA	New-York-Heart-Association
PT	Preferred Term
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Query)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Transthyretin

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
<b>Anschrift:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Friedhelm Leverkus
<b>Position:</b>	Director Health Technology Assessment & Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 30 55 00 55 - 52 35 7
<b>Fax:</b>	+49 (0) 30 55 00 54 - 52 45 9
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:Friedhelm.Leverkus@pfizer.com">Friedhelm.Leverkus@pfizer.com</a>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Pfizer Europe MA EEIG</b>	<b>PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG</b>
<b>Anschrift:</b>	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien	Linkstraße 10 10785 Berlin



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tafamidis</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Vyndaqel®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N07XX08</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Tafamidis ist der erste zugelassene Vertreter der Wirkstoffklasse der pharmakologischen Chaperone zur Stabilisierung von Transthyretin (TTR)-Tetrameren und bietet aufgrund der zielgerichteten Wirkweise eine wichtige Therapieoption für Patienten mit einer TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Dies gilt sowohl für Patienten mit hereditärer als auch mit Wildtyp-TTR-Amyloidose.

Durch die Bindung von Tafamidis an TTR wird die Tetramerform des Proteins im Blutplasma begünstigt und es kommt zu einer Verminderung der Dissoziation des Tetramers in potenziell amyloidogene Monomer-Einheiten. Diese können ansonsten durch fehlerhafte Faltung Amyloid, d. h. extrazelluläre Ablagerungen von unlöslichen Fibrillen, ausbilden, welches sich bei der ATTR-CM im Herzen ablagert und z. B. zu Symptomen der Herzinsuffizienz und letztendlich zum Tod führt. Verschiedene Mutationen des TTR-Gens begünstigen die fehlerhafte Faltung des TTR-Proteins. Jedoch kann es auch beim Wildtyp-TTR, in der Regel altersbedingt, zu einer Reduktion der Tetramer-Stabilität kommen.

Der spezifische Wirkmechanismus und die aufgrund redundanter Mechanismen zu vernachlässigende physiologische Bedeutung des TTR bedingen vermutlich das gute Toxizitätsprofil von Tafamidis. Somit steht für Patienten, die an einer ATTR-CM erkrankt sind,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Tafamidis das erste kausal wirksame und spezifisch krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Verfügung, das die Krankheit in ihrer Progression verzögern kann.

Es gibt keine anderen für den Verkehr in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Therapie der ATTR-CM. Aktuell können Patienten mit einer ATTR-CM nur symptomatisch behandelt werden, ohne dass die Ursache der Erkrankung beeinflusst wird.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Vyndaqel <sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).	17. Februar 2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Vyndaqel <sup>®</sup> 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.	16. November 2011

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	nicht zutreffend <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Benennung der zVT entfällt aufgrund des bestehenden Status von Vyndaqel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Tafamidis als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16.12.1999.  
EG: Europäische Gemeinschaft; EU: Europäischen Union; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Die Benennung der zVT entfällt, da Vyndaqel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Tafamidis den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Artikel 3 der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16.12.1999 hat.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis im Anwendungsgebiet erfolgt anhand einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen mittels patientenrelevanter Endpunkte.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
  - Kardiovaskuläre Mortalität
- Morbidität
  - Kardiovaskuläre Hospitalisierung
  - Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWT)
  - Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-CSS und des KCCQ-OSS
- Nebenwirkungen
  - UE
  - Nicht schwere UE
  - Schwere UE
  - SUE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- UE, die zu einer Dosisreduktion führten
- Häufige UE nach SOC und PT
- Häufige SUE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
- UE von besonderem Interesse: SMQ akutes Nierenversagen

sind in Tabelle 1-8 dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Endpunkt</b>	<b>Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	HR: 0,69 [0,49; 0,98]; 0,0378	<b>Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Kardiovaskuläre Mortalität	HR: 0,69 [0,47; 1,01]; 0,0579	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Kardiovaskuläre Hospitalisierung	Ratenverhältnis: 0,70 [0,57; 0,85]; 0,0005	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 36$ m	HR: 0,57 [0,43; 0,74]; < 0,0001	<b>Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 45$ m	HR: 0,52 [0,39; 0,69]; < 0,0001	<b>Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 36$ m	HR: 1,35 [0,86; 2,12]; 0,1849	Zusatznutzen nicht belegt
Gehstrecke im 6MWT: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 45$ m	HR: 1,58 [0,97; 2,58]; 0,0684	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS	MWD: 9,49 [6,05; 12,94]; < 0,0001 Hedges' g: 0,65 [0,35; 0,94]	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte	HR: 0,62 [0,47; 0,80]; 0,0003	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	HR: 1,27 [0,90; 1,77]; 0,1716	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>
KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 6$ Punkte	HR: 0,66 [0,51; 0,86]; 0,0019	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte	HR: 0,60 [0,45; 0,79]; 0,0003	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 6$ Punkte	HR: 1,17 [0,82; 1,66]; 0,3970	Zusatznutzen nicht belegt
KCCQ-CSS: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 10$ Punkte	HR: 1,57 [1,01; 2,45]; 0,0458	<b>Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
UE	HR: 0,96 [0,78; 1,19]; 0,7350	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE	HR: 0,97 [0,79; 1,20]; 0,7884	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	HR: 0,94 [0,72; 1,22]; 0,6378	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	HR: 0,92 [0,72; 1,17]; 0,4901	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 0,75 [0,49; 1,13]; 0,1665	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zur Dosisreduktion führten	HR: 0,50 [0,09; 2,75]; 0,4285	Zusatznutzen nicht belegt
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Häufige UE		
SOC: Insgesamt		HR: 0,57 [0,42; 0,76]; 0,0001
PT: Dyspnoe		HR: 0,46 [0,29; 0,73]; 0,0009
PT: Pleuraerguss		HR: 0,39 [0,21; 0,73]; 0,0031
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt		HR: 0,61 [0,45; 0,82]; 0,0013
PT: Dyspnoe		HR: 0,46 [0,29; 0,74]; 0,0012
PT: Pleuraerguss		HR: 0,40 [0,21; 0,75]; 0,0042
<i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		<b>Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Häufige UE		
SOC: Insgesamt		HR: 0,65 [0,45; 0,92]; 0,0148
PT: Akute Nierenschädigung		HR: 0,51 [0,28; 0,94]; 0,0301 <sup>b</sup>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,63 [0,44; 0,92]; 0,0167	
PT: Akute Nierenschädigung	HR: 0,39 [0,18; 0,82]; 0,0138	
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		<b>Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,83 [0,63; 1,11]; 0,2086	
PT: Diarrhö	HR: 0,53 [0,31; 0,89]; 0,0170	
PT: Erbrechen	HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406	
PT: Übelkeit	HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,85 [0,64; 1,14]; 0,2768	
PT: Diarrhö	HR: 0,54 [0,32; 0,92]; 0,0231	
PT: Erbrechen	HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406	
PT: Übelkeit	HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191	
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,79 [0,59; 1,06]; 0,1218	
PT: Gleich- gewichtsstörung	HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077	
PT: Periphere Neuropathie	HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,77 [0,56; 1,05]; 0,0960	
PT: Gleich- gewichtsstörung	HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077	
PT: Periphere Neuropathie	HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265	
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,93 [0,71; 1,22]; 0,5908	
PT: Herzinsuffizienz	HR: 0,61 [0,39; 0,96]; 0,0318	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		<b>geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 1,08 [0,83; 1,40]; 0,5875	
PT: Sinusitis	HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 1,03 [0,79; 1,36]; 0,8046	
PT: Harnwegs- infektion	HR: 0,52 [0,28; 0,99]; 0,0454	
PT: Sinusitis	HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353	
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,91 [0,68; 1,23]; 0,5561	
PT: Muskel- schwäche	HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,90 [0,67; 1,23]; 0,5154	
PT: Muskel- schwäche	HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464	
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,53 [0,39; 0,71]; < 0,0001	
PT: Appetit vermindert	HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411	
PT: Flüssigkeits- retention	HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260	
PT: Gicht	HR: 0,55 [0,31; 0,998]; 0,0494	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,53 [0,39; 0,72]; < 0,0001	
PT: Appetit vermindert	HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411	
PT: Flüssigkeits- retention	HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260	
PT: Gicht	HR: 0,52 [0,29; 0,95]; 0,0342	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<i>SOC: Untersuchungen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR:0,82 [0,60; 1,12]; 0,2027	
PT: Gewicht erniedrigt	HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,80 [0,58; 1,10]; 0,1674	
PT: Gewicht erniedrigt	HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354	
<b>UE von besonderem Interesse</b>		
SMQ: Akutes Nierenversagen	HR: 0,57 [0,38; 0,86]; 0,0068	<b>Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg</b>
<p>a: Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrechen, werden als Todesfall gezählt.</p> <p>b: Da die Nierenfunktion unmittelbar mit der Prognose der Herzinsuffizienz, die bei Patienten mit einer ATTR-CM im Verlauf der Erkrankung auftritt, korreliert und eine Nierenstörung die Therapieoptionen bei einer Herzinsuffizienz einschränkt, wird das PT akute Nierenschädigung als schwer eingestuft.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; KCCQ-CSS: Klinischer Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Zur Behandlung der tödlich verlaufenden ATTR-CM, einer wichtigen Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, steht mit Tafamidis erstmals eine gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Da Patienten mit einer ATTR-CM im Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entwickeln, sind die klinischen Endpunkte von Studien zur Herzinsuffizienz auch in dieser Indikation relevant.

Bei Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status vom 17.02.2020 (EMA/H/C/002294/X/0049/G) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16.12.1999.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Tafamidis gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 17.02.2020 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis quantifiziert werden.

In der Kategorie **Mortalität** liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verlängerung der Lebensdauer ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor. Der anhand der Gesamtmortalität abgeleitete Zusatznutzen wird auch durch die Überlegenheit von Tafamidis gegenüber Placebo in der kardiovaskulären Mortalität unterstrichen.

In der Kategorie **Morbidität** liegt für die Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierungen und Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Reduktion der kardiovaskulären Hospitalisierungen, einer Verzögerung der Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes. Demnach ergibt sich unter der Behandlung mit Tafamidis nach 30 Monaten ein um 30 % reduziertes Risiko für die Patienten im Krankenhaus behandelt werden zu müssen und die Patienten waren im Mittel nur 8,52 Tage (SD: 14,70) gegenüber 12,10 Tagen (SD: 20,84) im Placebo-Arm aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus. Zudem zeigte die Hälfte der Patienten im Tafamidis-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm erst nach weiteren ca. 6-8 Monaten eine Verschlechterung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen an der Gehstrecke im 6MWT.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Kategorie patientenberichtete **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegt für die Endpunkte KCCQ-OSS und KCCQ-CSS für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Prozesses ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Verzögerung der Verschlechterung und sogar einer Verbesserung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung beachtlich sind.

In der Kategorie **Nebenwirkungen** erfasst anhand der unerwünschten Ereignisse stehen für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo insgesamt den wenigen beobachteten Nachteilen eine Vielzahl an Vorteilen z. B. bei akuter Nierenschädigung der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und peripherer Neuropathie der SOC Erkrankungen des Nervensystems gegenüber. Diese gezeigten Vorteile sind beachtlich, da die Patienten im Placebo-Arm keinerlei aktive Behandlung im Vergleich zum Tafamidis-Arm erhielten. Die Nachteile hinsichtlich Gleichgewichtsstörung der SOC Erkrankungen des Nervensystems und Sinusitis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren durchweg vom Prüfarzt als nicht schwer eingeordnet und sind vermutlich den Nebenwirkungen von Tafamidis zuzuordnen. Sie sind insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung meist als sehr gut handhabbar einzustufen. Dies bestätigt das gute Sicherheitsprofil von Tafamidis, das sich bereits in der Indikation der TTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) zeigte. Durch das sehr gute Sicherheitsprofil liegt im Vergleich zu Placebo, das selbst keine Nebenwirkungen verursacht, für die häufigen UE und häufigen nicht schweren UE sowie die UE von besonderem Interesse ein **geringer Zusatznutzen** für Tafamidis vor.

Die signifikanten Vorteile von Tafamidis gegenüber Placebo zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit stellen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile als für die Patienten wertvolle Lebenszeit heraus.

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte durch die Behandlung mit Tafamidis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht in einer Verlängerung der Lebensdauer, der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Progresses und einem sehr guten Sicherheitsprofil. Für die Zielpopulation von Tafamidis, unheilbar erkrankte Patienten mit ATTR-CM, wird daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tafamidis gegenüber Placebo abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die ATTR-CM ist eine seltene, progressive, tödlich verlaufende Kardiomyopathie, die durch eine TTR-Amyloidose am Herzen hervorgerufen wird. Kennzeichen ist die Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich eine Herzinsuffizienz. In Industrieländern sind 1-2 % der erwachsenen Bevölkerung von Herzinsuffizienz betroffen. Diese wird definiert als klinisches Syndrom mit typischen Symptomen wie z. B. Luftnot und Zeichen von Rasselgeräuschen über der Lunge. Die ATTR-CM als mögliche Ursache für Herzinsuffizienz kann zum einen durch bestimmte Mutationen des TTR-Gens verursacht werden (hATTR-CM), zum anderen, in der Regel altersbedingt, bei Vorliegen von Wildtyp-TTR entstehen (ATTR-CM [wt]).

Die Diagnose erfolgt aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und den zu Beginn meist unspezifischen Symptomen oft erst nach mehr als sechs Jahren, in denen zuerst viele Fehldiagnosen gestellt werden. Eine wachsende Wahrnehmung der kardialen TTR-Amyloidose sowie neue, nichtinvasive Diagnoseverfahren lassen den Schluss zu, dass künftig häufiger diese Diagnose gestellt werden wird.

Für die ATTR-CM (wt) liegt das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei 73-75 Jahren, für die hATTR-CM bei 62-70 Jahren, abhängig von der vorliegenden Mutation. Männer sind von der ATTR-CM deutlich öfter betroffen (80-95 % für ATTR-CM [wt]) als Frauen, wobei der Anteil an Frauen nach neueren Kenntnissen größer sein könnte. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose liegt nach neueren Studien bei 2-5 Jahren und wird z. B. durch den TTR-Genotyp sowie dem Alter der Patienten bei Ausbruch der Erkrankung beeinflusst.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Zulassung von Tafamidis gab es keine kausal wirksamen Arzneimittel, die für die nicht heilbare, tödlich verlaufende ATTR-CM, einer wichtigen Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, zugelassen waren. Dies spiegelt sich klinisch in geringen Überlebensraten wider. Nur eine symptomatische Standardversorgung der Herzinsuffizienz als nicht kausale Therapieoption stand bisher zur Verfügung.

In der Gesamtschau der aktuellen pharmakologischen Therapieoptionen besteht demnach ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an

- zielgerichteten Therapiemöglichkeiten,
- Therapien, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen, die Zahl der Hospitalisierungen reduzieren und das Gesamtüberleben verbessern,
- Therapien mit wenig Nebenwirkungen und
- Therapien, die breit einsetzbar sind.

Tafamidis ist ein zielgerichtetes, niedermolekulares, oral applizierbares, hoch selektives Chaperon zur Stabilisierung des nativen, tetrameren TTR. Als erster Vertreter der Wirkstoffklasse reduziert Tafamidis die Dissoziation des TTR-Tetramers in potenziell amyloidogene Monomere und damit die Ausbildung von TTR-Amyloid. Die fortschreitende Infiltration des Herzmuskelgewebes durch TTR-Amyloid wird somit verlangsamt. Tafamidis modifiziert damit in seiner Wirkung unmittelbar die Pathogenese der ATTR-CM und verzögert effektiv den Krankheitsverlauf bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit.

Tafamidis stellt demnach eine erstmalige, innovative, pharmakologische Therapieoption dar, die die Versorgungslücke in der genannten Indikation decken kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	1.683 [1.634-1.732]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Beträchtlich	1.683 [1.634-1.732]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				



## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	328.553,41	536.856.271,94- 569.054.506,12
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
536.856.271,94-569.054.506,12
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	328.553,41	536.856.271,94-569.054.506,12
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
536.856.271,94-569.054.506,12
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	nicht zutreffend <sup>b</sup>			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Tafamidis ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von Tafamidis beschrieben.

Die Therapie sollte unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arztes begonnen werden. Wenn bei Patienten mit einer bestimmten Anamnese oder Anzeichen für Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie ein Verdacht besteht, muss ein mit der Behandlung von Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrener Arzt eine ätiologische Diagnose durchführen, um ATTR-CM zu bestätigen und eine AL-Amyloidose auszuschließen, bevor die Behandlung mit Tafamidis eingeleitet wird. Hierfür eignen sich die folgenden Untersuchungsverfahren: Knochenszintigrafie und Blut-/ Urin-Untersuchung und/ oder histologische Untersuchung einer Biopsie und Genotypisierung des TTR, um es als Wildtyp oder hereditär zu charakterisieren.

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Kapsel Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) einmal täglich per os. Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) entspricht 80 mg Tafamidis-Meglumin. Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind auf Basis der mg-Angabe nicht gegeneinander austauschbar.

Die Behandlung mit Vyndaqel sollte so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung begonnen werden, wenn der klinische Nutzen in Bezug auf den Krankheitsfortschritt deutlicher ist. Im Gegensatz dazu liegt die Entscheidung über die Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie bei einer weiter fortgeschrittenen Amyloid-bedingten Herzschädigung, z. B. der NYHA-Klasse III, im Ermessen eines in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arztes. Für Patienten mit NYHA-Klasse IV liegen begrenzte klinische Daten vor.

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

In Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aufgeführt:

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vornehmen. Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft sowie der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

- Tafamidis sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Organtransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach Organtransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Organtransplantation erhalten, abgesetzt werden.
- Ein Anstieg in Leberfunktionstests und eine Verringerung von Thyroxin können auftreten.
- Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E420) pro Kapsel. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.