

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>)*

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

## **Modul 3 A**

*Behandlung der Wildtyp- oder hereditären  
Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten  
mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	58
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	62
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	62
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	63

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 65

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz.....	19
Tabelle 3-2: AHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz. ....	20
Tabelle 3-3: Herleitung der Kohorten-Population der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ ..	26
Tabelle 3-4: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Amyloidose nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen .....	27
Tabelle 3-5: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Kardiomyopathie nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen .....	28
Tabelle 3-6: Eingeschlossene diagnostische Verfahren zur Feststellung einer inzidenten ATTR-CM.....	29
Tabelle 3-7: Inzidenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017 .....	30
Tabelle 3-8: Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017 .....	31
Tabelle 3-9: Alters- und Geschlechterverteilung unter inzidenten Patienten in den Jahren 2015-2017 basierend auf der breiten Definition der ATTR-CM-Diagnose.....	33
Tabelle 3-10: 5-Jahresprognose für die Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen (GKV-versicherten) Bevölkerung .....	34
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	48
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt).....	49
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	50

Tabelle 3-21: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-  
Management-Plans ..... 60

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des  
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 64

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus für Patienten mit Verdacht auf kardiale Amyloidosen. .. 18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test)
<sup>99m</sup> Tc-DPD	<sup>99m</sup> Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure
<sup>99m</sup> Tc-HDMP	<sup>99m</sup> Tc-Hydroxymethylendiphosphonat
<sup>99m</sup> Tc-PYP	<sup>99m</sup> Tc-Pyrophosphat
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme)
AHA	American Heart Association
AL	Leichtketten-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTR-CM (wt)	Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast Cancer Resistant Protein)
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie (Cardiac Magnetic Resonance)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (Dilated Cardiomyopathy)
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EF	Ejektionsfraktion
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EuroQoL	European Profile of Quality of Life
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLS	Globale Längsverkürzung (Global Longitudinal Strain)
hATTR-CM	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie (Hypertrophic Cardiomyopathy)
HCP	Healthcare Professional
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
HTx	Herztransplantation
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> Revision, German Modification)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LTx	Lebertransplantation
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New-York-Heart-Association
o. n. A.	ohne nähere Angaben
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RCM	Restriktive Kardiomyopathie (Restrictive Cardiomyopathy)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)
TTR	Transthyretin
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Tafamidis ist für die „Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“ zugelassen (1). Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt, da Vyndaqel® 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 (2-5). Damit gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Tafamidis nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V als belegt (6, 7). Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens von Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis muss kein Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT vorgelegt werden (siehe Abschnitt 3.1.1).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für Abschnitt 3.1 wurde die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen. Als weitere Quellen zur Beschreibung des Orphan Status dienen die Opinion on Orphan Designation der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA), der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission zur Änderung der Zulassung sowie die Gesetzestexte der EMA, des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Februar 2020.
2. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.01.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 198 vom 25.07.2019, S. 241–344) vom 20. Juni 2019.
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. EMA/OD/0000003853. 2019.
4. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. EMA/OD/00000024082. 2019.
5. 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.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324). Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. 2019.
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20.

Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482). Zuletzt geändert durch Art. 12 G v. 9.8.2019 I 1202. § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. 2019.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Transthyretin (TTR)-Amyloidose mit Kardiomyopathie (TTR Amyloidosis with Cardiomyopathy, ATTR-CM) ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Herzwände aufgrund einer Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich eine Herzinsuffizienz (1). In Industrieländern sind 1-2 % der erwachsenen Bevölkerung von Herzinsuffizienz betroffen (2). In Deutschland wurde vor kurzem eine Prävalenz von 4,0 % auf Basis von Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berichtet (3). Die Herzinsuffizienz wird definiert als klinisches Syndrom mit typischen Symptomen (z. B. Luftnot, geschwollene Knöchel, Leistungsminderung) und begleitenden Zeichen (z. B. erhöhter Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche über der Lunge), die ihren Ursprung in einer Störung der kardialen Struktur oder Funktion haben (2, 4). Die Folgen einer Herzinsuffizienz sind eine Reduktion des Herzzeitvolumens und/ oder eine Erhöhung des intrakardialen Drucks. Eine Kategorisierung der Herzinsuffizienz erfolgt in erster Linie über die Beschreibung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Dabei werden Patienten mit normaler LVEF (LVEF  $\geq$  50 %, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF]) von Patienten mit reduzierter LVEF (LVEF  $<$  40 %, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF]) abgegrenzt. Eine solche Differenzierung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist aufgrund unterschiedlicher Ätiologie und Komorbiditäten sowie eines unterschiedlichen Ansprechens auf Interventionen von Bedeutung (2).

Ursache einer Herzinsuffizienz ist i. d. R. eine Erkrankung bzw. Anomalie des Myokards, die eine systolische und/ oder diastolische ventrikuläre Dysfunktion auslöst. Eine solche Dysfunktion kann etwa durch eine Kardiomyopathie bedingt sein (2). Laut Definition der American Heart Association (AHA) beschreibt der Begriff Kardiomyopathie eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, die mit mechanischer und/ oder elektrischer Dysfunktion einhergehen und üblicherweise (aber nicht zwingend) von einer unangemessenen Hypertrophie oder Dilatation begleitet werden (5). Die Ursachen dieser Erkrankungen sind vielfältig und häufig genetisch. Kardiomyopathien treten entweder für sich alleine auf oder sind Teil einer allgemeinen systemischen Erkrankung. Zu den unterschiedlichen Formen der Kardiomyopathie zählen die dilatative Kardiomyopathie (Dilated Cardiomyopathy, DCM), die hypertrophe Kardiomyopathie (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM), die arrhythmogene

Kardiomyopathie sowie die restriktive Kardiomyopathie (Restrictive Cardiomyopathy, RCM). Bei der RCM kommt es nach Infiltration des Myokards durch gewebeverhärtende Stoffe zur Versteifung des Herzmuskels und dadurch zur ventrikulären Dysfunktion. Neben der endomyokardialen Fibrose ist die wichtigste Form der RCM die kardiale Manifestation einer Amyloidose (5).

## **Ätiologie der ATTR-CM**

### ***Entstehung einer TTR-Amyloidose***

Der Begriff der Amyloidose vereint Erkrankungen, die durch extrazelluläre Ablagerungen von unlöslichen Fibrillen in Geweben und Organen bedingt sind. Diese fibrillären Ablagerungen, sogenanntes Amyloid, entstehen durch Anreicherung und schließlich Aggregation fehlgefalteter Proteine (6). Die Ausprägung der Erkrankungen variiert je nachdem, welche Organe in welchem Ausmaß betroffen sind, was wiederum abhängig ist von der Art des pathogenen Proteins; derzeit sind etwa 30 solcher amyloidogener Proteine bekannt (1). Für die kardiale Manifestation einer Amyloidose sind zwei Proteine von besonderer Bedeutung: TTR und Immunglobulin-Leichtketten. TTR ist ein Transport- und Bindeprotein für Thyroxin und Retinol (im Komplex mit Retinol-bindenden Proteinen), das primär in der Leber synthetisiert wird. In der physiologisch aktiven Form liegt TTR im Plasma als lösliches, nichtkovalent assoziiertes Homotetramer vor. Dieses kann jedoch in Monomere dissoziieren, die ihrerseits unlösliche Amyloid-Fibrillen ausbilden können (siehe Modul 2) (7).

Die Verringerung der Stabilität der TTR-Tetramere wird durch bestimmte Mutationen des TTR-Gens begünstigt. Die meisten dieser Punktmutationen, von denen bislang über 120 verschiedene identifiziert wurden, erhöhen durch Veränderungen in der Aminosäuresequenz die Amyloidogenität des TTR. Sie verschieben das Gleichgewicht vom löslichen Tetramer zum instabilen, amyloidogenen Monomer. Dadurch wird die Aggregation der TTR-Monomere zu TTR-Amyloid begünstigt und es kommt zur Ausbildung einer hereditären TTR-Amyloidose (1, 7). Neben genetischen Faktoren können auch weitere Faktoren, wie z. B. das lokale physikochemische Milieu, die Amyloidogenese beeinflussen (8, 9). So kann es bei Vorliegen des TTR als Wildtyp ebenfalls, i. d. R. altersbedingt, zu einer Reduktion der Tetramer-Stabilität und der Entwicklung einer Amyloidose kommen (1, 7). Als ein möglicher Faktor einer derartigen Entwicklung im Alter wurden etwa oxidative Modifikationen des TTR-Proteins berichtet (10). Neben der Ablagerung von Amyloidfibrillen im Gewebe wurden auch Intermediate der Amyloidogenese, speziell dissoziierte TTR-Monomere und kleine Oligomere, durch direkte Zytotoxizität als pathogen identifiziert (11, 12).

Pharmakologische Ansätze zur Therapie der TTR-Amyloidose setzen, unabhängig von den für den Zerfall der TTR-Komplexe verantwortlichen Ursachen, an verschiedenen Punkten der pathophysiologischen Prozesse an. Es wird versucht die TTR-Synthese zu reduzieren, das TTR-Tetramer zu stabilisieren oder bereits entstandene Amyloidfibrillen aufzulösen. Tafamidis wirkt bei der Behandlung einer TTR-Amyloidose im Sinne eines pharmakologischen Chaperons durch die Stabilisierung des TTR-Tetramers im Blutplasma, wodurch es zu einer Verminderung der Dissoziation des Tetramers in potenziell pathogene Monomer-Einheiten kommt und die Kaskade der Amyloid-Bildung unterbunden wird (13).

### ***Manifestationen der TTR-Amyloidose***

Die TTR-Amyloidose kann sich in verschiedenen Organen manifestieren. Überwiegend präsentiert sie sich phänotypisch entweder in einer Polyneuropathie durch Amyloid-Ablagerungen im peripheren und autonomen Nervensystem (TTR-Amyloidose mit Polyneuropathie, ATTR-PN) oder einer Kardiomyopathie durch Infiltration des Herzens (ATTR-CM) (14). Die hereditären Formen zeigen – zum Teil abhängig von der konkreten Mutation im TTR-Gen – ein breites Muster der Organmanifestationen. So wird die am häufigsten auftretende Mutation Val30Met (seit kurzem nach Ergänzung von 20 Aminosäuren zur traditionellen Bezeichnung auch als Val50Met oder als p.Val50Met bezeichnet (1, 15)) primär mit der Entwicklung von Polyneuropathien assoziiert, während sich Mutationen wie Val122Ile (bzw. Val142Ile oder p.Val142Ile) und Ile68Leu (bzw. Ile88Leu oder p.Ile88Leu) klinisch vorrangig in einer Kardiomyopathie äußern (hereditäre TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie, hATTR-CM). Grundsätzlich können jedoch beide Manifestationen in unterschiedlichen Ausprägungen bei einem Patienten präsent sein („mixed phenotype“), zumal generell ein Großteil der pathogenen TTR-Mutationen auch ATTR-CM verursachen kann (14). Auch für Patienten mit der initialen Diagnose einer ATTR-PN ist im Verlauf der Erkrankung eine Beteiligung des Herzens häufig die Todesursache (1). Im Gegensatz zu dieser eher variablen Verteilung des Phänotyps bei der hereditären TTR-Amyloidose steht bei der Wildtyp-TTR-Amyloidose meist die Kardiomyopathie im Vordergrund (Wildtyp-TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie, ATTR-CM [wt], vormals auch bezeichnet als senile, systemische Amyloidose) (1, 7).

### **Klinische Präsentation und Diagnose der ATTR-CM**

Bei einer ATTR-CM führt die Infiltration des Myokards durch TTR-Amyloid zunächst zu einer Verdickung der Herzwände. Funktionell entwickelt sich im weiteren Verlauf eine Herzinsuffizienz mit diastolischer Dysfunktion (1). In vielen Fällen werden zunächst unspezifische Symptome wie Atemnot, Beinödeme oder Rhythmusstörungen (v. a. Vorhofflimmern) bemerkt, die dann zu der Arbeitsdiagnose „Herzinsuffizienz“ führen, ggf. als HFpEF. Häufig werden erst anschließend, wenn sich die Herzinsuffizienz unter Standardtherapie nicht verbessert, weitergehende differenzialdiagnostische Überlegungen angestellt. So erfolgt die korrekte Diagnose aufgrund der Heterogenität und des systemischen Charakters der Erkrankung oft erst nach einer Verzögerung von mehr als sechs Jahren, in denen zuerst zahlreiche Fehldiagnosen gestellt werden (16). Da es sich bei der ATTR-CM um eine progressive, tödlich verlaufende Erkrankung handelt, ist eine frühe Diagnose notwendig, um das Krankheitsgeschehen bestmöglich therapeutisch beeinflussen zu können. In vielen Fällen bleibt die ATTR-CM als Ursache der Herzinsuffizienz bisher jedoch gänzlich undiagnostiziert (17).

Insgesamt stellt die ATTR-CM eine große Belastung für die Patienten dar und die Symptome einer Herzinsuffizienz im Allgemeinen schränken die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten erheblich ein (18-20). So wurde in einer Studie an Patienten mit hATTR-CM (n = 72) und ATTR-CM (wt) (n = 213) mittels der visuellen Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen-Gesundheitsfragebogens eine durchweg niedrige Lebensqualität beobachtet, die sich im Laufe des Progresses der Herzinsuffizienz weiter

verschlechterte. Entsprechend wurde bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association (NYHA)-Klasse III eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt als bei Patienten mit NYHA-Klasse I oder II (20). Überdies sind auch nichtprofessionelle Betreuer der Patienten stark in ihrer psychischen Gesundheit beeinträchtigt (19).

Zu möglichen extrakardialen Manifestationen, insbesondere einer ATTR-CM (wt), die für eine frühe Diagnose wichtige Hinweise liefern können, gehören eine lumbale Spinalkanalstenose, eine Ruptur der Bizepssehne oder ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom. Ein Karpaltunnelsyndrom kann bei Patienten mit ATTR-CM bereits Jahre vor Auftreten kardialer Manifestationen vorliegen. Eine hATTR-CM kann wiederum vom Auftreten einer Polyneuropathie oder von ophthalmologischen und von dysautonomen Manifestationen wie z. B. orthostatischer Hypotonie, gastrointestinalen Symptomen und/ oder erektiler Dysfunktion begleitet werden (1).

### ***Diagnose einer ATTR-CM***

Mögliche frühe kardiale Anzeichen einer ATTR-CM sind etwa eine abnormale kardiale Erregungsleitung, verursacht durch TTR-Amyloid-Infiltration von Sinus- und Atrioventrikularknoten, oder atriale Arrhythmien wie Vorhofflimmern (1). Elektrokardiographische Hinweise einer kardialen Amyloidose sind oft ein Pseudoinfarkt-Muster sowie Niedervoltage, letztere sind besonders indikativ in Verbindung mit einer echokardiographisch festgestellten Verdickung der linksventrikulären Herzwand (1, 7). Auf dem Elektrokardiogramm zeigt sich die Beteiligung des Erregungsleitungssystems auch in vollständigen oder unvollständigen Schenkelblocks.

Im Rahmen einer Echokardiographie zeigt sich die Verdickung der linksventrikulären Herzwand bei Patienten mit ATTR-CM meist ausgeprägter als bei Patienten mit Leichtketten-Amyloidose, da bei letzteren Symptome i. d. R. früher auftreten (7). Weitere echokardiographische Hinweise auf eine kardiale Amyloidose sind eine Verdickung des Vorhofseptums sowie eine diastolische Dysfunktion unterschiedlichen Schweregrads bis hin zu einem restriktiven Füllungsmuster. In einer zweidimensionalen Speckle Tracking-Echokardiographie, mittels welcher eine myokardiale Verformung sichtbar gemacht werden kann, deutet zudem oft eine abnormale globale Längsverkürzung (Global Longitudinal Strain, GLS) auf eine ventrikuläre Verformung hin. Dabei hat sich das Verhältnis von mittventrikulärer oder basaler Dehnung zu apikaler Dehnung als probates Mittel erwiesen, eine kardiale Amyloidose von anderen Herzerkrankungen, die mit einer Wandverdickung einhergehen, abzugrenzen (7, 21, 22). Überdies bleibt bei Patienten mit kardialer Amyloidose die linksventrikuläre systolische Funktion, gemessen durch die beobachtete Ejektionsfraktion (EF), i. d. R. bis spät im Krankheitsverlauf erhalten (7). Auch das dissoziierte Verhältnis von EF zu GLS wurde als effektives Instrument berichtet, um kardiale Amyloidosen von anderen Herzerkrankungen mit Verdickung der linksventrikulären Herzwand, etwa der HCM, zu differenzieren (7, 23).

Ebenfalls eine wichtige Rolle in der Diagnostik kardialer Amyloidosen kommt der kardialen Magnetresonanztomographie (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) zu. Durch Amyloid-Infiltration kommt es zu einer Vergrößerung des extrazellulären Volumens des Herzens und so zu einer erhöhten Aufnahme von Gadolinium-Kontrastmittel (7). Dabei zeichnen sich kardiale Amyloidosen durch charakteristische Late Gadolinium Enhancement (LGE)-Muster mit globaler subendokardialer Anreicherung und beschleunigtem Gadolinium-Washout aus (24). Zwar sind konventionelle Formen dieser Methode gut geeignet, um abnormales und normales Myokard zu unterscheiden, oft ist dies jedoch bei diffus auftretenden Erkrankungen wie einer Amyloidose aufgrund der Abwesenheit deutlich vergleichbarer normaler Regionen problematisch. Quantifizierbare Techniken wie T<sub>1</sub>-Mapping ohne Kontrastmittel und die direkte Bestimmung der extrazellulären Volumenfraktion können diese Problematik umgehen und zeigten bereits vielversprechende Ergebnisse bei der Diagnose und der Ermittlung des Ausmaßes kardialer Amyloidosen (1, 7).

Während Elektrokardiographie, Echokardiographie und CMR Hinweise auf eine unspezifische kardiale Amyloidose liefern können, gilt bislang der histologische Nachweis von TTR-Amyloid anhand von invasiv entnommenem Biopsat als einzige etablierte Methode zur definitiven Diagnose einer ATTR-CM (7). Hierfür kann der Nachweis über eine kardiale oder extrakardiale Biopsie erfolgen (etwa aus abdominalem Fett, Speicheldrüsen oder gastrointestinalem Gewebe). Eine endomyokardiale Biopsie ist jedoch dann erforderlich, wenn sich die Amyloidose nur im Herzen manifestiert. Nach einer histologischen Bestätigung des Vorliegens von Amyloid ist es zwingend erforderlich, das zugrundeliegende pathogene Protein immunhistochemisch (unter Umständen unterstützt durch Massenspektrometrie) zu identifizieren. Ergibt sich dabei ein positiver Befund von TTR-Amyloid, kann darüber hinaus der TTR-Genotyp bestimmt werden, um zwischen ATTR-CM (wt) und verschiedenen Formen der hATTR-CM zu differenzieren (1).

### ***Diagnose der ATTR-CM mittels nuklearmedizinische Bildgebung***

In der jüngeren Vergangenheit hat die nuklearmedizinische Bildgebung mittels Knochenszintigraphie verstärkt an Bedeutung gewonnen. Die Diagnose einer ATTR-CM mittels Knochenszintigraphie beruht auf der Erkenntnis, dass es in durch TTR-Amyloid infiltriertem Herzmuskelgewebe zu einer Anreicherung des radioaktiven Tracers <sup>99m</sup>Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure (<sup>99m</sup>Tc-DPD) kommt (25). Die Auswertung der entsprechenden Szintigramme ist sowohl hoch sensitiv als auch spezifisch bezüglich des Vorliegens einer ATTR-CM. Unter Umständen kann durch Knochenszintigraphie eine kardiale Infiltration des Herzens auch bei noch unauffälliger Echokardiographie und CMR angezeigt und dabei überdies ein erster Anhaltspunkt zur Differenzierung einer ATTR-CM von einer Leichtketten-Amyloidose erhalten werden. Bei letzterer ist eine kardiale Aufnahme dieses speziellen Tracers in deutlich geringerem Maße zu beobachten (1). Zum definitiven Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose sind allerdings zusätzliche Tests zum Ausschluss einer vorliegenden monoklonalen Gammopathie nötig (22). Ähnliche Beobachtungen wurden neben <sup>99m</sup>Tc-DPD auch für andere <sup>99m</sup>Tc-markierte Tracer wie z. B. <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphat (<sup>99m</sup>Tc-PYP) gemacht (22). Die Auswertung der Knochenszintigraphie erfolgt i. d. R. semiquantitativ durch Bestimmung des Verhältnisses der kardialen Traceraufnahme zur Aufnahme in den Knochen

des gesamten Körpers, gefolgt von der Kategorisierung gemäß eines vierteiligen Scores mit einer Skala 0-3 (0: keine kardiale Aufnahme bei normaler Knochenaufnahme; 3: starke kardiale Aufnahme bei schwacher/ keiner Knochenaufnahme) (25).

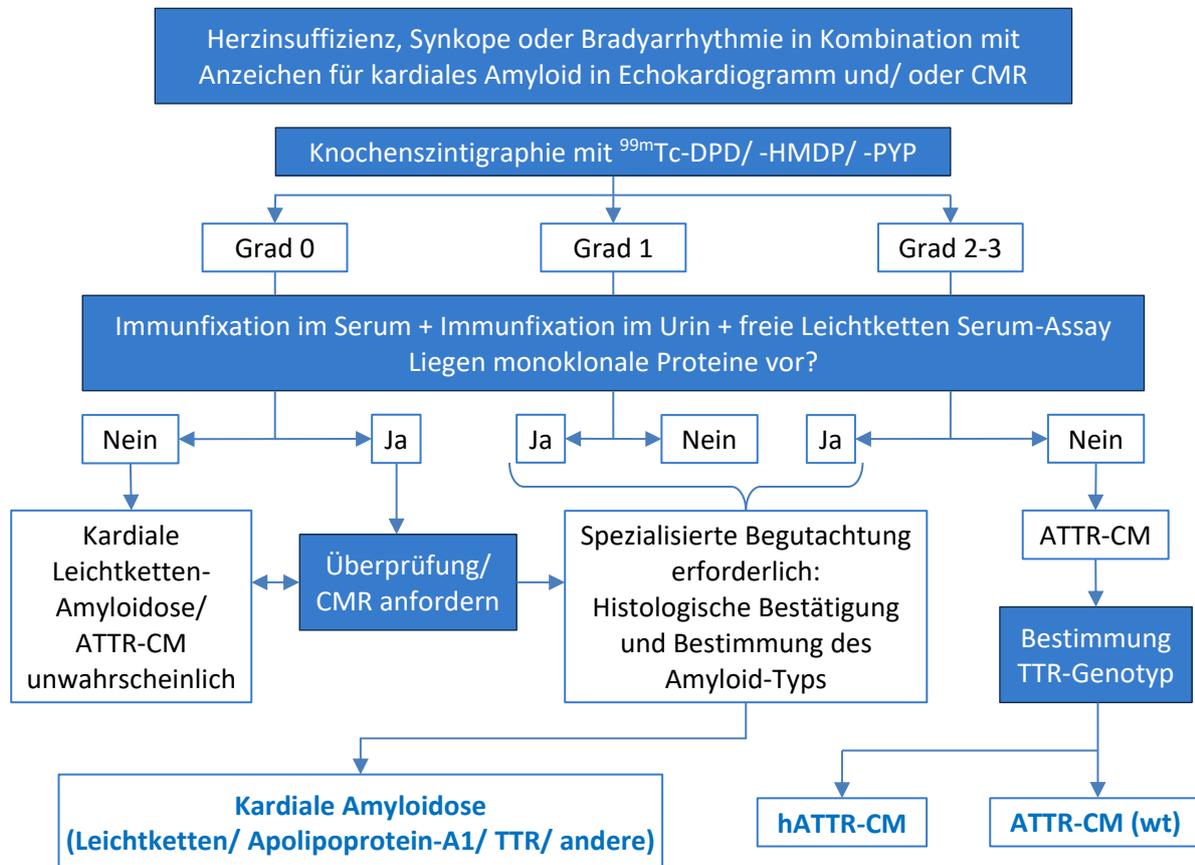


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus für Patienten mit Verdacht auf kardiale Amyloidosen. <sup>99m</sup>Tc-DPD: <sup>99m</sup>Tc-3,3-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure; <sup>99m</sup>Tc-HDMP: <sup>99m</sup>Tc-Hydroxy-methyldiphosphonat; <sup>99m</sup>Tc-PYP: <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphat; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-CM (wt): Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; CMR: Kardiale Magnetresonanztomographie; hATTR-CM: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; TTR: Transthyretin  
Quelle: Modifiziert nach (22)

Auf Basis dieser Methode wurde jüngst ein Algorithmus zur Diagnose entwickelt, dem zufolge unter gewissen Voraussetzungen eine definitive und differenzierte Diagnose einer ATTR-CM auch ohne invasive Biopsie und histologische Untersuchung möglich ist (Abbildung 1). Demnach sollen Patienten bei Vorliegen klinischer Anzeichen einer kardialen Amyloidose mittels Knochenszintigraphie untersucht werden. Zeigt diese eine ausgeprägte kardiale Traceraufnahme des Grads 2 oder 3 und kann das Vorliegen einer Leichtketten-Amyloidose zusätzlich durch Prüfung von Serum und Urin auf eine entsprechende monoklonale Gammopathie ausgeschlossen werden, so wird die ATTR-CM als bestätigt angesehen (22).

### Stadieneinteilung

Die Progression der ATTR-CM äußert sich klinisch in erster Linie durch eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik. Wichtige Instrumente für eine Evaluierung des Fortschreitens der Herzinsuffizienz und damit zur Erfassung der Krankheitsschwere sind neben der Kontrolle echokardiographischer Charakteristika etwa der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test, 6MWT) und der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (26, 27). Der KCCQ erhebt die krankheitsspezifische, gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ebenfalls von Bedeutung ist die Klassifikation der NYHA (Tabelle 3-1), welche die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit symptomatischer Einschränkungen mit aufsteigender Schwere in vier Klassen I-IV kategorisiert (4, 28). Bei Patienten mit ATTR-CM ist der Verlauf der Erkrankung mit einer signifikanten Verschlechterung all dieser Parameter verbunden (29). Eine zunehmende Schwere der NYHA-Klasse ist für Patienten mit ATTR-CM (wt) zudem mit einem kürzeren Überleben assoziiert (30).

Tabelle 3-1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz.

Klasse	Definition
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit, Palpitationen oder Angina pectoris.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen bzw. geringer Anstrengung; aber bei stärkerer körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit, Palpitationen oder Angina pectoris.
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit, Palpitationen oder Angina pectoris.
IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden. Bettlägerigkeit
Quelle: Modifiziert nach (4, 28)	

Neben der NYHA-Klassifikation werden weitere Kriterien zur Klassifikation von Patienten mit Herzinsuffizienz durch die AHA vorgeschlagen und richten sich im Vergleich zur NYHA-Klassifikation stärker nach der Entstehung und dem Verlauf der Erkrankung (Tabelle 3-2) (28). Dadurch ist im Vergleich zur NYHA-Klassifikation kein schneller Wechsel zwischen den Stadien möglich. Die AHA-Klassifikation wird in der aktuellen, deutschen Versorgungsleitlinie für chronische Herzinsuffizienz nicht mehr verwendet (4).

Tabelle 3-2: AHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz.

Stadium	Definition
A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome.
B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist; bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. HTx, i.v.-Inotropika, Herzunterstützungssystem)
Quelle: Modifiziert nach (28) HTx: Herztransplantation; i.v.: Intravenös	

### Verteilung und Häufigkeit der ATTR-CM

Die Prävalenz der ATTR-CM in der Bevölkerung ist unklar und die entsprechende Datenlage spärlich, insbesondere für die ATTR-CM (wt). Eine zunehmende Wahrnehmung der TTR-Amyloidose im Bereich der Kardiologie, sowie neu etablierte, nichtinvasive Diagnoseverfahren, die eine Abgrenzung der ATTR-CM von anderen Pathologien in diesem Kontext erleichtern, haben in jüngerer Vergangenheit jedoch zu der Erkenntnis geführt, dass die ATTR-CM, insbesondere die ATTR-CM (wt), die wahrscheinlich häufigste Art der kardialen Amyloidose darstellt. Als unterdiagnostizierte Ursache für Herzinsuffizienz, speziell für eine HFpEF, kommt ihr besonders bei alten Menschen größere Bedeutung zu als bislang angenommen (17, 31, 32). In jüngerer Vergangenheit wurden verstärkt Anstrengungen unternommen, um mittels der auf diesem Gebiet zunehmend etablierten Knochenszintigraphie Patienten mit einer ATTR-CM besser zu identifizieren und die Häufigkeit der Erkrankung besser abzuschätzen. So wurde etwa im Rahmen einer retrospektiven Analyse szintigraphischer Ergebnisse aus einem klinischen Zentrum in Italien die Prävalenz der ATTR-CM in einer Population abgeschätzt, die rheumatologische und onkologische Patienten umfasste und Patienten mit Verdacht auf ATTR-CM ausschloss. Die ausgewerteten Daten wiesen auf eine Prävalenz der ATTR-CM von 0,36 % in diesem Kollektiv hin (33). Eine ähnlich angelegte Studie aus Spanien leitete eine Prävalenz der ATTR-CM (wt) in der europäischen Gesamtpopulation in einem Altersbereich von  $\geq 75$  Jahre von 2,59 % ab, wobei hier die betrachtete Population im Vergleich zu der Studie aus Italien im Durchschnitt älter war und einen größeren Männeranteil aufwies, was eine mögliche Erklärung für die höher geschätzte Prävalenz liefert (34). Verglichen mit den verfügbaren Daten zur ATTR-CM (wt) ist die Prävalenz der hereditären TTR-Amyloidose wahrscheinlich relativ gering. Bestimmte Formen der hereditären TTR-Amyloidose sind in manchen geografischen Regionen endemisch. So tritt die häufigste Mutation Val30Met (bzw. Val50Met oder p.Val50Met) verstärkt in bestimmten Gegenden Portugals, Schwedens und Japans auf, jedoch äußert sich diese Mutation des TTR-Gens insbesondere in einer hereditären ATTR-PN (1, 35). Im Gegensatz dazu zeigt etwa die Val122Ile (bzw. Val142Ile oder p.Val142Ile)-Mutation im Falle einer TTR-Amyloidose in erster Linie eine Manifestation als Kardiomyopathie, jedoch ist sie (mit einer Prävalenz von 3-

4 %) fast ausschließlich in Individuen afrikanischer oder afro-karibischer Abstammung zu finden (36).

### **Charakterisierung der Patientenpopulation**

Für die altersbedingte ATTR-CM (wt) liegt das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei 73-75 Jahren (30, 32), bei der hATTR-CM haben die Patienten ein medianes Alter von 62-70 Jahren, abhängig von der vorliegenden Mutation (31). Männer sind von einer ATTR-CM deutlich öfter betroffen (80-95 % für ATTR-CM [wt]) als Frauen, wobei der Anteil an Frauen mit einer ATTR-CM nach jüngeren Erkenntnissen größer zu sein scheint, als bisher vermutet (31, 37). Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose liegt nach neueren Studien bei 2,7-3,9 Jahren für Patienten mit einer ATTR-CM (wt) (30, 32, 38), für Patienten mit einer hATTR-CM wurden 2-5 Jahre berichtet (31). Die Prognose für die Patienten hängt neben dem TTR-Genotyp auch vom Alter der Patienten bei Ausbruch der Erkrankung sowie von der initialen EF ab. Bei einer reduzierten EF (< 50 %) wurde eine erhöhte Mortalität beobachtet (16, 38, 39).

### ***ATTR-CM als Ursache für Herzinsuffizienz***

Im Rahmen einer post mortem durchgeführten Studie zeigten Autopsien an Patienten mit einer ante mortem diagnostizierten HFpEF und ohne klinisch auffällige Amyloidose in 17 % der Fälle eine linksventrikuläre Infiltration des Herzens durch TTR-Amyloid (40). In einer weiteren Studie an hospitalisierten Patienten mit einer HFpEF konnte mittels Knochenszintigraphie kardiales TTR-Amyloid in 13 % der Fälle diagnostiziert werden (17). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ATTR-CM als Ursache für eine Herzinsuffizienz, insbesondere eine HFpEF, häufig unerkannt bleibt und entsprechend unterdiagnostiziert ist.

Eine HFpEF liegt bei ca. 50 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz vor und stellt eine sehr heterogene Form der Herzinsuffizienz dar, deren Entstehung mit verschiedensten Ursachen in Verbindung gebracht wird (41, 42). Eine HFpEF geht i. d. R. mit einer schlechten Prognose und einem tödlichen Verlauf einher – Studien zeigten eine Sterblichkeitsrate von knapp 30 % innerhalb eines Jahres nach Hospitalisierung (43). Im Gegensatz zur HFrEF, für die in den vergangenen Jahrzehnten eine positive Entwicklung bei den Behandlungsmöglichkeiten zu verzeichnen ist, stehen für die HFpEF bislang keine Therapieoptionen zur Verfügung, die die Sterblichkeit und Morbidität signifikant verringern (2, 41). Dies ist nicht zuletzt auch der ätiologischen Heterogenität der HFpEF geschuldet, da es für die kausale Behandlung einer Herzinsuffizienz generell von höchster Bedeutung ist, die genaue Ursache hinter der Erkrankung zu identifizieren (2).

Dank einer wachsenden klinischen Wahrnehmung und Fortschritten bei der Diagnostik der ATTR-CM könnte in Zukunft für einen zunehmenden Teil der Patienten mit Herzinsuffizienz eine entsprechend wichtige, differenzierte Diagnose gestellt werden (41, 44). Diese positive Entwicklung geht auch auf das Potenzial neuer Therapiemöglichkeiten zurück, wie es die Wirksamkeit von Tafamidis, zunächst bei Behandlung der ATTR-PN und nun auch auf dem Gebiet der ATTR-CM, in Aussicht gestellt hat (44).

### **Zielpopulation von Tafamidis**

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Tafamidis umfasst alle erwachsenen Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Therapie der ATTR-CM**

Gemäß deutscher und internationaler Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung einer TTR-Amyloidose steht nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnis im Falle einer Diagnose einer tödlich verlaufenden ATTR-CM neben einer Leber- und/ oder Herztransplantation (LTx/ HTx), die nur im Einzelfall herangezogen werden sollte, nur die symptomatische Standardversorgung der Herzinsuffizienz als nicht kausale Therapieoption zur Verfügung (14, 15, 35). Dementsprechend gab es im klinischen Alltag für die ursächliche Therapie der ATTR-CM bislang keine zugelassene medikamentöse Intervention, die den Progress der Erkrankung aufhalten konnte. Zwar sind neben Tafamidis zwei weitere Arzneimittel für die Behandlung einer TTR-Amyloidose zugelassen, diese beschränken sich allerdings auf die Indikation der hereditären ATTR-PN (45). Weitere Wirkstoffe zur medikamentösen, kausalen Behandlung der TTR-Amyloidose befinden sich in der Entwicklung, wobei wirkmechanistisch der Fokus auf der Stabilisierung des TTR-Tetramers, der Blockierung der TTR-Synthese und dem Auflösen von Fibrillen liegt (46, 47).

#### ***Lebertransplantation bzw. Herztransplantation***

In Einzelfällen besteht für Patienten mit einer ATTR-CM eine weitere krankheitsmodifizierende Therapieoption in Form einer LTx im Rahmen eines irreversiblen, operativen Eingriffs. Aufgrund der nicht reversiblen organischen Schäden hat eine alleinige LTx bei einer bereits klinisch manifestierten ATTR-CM nur noch einen begrenzten therapeutischen Effekt (35). Hier stellt eine HTx bzw. eine kombinierte HTx/ LTx eine Therapieoption dar, die allerdings nur in begründeten Einzelfällen, u. a. abhängig vom Alter und Genotyp, in Betracht gezogen werden kann (14, 35, 46). Zudem ist eine LTx oder HTx an die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva geknüpft, was mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht (48). Daher stellen eine LTx und/ oder HTx keine allgemein anwendbare Therapie für die Behandlung der ATTR-CM dar. Diese können aufgrund der Heterogenität der Erkrankung (Genotyp, Ausmaß und Verteilung der Amyloidablagerungen), des fortgeschrittenen Alters der betroffenen Patienten und der Verfügbarkeit der Transplantationsorgane – für die Wartezeit etwa auf eine Spenderleber wurde in Deutschland

ein Zeitraum von 2-3 Jahren berichtet (49) – nur in individuellen Einzelfällen Anwendung finden.

### ***Symptomatische Standardversorgung***

Vor der Zulassung von Tafamidis stand für die meisten Patienten mit ATTR-CM nur die symptomatische Standardversorgung zur Verfügung. Diese beinhaltet z. B. die Behandlung der Herzinsuffizienz mit ACE (Angiotensin-konvertierendes Enzym [Angiotensin Converting Enzyme])-Hemmern, Betarezeptorenblockern sowie additiv bei Patienten mit einer HFpEF auch Schleifendiuretika, falls Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen (4). Im Falle der Herzinsuffizienz aufgrund von kardialer Amyloidose ist eine Kombination aus Schleifendiuretika sowie Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten am effektivsten (7, 46). Weiterhin kann Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie ein Defibrillator implantiert werden, wenngleich der Nutzen solcher Implantate für Patienten mit kardialer Amyloidose nicht ausreichend belegt ist (1, 7, 50). Auch die medikamentöse Behandlung mit ACE-Hemmern oder Betarezeptorenblockern ist bei Patienten mit ATTR-CM häufig ohne Wirkung bzw. wird schlecht toleriert, da sie zu Leistungsminderung, orthostatischer Hypotonie und einer negativen Beeinflussung des Herzzeitvolumens führen kann; letzteres ist bei Patienten mit einer ATTR-CM besonders von der Herzfrequenz abhängig ist. Bei Patienten mit einer hATTR-CM wurde unter dieser Therapie bereits eine Verschlechterung der Prognose beobachtet (1, 7). Ebenso ist die Anwendung von Calciumantagonisten oder dem Digitalisglykosid Digoxin aufgrund möglicher Toxizität durch Amyloid-Komplexierung für TTR-Amyloidose-Patienten kontraindiziert (46, 50).

Somit beschränkt sich die Standardversorgung im Rahmen der Best Supportive Care vor allem auf z. B. die Gabe von Schleifendiuretika zur Behandlung von kongestiven Symptomen der Kardiomyopathie und die antikoagulative Therapie zur Vorbeugung thromboembolischer Ereignisse (besonders bei Vorhofflimmern) (1, 7, 46, 50). Grundsätzlich greifen diese symptomatischen Therapien im Gegensatz zu Tafamidis nicht in die Kausalität der ATTR-CM ein und können den Verlauf der Erkrankung daher nicht modifizieren.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tafamidis**

Die ATTR-CM stellt eine Erkrankung mit einer schlechten Prognose und einem tödlichen Verlauf dar (siehe Abschnitt 3.2.1). Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose liegt nach neueren Studien bei 2-5 Jahren (30-32, 38). Derzeit gibt es neben der nur äußerst selten infrage kommenden LTx keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten für die ATTR-CM und vor der Zulassung von Tafamidis gab es weder in Europa noch in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) Arzneimittel, die speziell für die Therapie der ATTR-CM zugelassen waren (14, 15).

In der Gesamtschau der aktuellen therapeutischen Optionen 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.

Die Behandlung mit Tafamidis stellt die erste orale, spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-CM dar. Diese kann einfach und breit angewendet werden. Durch Tafamidis werden die im Körper frei zirkulierenden TTR-Moleküle zielgerichtet in der nativen tetrameren Form stabilisiert und so an der Dissoziation in amyloidogene Monomere gehindert. Unabhängig vom Zustand des Patienten oder von Ausmaß und Verteilung der Amyloidablagerungen wird bei Patienten mit einer ATTR-CM die Neubildung und Ablagerung von TTR-Amyloidfibrillen und die daraus resultierende fortschreitende Infiltration des Herzmuskelgewebes verlangsamt. Somit modifiziert Tafamidis in seiner Wirkung unmittelbar die Pathogenese der ATTR-CM und verzögert damit effektiv den Krankheitsverlauf bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit.

Auf diese Weise adressiert Tafamidis den sehr hohen Bedarf nach gut verträglichen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der ATTR-CM, einer wichtigen Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, für die bislang keine medikamentöse, krankheitsmodifizierende Intervention zur Verfügung stand. Mit Tafamidis bietet sich erwachsenen Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie nun erstmals eine effektive zugelassene Therapieoption zur Reduktion der Mortalität und der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen, der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt zeigt Tafamidis ein hervorragendes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Bestätigt wird dies in einem klinischen Praxisupdate der europäischen Gesellschaft für Kardiologie, welches Tafamidis für Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ATTR-ACT erfüllen, bereits empfiehlt (51).

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Trotz erhöhter klinischer Wahrnehmung der ATTR-CM sind die Prävalenz und Inzidenz dieser Erkrankung in der deutschen Bevölkerung aufgrund der großen Seltenheit und dem Fehlen einheitlicher Meldesysteme weiterhin unklar und die Angaben insgesamt spärlich (15, 31). Die

Bestimmung der genauen Anzahl von Fällen wird durch die weltweit je nach Region stark variierende Prävalenz erschwert.

Die TTR-Amyloidose inklusive der ATTR-CM ist innerhalb der EU nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU eine seltene Erkrankung (52) und wird damit auf eine Prävalenz von weniger als 5 Fällen pro 10.000 Einwohner geschätzt. Dementsprechend besitzt Vyndaqel® mit dem Wirkstoff Tafamidis den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens in dieser Indikation (53-55). Bei Patienten mit einer HFpEF konnte eine linksventrikuläre Infiltration des Herzens durch TTR-Amyloid in 17 % der Fälle nachgewiesen werden. Unter Patienten, bei denen erst ab dem 80. Lebensjahr eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde, lag dieser Anteil sogar bei etwa 40 % (40). In einer weiteren Studie an hospitalisierten Patienten mit einer HFpEF konnte mittels Knochenszintigraphie kardiales TTR-Amyloid in 13 % der Fälle diagnostiziert werden (17). Die Prävalenz der ATTR-CM in einer bestimmten Population wurde im Rahmen einer retrospektiven Analyse szintigraphischer Ergebnisse aus einem klinischen Zentrum in Italien abgeschätzt, die primär onkologische Patienten umfasste und Patienten mit Verdacht auf ATTR-CM ausschloss. Die ausgewerteten Daten zeigten eine Prävalenz der ATTR-CM von 0,36 % in diesem Kollektiv (33). Daten speziell aus Deutschland sind bisher nur in einer Publikation von Röcken et al. aus dem Jahr 2009 verfügbar (6). Unter 621 Patienten, von denen im Zuge eines Verdachts auf Amyloidose Gewebeproben pathologisch untersucht wurden, lag bei etwa 15 % TTR-Amyloid vor. Für Deutschland gibt es keine öffentlich verfügbaren Daten zur Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM. Deshalb wurde für das vorliegende Modul 3A die Studie „Epidemiology and care of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CM) in Germany“, im Folgenden „ATTR-CM in Deutschland“ genannt, durchgeführt (56, 57). Das Ziel der Studie war die Erhebung der Epidemiologie und der Versorgungssituation für Patienten mit einer ATTR-CM. Im Besonderen wurden Prävalenz und Inzidenz in der betrachteten Kohorte im Zeitraum von 2014-2017 abgeleitet und diese Kennzahlen auf die deutsche, erwachsene Gesamtbevölkerung sowie die erwachsene, GKV-versicherte Gesamtpopulation projiziert. Außerdem wurden die demographischen und klinischen Charakteristika von Patienten mit ATTR-CM in den Jahren 2015-2017 erfasst.

Die retrospektive Kohortenstudie „ATTR-CM in Deutschland“ umfasste als Erhebungszeitraum die Jahre 2014-2017. Da aufgrund der Definition einer diagnostizierten ATTR-CM für jedes Betrachtungsjahr eine Baseline-Periode von zwei Jahren notwendig war (bzw. zur Feststellung der Inzidenz in der Baseline-Periode gegebenenfalls ein oder zwei vor der Baseline-Periode liegende Jahre), wurden, um das Jahr 2014 mit abzudecken, zusätzlich Daten der Jahre 2012 und 2013 genutzt. Als Datenquelle diente hierbei die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), die longitudinale Abrechnungsdaten von ca. 7,2 Millionen Versicherten in über 70 Krankenkassen der GKV in Deutschland umfasst. Im Rahmen der Studie wurde eine reduzierte Stichprobengröße von ca. 4 Millionen Patienten herangezogen, um bezüglich Alter und Geschlecht der Patienten eine repräsentative Stichprobe der GKV-Versicherten zu erzeugen. In die Kohorte zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM wurden alle Patienten eingeschlossen, die

- am 01.01. des betreffenden Studienjahres (2014-2017)  $\geq$  18 Jahre alt waren sowie
- vor dem betreffenden Studienjahr bereits mindestens zwei Jahre (Baseline-Periode) und im betreffenden Studienjahr bis zum 31.12. versichert waren oder starben.

Patienten, die eine Chemotherapie oder Stammzelltherapie erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen, da bei diesen Patienten das Vorliegen einer Leichtketten-Amyloidose vermutet wurde. Die schrittweise Herleitung der Patientenzahl in der herangezogenen Kohorte ist in Tabelle 3-3 beschrieben.

Tabelle 3-3: Herleitung der Kohorten-Population der Studie „ATTR-CM in Deutschland“

Population	Anzahl Versicherter 2014-2017
Verfügbare Patienten in der InGef-Datenbank	5.044.573
Anteil derer, die in einem der Jahre 2014-2017 kontinuierlich versichert waren	3.976.601
Anteil derer, auf die die Ausschlusskriterien <i>nicht</i> zutreffen	3.976.178
Anteil derer, die beim Eintritt in die Kohorte $\geq$ 18 Jahre alt waren	3.413.871
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin	
Quelle: (58)	

Für die Indikation der ATTR-CM existiert keine Kodierung gemäß der deutschen Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in 10. Revision (International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision, German Modification, ICD-10-GM), die zur retrospektiven Identifikation einer ATTR-CM-Diagnose herangezogen werden könnte. In der Kodierung I43.1, Kardiomyopathie bei Stoffwechselkrankheiten, ist zwar eine generelle kardiale Amyloidose berücksichtigt, allerdings ist die Amyloidose nicht auf die TTR-Amyloidose beschränkt (Tabelle 3-5). Zudem kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Diagnose der kardialen Amyloidose in sämtlichen Fällen sofort korrekt gestellt und überdies auch korrekt kodiert wird oder dass die Diagnosen der Amyloidose und der Kardiomyopathie grundsätzlich zeitgleich erfolgen.

Dieser Problematik wurde bei der Erhebung der Patientenzahlen in der Kohortenstudie „ATTR-CM in Deutschland“ Rechnung getragen, indem separat gestellte Diagnosen einer Amyloidose und einer Kardiomyopathie als Proxy für eine ATTR-CM-Diagnose verwendet wurden. Einer ungewollten Berücksichtigung von Leichtketten-Amyloidosen des Herzens, die zusammen mit TTR-Amyloidosen für mehr als 95 % der kardialen Amyloidosen verantwortlich sind (46), wurde durch die Ausschlusskriterien der Studie vorgebeugt. Im Kontext der vorliegenden Erhebung lag eine neudiagnostizierte ATTR-CM dann vor, wenn innerhalb eines Zeitraums von maximal zwei Jahren sowohl die Diagnose einer Amyloidose als auch einer Kardiomyopathie gemäß ICD-10-GM-Kodierung erfolgte, unabhängig von der Reihenfolge. Zum Zeitpunkt der zweiten Diagnose (Amyloidose oder Kardiomyopathie) wurde der Fall inzident. Um den Unsicherheiten aufgrund der Diagnose-Problematik zu begegnen, wurde für die Diagnose der ATTR-CM eine breite, eine mittlere und eine enge Definition festgelegt, die

sich jeweils bei der Diagnose der Amyloidose und der Diagnose der Kardiomyopathie in der Anzahl der eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen unterscheiden.

Tabelle 3-4 fasst die unterschiedlichen Definitionen für die Diagnose einer Amyloidose gemäß der jeweils eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen zusammen. Während sich die enge Definition für die Diagnose einer Amyloidose lediglich auf die ICD-10-GM-Kodierung für organbegrenzte bzw. lokalisierte Amyloidose beschränkt, schließt die mittlere Definition weitere Kodierungen mit ein, die Fälle hereditärer Amyloidose beschreiben. Die breite Definition umfasst darüber hinaus noch weniger spezifische Kodierungen für sonstige bzw. nicht näher bezeichnete Amyloidosen.

Tabelle 3-4: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Amyloidose nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen

Definition			ICD-10-GM	Titel
eng	mittel	breit		
			E85.4	Organbegrenzte Amyloidose, inkl. lokalisierte Amyloidose
			E85.0	Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose, inkl. familiäres Mittelmeerfieber, hereditäre amyloide Nephropathie
			E85.1	Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose, inkl. amyloide Polyneuropathie (portugiesischer Typ)
			E85.2	Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet
			E85.8	Sonstige Amyloidose
			E85.9	Amyloidose, nicht näher bezeichnet

ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version  
Quelle: (56)

Während die Zuordnung geeigneter ICD-10-GM-Kodierungen im Falle der Amyloidose mit Unsicherheiten behaftet ist, da diese nicht spezifisch für eine bestimmte Amyloidose erfolgt, sind die möglichen geeigneten Kodierungen für eine Kardiomyopathie, die durch eine TTR-Amyloidose bedingt sein könnte, vergleichsweise spezifisch. Wie Tabelle 3-5 zu entnehmen ist, schließt hier die enge Definition zum einen Kardiomyopathie bei Stoffwechselkrankheiten mit ein, welcher auch die kardiale Amyloidose zugerechnet wird. Zum anderen berücksichtigt die enge Definition auch Kodierungen zu sonstigen hypertrophischen und restriktiven Kardiomyopathien, da eine hypertrophe Kardiomyopathie häufig eine Differenzialdiagnose zur hypertrophischen ATTR-CM darstellt und die ATTR-CM einer restriktiven Kardiomyopathie zugeordnet werden kann (1, 46). In der mittleren und breiten Definition der ATTR-CM-Diagnose sind die eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen im Falle der Kardiomyopathie identisch und umfassen zusätzlich weniger spezifische Kodierungen zu sonstiger bzw. nicht näher bezeichneter Kardiomyopathie.

Tabelle 3-5: Unterschiedlich umfassende Definitionen für die Diagnose einer Kardiomyopathie nach eingeschlossenen ICD-10-GM-Kodierungen

Definition			ICD-10-GM	Titel
eng	mittel	breit		
			I43.1	Kardiomyopathie bei Stoffwechselkrankheiten, inkl. kardiale Amyloidose
			I42.2	Sonstige hypertrophische Kardiomyopathie, inkl. hypertrophische nichtobstruktive Kardiomyopathie
			I42.5	Sonstige restriktive Kardiomyopathie, inkl. obliterative Kardiomyopathie o. n. A.
			I42.8	Sonstige Kardiomyopathien
			I42.9	Kardiomyopathie, nicht näher bezeichnet, inkl. Kardiomyopathie (primär) (sekundär) o. n. A.
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; o. n. A.: ohne nähere Angaben Quelle: (56)				

Für die Diagnose einer ATTR-CM wird im vorliegenden Dossier die breite Definition herangezogen, die jeweils alle infrage kommenden ICD-10-GM-Kodierungen inklusive der weniger spezifischen Kodierungen für Amyloidose und Kardiomyopathie umfasst. Damit soll sichergestellt werden, dass mögliche uneinheitliche oder fehlerhafte Kodierungen, zu denen es in der Praxis bekanntermaßen kommt (1), bei der Erfassung der Diagnosen mit eingeschlossen werden. Für die Identifikation einer inzidenten ATTR-CM im betreffenden Studienjahr wurden darüber hinaus diagnostische Maßnahmen der ATTR-CM verwendet, von denen mindestens eine im selben Quartal wie die Diagnose der Amyloidose durchgeführt worden sein musste. Eine Liste der hierbei eingeschlossenen Verfahren ist Tabelle 3-6 zu entnehmen. Zur Sicherstellung der Erfüllung verschiedener zeitabhängiger Bedingungen für Inzidenz und Prävalenz wurde für jedes Jahr eine Baseline-Periode von jeweils zwei vorangegangenen Jahren herangezogen, in denen die Patienten nachverfolgt wurden. Bei der Inzidenz war diese notwendig, um auch Fälle identifizieren zu können, deren Amyloidose- und Kardiomyopathie-Diagnose bis zu zwei Jahre auseinander lagen. Für das Vorliegen einer prävalenten ATTR-CM mussten die Diagnosen der Amyloidose und der Kardiomyopathie in den betreffenden Studienjahren parallel im selben Quartal erfolgen. Zusätzlich musste die ATTR-CM entweder in beiden jeweiligen vorangegangenen Baseline-Jahren bereits prävalent gewesen sein oder in einem der beiden Baseline-Jahre inzident geworden und in jedem nachfolgenden Jahr prävalent gewesen sein. Um wiederum die Inzidenz in der Baseline-Periode festzustellen, wurden gegebenenfalls ein oder zwei vor der Baseline-Periode liegende Jahre herangezogen, sofern diese in der InGef-Datenbank für die individuelle Person vorlagen. Im betrachteten Jahr inzident gewordene Personen wurden in diesem Jahr sowohl als inzident als auch als prävalent gezählt.

Tabelle 3-6: Eingeschlossene diagnostische Verfahren zur Feststellung einer inzidenten ATTR-CM

OPS	Titel
3-05g.2	Intrakardiale Echokardiographie, inkl. Flussmessung
3-052	Transösophageale Echokardiographie, inkl. Untersuchung der großen Gefäße
3-824	Magnetresonanztomographie des Herzens mit Kontrastmittel
3-803	Native Magnetresonanztomographie des Herzens
3-705	Szintigraphie des Muskel-Skelett-Systems
1-497.0	Transvenöse oder transarterielle Biopsie: Endokard
1-497.1	Transvenöse oder transarterielle Biopsie: Endomyokard
1-497.2	Transvenöse oder transarterielle Biopsie: Myokard
3-034	Komplexe differenzialdiagnostische Sonographie mittels Tissue Doppler Imaging und Verformungsanalysen von Gewebe, inkl. Elastographie von parenchymatösen Organen und Tumoren, High-End-Echokardiographie
3-704	Radionuklidventrikulographie des Herzens, exkl. Myokardszintigraphie
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel	
Quelle: (56)	

### Inzidenz und Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland

Unter Anwendung der festgelegten Parameter für die Diagnose der ATTR-CM bzw. für inzidente und prävalente Fälle wurden für die Jahre 2014-2017 die jeweiligen Fallzahlen innerhalb der Kohorte der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (57). Ausgehend von den resultierenden Anteilen für Inzidenz und Prävalenz wurden diese schließlich für die jeweiligen Jahre auf die deutsche, erwachsene Bevölkerung (59) sowie auf die Gesamtpopulation der erwachsenen GKV-Versicherten (60) hochgerechnet. Sowohl für die Prävalenz als auch die Inzidenz wurde dies jeweils für alle drei Definitionen der ATTR-CM-Diagnose (breit, mittel, eng) durchgeführt.

#### *Inzidenz*

Die geschätzte Inzidenz der ATTR-CM in den Jahren 2014-2017 in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung sowie unter erwachsenen GKV-Versicherten auf Basis der oben beschriebenen breiten Definition der Diagnose ist in Tabelle 3-7 zusammengefasst (58). Die entsprechenden Zahlen auf Basis der anderen, strikteren Definitionen sind erwartungsgemäß kleiner und zeigen die Stabilität der erhobenen Daten. So wurde beispielsweise für die Inzidenz im Jahr 2015 in der InGef-Forschungsdatenbank unter Anwendung der breiten Definition eine höhere Fallzahl ( $n$  [95 %-KI] = 19 [11; 30]; 0,64 Fälle/100.000) als für die mittlere bzw. enge Definition festgestellt ( $n$  [95 %-KI] = 12 [6; 21]; 0,41 Fälle/100.000 bzw.  $n$  [95 %-KI] = 10 [5; 18]; 0,34 Fälle/100.000). Die im Vergleich geringere Inzidenz im Folgejahr 2016 wurde über alle drei Definitionen hinweg abgebildet (von breit bis eng):  $n$  [95 %-KI] = 12 [6; 21]

(0,41 Fälle/100.000), n [95 %-KI] = 8 [3; 16] (0,27 Fälle/100.000) und n [95 %-KI] = 7 [3; 14] (0,24 Fälle/100.000).

Tabelle 3-7: Inzidenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017

Jahr	2014	2015	2016	2017
<b>InGef-Forschungsdatenbank</b>				
N <sup>a</sup>	2.931.694	2.957.735	2.934.747	2.951.845
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	16 [9; 26]	19 [11; 30]	12 [6; 21]	14 [8; 23]
Fälle/100.000	0,55	0,64	0,41	0,47
<b>Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>c</sup>	68.085.517	68.850.007	69.051.391	69.254.205
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	372 [212; 603]	442 [266; 691]	282 [146; 493]	328 [180; 551]
<b>GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>d</sup>	58.939.361	59.258.688	59.749.343	60.418.165
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	322 [184; 522]	381 [229; 594]	244 [126; 427]	287 [157; 481]
a: Gesamtzahl der in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (58) b: Fallzahl für die Inzidenz innerhalb der jeweiligen Population basierend auf der breiten Definition c: Gesamte Bevölkerung ≥ 18 Jahre in Deutschland (59) d: Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre (58, 60). Rechnung erfolgte auf Basis des nichtgerundeten Anteils der GKV-Versicherten. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall				

### Prävalenz

Die geschätzte Jahresprävalenz der ATTR-CM in den Jahren 2014-2017 in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung sowie unter erwachsenen GKV-Versicherten auf Basis der oben beschriebenen breiten Definition der Diagnose ist in Tabelle 3-8 zusammengefasst. Die entsprechenden Zahlen auf Basis der anderen, strikteren Definitionen sind erwartungsgemäß kleiner und zeigen auch hier die Stabilität der erhobenen Daten (58).

Tabelle 3-8: Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2014-2017

Jahr	2014	2015	2016	2017
<b>InGef-Forschungsdatenbank</b>				
N <sup>a</sup>	2.931.694	2.957.735	2.934.747	2.951.845
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	23 [15; 35]	44 [32; 59]	42 [30; 57]	46 [34; 61]
Fälle/100.000	0,78	1,49	1,43	1,56
<b>Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>c</sup>	68.085.517	68.850.007	69.051.391	69.254.205
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	534 [339; 801]	1.024 [744; 1.375]	988 [712; 1.336]	1.079 [790; 1.440]
<b>GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre</b>				
N <sup>d</sup>	58.939.361	59.258.688	59.749.343	60.418.165
n <sup>b</sup> [95 %-KI]	462 [293; 694]	882 [641; 1.183]	855 [616; 1.156]	942 [689; 1.256]
<p>a: Gesamtzahl der in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ eingeschlossenen Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank (58)</p> <p>b: Fallzahl für die Prävalenz innerhalb der jeweiligen Population basierend auf der breiten Definition</p> <p>c: Gesamte Bevölkerung ≥ 18 Jahre in Deutschland (59)</p> <p>d: Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre (58, 60). Rechnung erfolgte auf Basis des nichtgerundeten Anteils der GKV-Versicherten.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall</p>				

### Limitationen der Studie „ATTR-CM in Deutschland“

Die in der Studie verwendeten ICD-10-GM-Kodierungen führen in der Praxis generell zu uneinheitlichen oder fehlerhaften Kodierungen, so auch bekanntermaßen bei der ATTR-CM (1). Außerdem existiert für die Indikation der ATTR-CM keine spezifische Kodierung gemäß der ICD-10-GM, sodass die Definition der ATTR-CM-Diagnose auf separat gestellten Diagnosen einer Amyloidose und einer Kardiomyopathie basierte. Obwohl die hergeleitete Inzidenz der ATTR-CM in Deutschland über die Jahre näherungsweise konstant blieb, ist für die Prävalenz von 2014 zu 2015 ein Anstieg zu beobachten (Tabelle 3-8). Dieser lässt sich durch die verwendete Methodik erklären, die erst in 2016 und 2017 eine Identifikation aller gemäß der Studiendefinition prävalenten ATTR-CM-Fälle erlaubt, da hierfür vor der Baseline-Periode zwei weitere Betrachtungsjahre benötigt werden. Die Prävalenz der Jahre 2014 und 2015 könnte aufgrund des auf insgesamt drei (2015) und zwei (2014) Jahre begrenzten vorherigen Beobachtungszeitraums unterschätzt sein. Hier kann eine der zur Inzidenz gehörigen Diagnosen, die der Amyloidose oder die der Kardiomyopathie, außerhalb des Beobachtungszeitraums erfolgt sein, sodass die nachfolgende Prävalenz innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht als solche erkannt wird. Beispielsweise könnte im Jahr 2014 ein Patient mit ATTR-CM als prävalent übersehen werden, wenn dieser im Baseline-Jahr 2012 gemäß der festgelegten Definition bei einem längeren Beobachtungszeitraum aufgrund einer Diagnose der Amyloidose oder der Kardiomyopathie inzident geworden wäre. Dieser

Inzidenzfall würde jedoch nicht erfasst werden können, da die erste Diagnose (entsprechend Kardiomyopathie oder Amyloidose) in den Jahren 2010 oder 2011 erfolgte und damit außerhalb des Beobachtungszeitraums von 2012-2017. Da die Inzidenz des Falles im Jahr 2012 gemäß der festgelegten Definition Voraussetzung für seine Prävalenz im Jahr 2014 ist, würde der Fall nicht als prävalent erfasst werden. Aufgrund der besonders kurzen Beobachtungszeit vor 2014 ist anzunehmen, dass die Prävalenz dieses Jahres sehr viel stärker unterschätzt ist als die von 2015.

In allen Studienjahren ergibt sich eine weitere mögliche Unterschätzung der Prävalenz durch die (nach erfolgter Erstdiagnose) laut Studie vorgeschriebene jährliche Wiederholung der Amyloidose- und Kardiomyopathie-Diagnose als Voraussetzung für die Prävalenz. So kann die Prävalenz aufgrund von Patienten unterschätzt sein, die wegen fehlender Therapiemöglichkeiten oder höheren Alters bzw. Multimorbidität nicht jedes Jahr ärztliche Behandlung aufsuchten und somit im Rahmen der Studie nicht als prävalent erfasst wurden. Des Weiteren kann es bei einer mittleren Überlebenszeit nach Diagnose von 2-5 Jahren (30-32, 38) Patienten geben, die zwar außerhalb des Beobachtungszeitraums diagnostiziert wurden, aber wegen der genannten Gründe ihren Arzt nicht erneut konsultierten. Zur Abschätzung der tatsächlichen Prävalenz wurde unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten bei der hergeleiteten Prävalenz der ATTR-CM eine Simulation durchgeführt, die im Folgenden beschrieben ist.

### **Simulation der Prävalenz mittels Multistate-Modell**

Um die Unsicherheit bei der hergeleiteten Prävalenz der ATTR-CM zu adressieren und die tatsächliche Zahl prävalenter Patienten besser abzuschätzen, wurde anhand eines Multistate-Modells die zeitliche Entwicklung der Patientenzahlen ausgehend von der Prävalenz aus der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ über dessen tatsächlichen Beobachtungszeitraum hinaus simuliert (61). Im Gegensatz zu dieser Studie, in der jedes Studienjahr bezüglich Inzidenz und Prävalenz neu betrachtet wurde (einschließlich einer Baseline-Periode von jeweils zwei vorangegangenen Jahren), wurden im Rahmen der Simulation die inzidenten Patienten für jede Jahreskohorte über die gesamte simulierte Zeit als prävalente Fälle nachverfolgt. Dadurch kann mit ausreichender Beobachtungszeit die wahre Prävalenz geschätzt werden, da alle inzidenten Patienten bis zum Tod verfolgt werden. Im Rahmen der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ blieb ein Teil dieser Patienten möglicherweise aus oben beschriebenen Gründen unerkannt.

Im hierbei eingesetzten Multistate-Modell wurden in der vorliegenden Simulation die beiden Zustände „krank“ und „tot“ festgelegt. Als Basis für die Simulation wurden Patientenzahlen der breiten Definition der ATTR-CM-Diagnose aus der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ herangezogen. Zur Erfassung der Prävalenz der Vorjahre wurde die über die Fallzahlen aus der Studie ermittelte Prävalenz in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung des Jahres 2014 (Tabelle 3-8) als Ausgangsprävalenz zum Zeitpunkt 0 der Simulationsstudie verwendet. Außerdem wurden die in der Studie für die deutsche, erwachsene Bevölkerung ermittelten Inzidenzen (Tabelle 3-7) herangezogen. Für die Simulationsjahre 2-4 wurden die Inzidenzen der Jahre 2015-2017 verwendet. Ab dem 5. simulierten Jahr wurde eine konstante jährliche Inzidenz von 351 Fällen angenommen, die sich als Mittelwert aus der hergeleiteten Inzidenz

der Jahre 2015-2017 ergibt. Auf Basis dieser Daten wurde anhand des Modells die Prävalenz über eine Zeit von insgesamt 50 Jahren simuliert bis zur Stabilisierung des Prävalenzwerts. Die Prävalenz der einzelnen Jahre ergab sich dabei zum einen aus der Inzidenz im jeweiligen Jahr, zum anderen aus den bereits prävalenten Patienten unter Berücksichtigung der Sterblichkeit aus den vorangegangenen Jahren. Hierzu wurde für jeden einzelnen Patienten die Überlebenszeit simuliert, indem für die Sterbewahrscheinlichkeit pro Jahr die Hazard Rate von 0,20 des Placebo-Arms aus der Zulassungsstudie ATTR-ACT herangezogen wurde (62, 63). Da die Übergangswahrscheinlichkeiten konstant und unabhängig von der Vergangenheit sind, erfüllt das Multistate-Modell die Annahme eines homogenen Markov-Prozesses (64). Eine Stabilisierung des Prävalenzwertes wurde nach ungefähr 27 Simulationsjahren erreicht (65). Vor diesem Hintergrund wird die im Modell ermittelte Prävalenz als beste Abschätzung der aktuellen Prävalenz gewertet und somit davon ausgegangen, dass im Jahr 2020 die Prävalenz der ATTR-CM (Wildtyp und hereditär) bei ca. **1.920 Patienten** liegt.

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Demographische Patientencharakteristika wurden in der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ für inzidente ATTR-CM-Patienten der Jahre 2015-2017 erhoben (58). Die Alters- und Geschlechterverteilung unter diesen Patienten ist für die breite Definition der ATTR-CM-Diagnose in Tabelle 3-9 beschrieben. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 72,0 Jahren, der Anteil an Frauen insgesamt bei 22,2 %.

Tabelle 3-9: Alters- und Geschlechterverteilung unter inzidenten Patienten in den Jahren 2015-2017 basierend auf der breiten Definition der ATTR-CM-Diagnose

	Inzidente Patienten <sup>a</sup>		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
Insgesamt	45	100	35	100	10	100
< 60 Jahre	7	15,6	5	14,3	< 5 <sup>b</sup>	-
60-75 Jahre	12	26,7	8	22,9	< 5 <sup>b</sup>	-
> 75 Jahre	26	57,8	22	62,9	< 5 <sup>b</sup>	-

a: Aus den Jahren 2015-2017 auf Basis der breiten Definition der ATTR-CM-Diagnose  
b: Aus Datenschutzgründen werden Fallzahlen zwischen 0 und 5 (1 bis 4) lediglich als < 5 angegeben.  
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie  
Quelle: (58)

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre werden sich aufgrund steigender Bekanntheit der Erkrankung, bedingt durch Tafamidis als erste effektive zugelassene Therapieoption, und einer verbesserten Diagnostik vermutlich erhöhen.

Allerdings lässt sich nicht beurteilen, in welchem Umfang die Anzahl der erkannten Fälle durch die erhöhte Wahrnehmung der behandelnden Ärzte beeinflusst wird. Die Markteinführung von Tafamidis zur Behandlung der ATTR-CM ist ein Faktor, der einen möglichen Einfluss auf die Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland in den nächsten fünf Jahren haben wird. Während die jährliche Inzidenzrate im Rahmen der vernachlässigbaren Bevölkerungsentwicklung weitestgehend konstant bleiben dürfte, wird die Prävalenz in den kommenden Jahren durch die erhöhte Lebenserwartung von Patienten mit ATTR-CM unter Behandlung mit Tafamidis vermutlich zunehmen. Um diese Entwicklung adäquat abzubilden, wird das Multistate-Modell erneut herangezogen (61). Zur Prognose der Prävalenz ab der Markteinführung von Tafamidis im Jahr 2020 wird eine reduzierte Sterblichkeit in Form einer jährlichen Hazard Rate von 0,13 angenommen, wie sie aus dem Tafamidis-Arm der ATTR-ACT-Studie hervorgeht (62, 63), und die Prävalenz der ATTR-CM in Höhe von ca. 1.920 Patienten im Jahr 2020 berücksichtigt (siehe Tabelle 3-10). Die Spanne der Unsicherheit wurde über ein Bootstrapping-Verfahren mit 500 Iterationen ermittelt (66).

Tabelle 3-10: 5-Jahresprognose für die Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen (GKV-versicherten) Bevölkerung

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Bevölkerung<sup>a</sup></b>	1.920 [1.864- 1.976]	2.031 [2.002- 2.060]	2.128 [2.090- 2.166]	2.214 [2.170- 2.258]	2.288 [2.239- 2.338]	2.354 [2.302- 2.405]
<b>GKV-Versicherte<sup>b</sup></b>	1.683 [1.634- 1.732]	1.781 [1.755- 1.806]	1.866 [1.832- 1.899]	1.941 [1.902- 1.980]	2.006 [1.963- 2.050]	2.064 [2.018- 2.108]

a: Gesamte Bevölkerung  $\geq$  18 Jahre in Deutschland (59). Darstellung des KI in Klammern (Schätzer [KI]).  
b: Entsprechend des Anteils der GKV-Versicherten  $\geq$  18 Jahre im Jahr 2018 (60). Rechnung erfolgte auf Basis des nichtgerundeten Anteils der GKV-Versicherten. Darstellung des KI in Klammern (Schätzer [KI]).  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Tafamidis	1.920 [1.864-1.976]	1.683 [1.634-1.732]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 wurden die Inzidenz und Prävalenz der ATTR-CM mittels der epidemiologischen Studie „ATTR-CM in Deutschland“ auf Basis von Krankenkassendaten aus der InGef-Forschungsdatenbank hergeleitet (57, 58). Die dabei für das Jahr 2020 ermittelte Prävalenz entspricht der Zielpopulation von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie. Daraus hervorgehend liegt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bei 1.864-1.976. Die Spanne der Unsicherheit wurde über ein Bootstrapping-Verfahren mit 500 Iterationen ermittelt (66).

Um die für die GKV relevante Zielpopulation zu bestimmen, wurde von den etwa 1.864-1.976 Patienten der Zielpopulation von Tafamidis noch der Anteil der Patienten bestimmt, die im Rahmen der GKV versichert sind. Das Bundesministerium für Gesundheit gibt in der aktuellen Veröffentlichung von „Kennzahlen und Faustformeln zur GKV“ eine vorläufige Zahl von 72.781.000 Versicherten im Jahr 2018 (Stand: Juli 2019) an (60). Angerechnet auf eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.019.213 im Jahr 2018 resultiert daraus ein Anteil von 87,7 % an GKV-Versicherten (59). Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch in der Zielpopulation angenommen.

Somit ergeben sich für das Jahr 2020 insgesamt 1.634-1.732 GKV-Patienten in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation im Anwendungsgebiet.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit*

*unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	beträchtlich	1.683 [1.634-1.732]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis für Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie wurde in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt. Die Anzahl der Patienten, für die der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht, entspricht der Zielpopulation und wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Darstellung der Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden Empfehlungen, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Entstehung, Verlauf, Diagnostik und Therapie der ATTR-CM bzw. der TTR-Amyloidose aus orientierenden nichtsystematischen Suchen zu einzelnen Fragestellungen herangezogen.

Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gibt es für Deutschland keine öffentlich verfügbaren Daten. Deshalb wurden Inzidenz und Prävalenz für das vorliegende Modul 3A mittels der epidemiologischen Studie „ATTR-CM in Deutschland“ auf Basis von Krankenkassendaten aus der InGef-Forschungsdatenbank hergeleitet (Abschnitt 3.2.3).

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(11):991-1004.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
3. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society. 2017;106(11):913-22.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 3. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-006. 2019.
5. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. Circ Res. 2016;119(7):711-21.
6. Röcken C, Eriksson M. [Amyloid and amyloidoses]. Pathologe. 2009;30(3):182-92. Amyloid und Amyloidosen.
7. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(1):10-21.
8. Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(26):15051-6.
9. Chakrabarty A. Progress in transthyretin fibrillogenesis research strengthens the amyloid hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(26):14757-9.

10. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-Related Oxidative Modifications of Transthyretin Modulate Its Amyloidogenicity. *Biochemistry*. 2013;52(11):1913-26.
11. Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, Kelly JW, Buxbaum JN. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2817-22.
12. Bourgault S, Choi S, Buxbaum JN, Kelly JW, Price JL, Reixach N. Mechanisms of transthyretin cardiomyocyte toxicity inhibition by resveratrol analogs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;410(4):707-13.
13. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-34.
14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
15. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Akt Neurol*. 2018;45(08):605-16.
16. Grogan M, Dispenzieri A, Carlsson M, Stewart M, Schumacher J. A Survival Analysis of Subjects with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy From the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(8):S41.
17. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
18. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):94-102.
19. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018;7(2):349-64.
20. Grogan M, Dispenzieri A, Carlsson M, Schumacher J, Stewart M. Description of the Health-Related Quality of Life of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Subjects From the Transthyretinamyloidosis Outcomes Survey. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(8):S102.
21. Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, Ikeda S, Kozuka A, Ebisawa S, et al. Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidoses. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):402-10.
22. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
23. Pagourelas ED, Duchenne J, Mirea O, Vovas G, Van Cleemput J, Delforge M, et al. The Relation of Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Amyloidosis: Implications for Differential Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):1358-9.
24. Baroni M, Nava S, Quattrocchi G, Milazzo A, Giannattasio C, Roghi A, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in suspected cardiac amyloidosis: late gadolinium enhancement pattern as mortality predictor. *Neth Heart J*. 2018;26(1):34-40.

25. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
26. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010;21(1):13-21.
27. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-55.
28. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94(8):488-509.
29. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164(2):222-8 e1.
30. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098.
31. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
32. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282-90.
33. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with <sup>99m</sup>Tc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):531-2.
34. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernandez-Vicente A, Reyes-Marle R, Castellon Sanchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol*. 2018;270:192-6.
35. Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, et al. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. *Dtsch med Wochenschr*. 2006;131(S 2):S45-S66.
36. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med*. 2015;372(1):21-9.
37. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1895-904.
38. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014-20.
39. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, et al. Pressure-Volume Relationships in Patients With Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis

- Secondary to V122I Mutations and Wild-Type Transthyretin. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):121-8.
40. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-22.
  41. Castano A, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling wild-type transthyretin cardiac amyloidosis as a significant and potentially modifiable cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2595-7.
  42. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602.
  43. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail*. 2013;15(6):604-13.
  44. Liu PP, Smyth D. Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Missed Cause of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Evolving Treatment Implications. *Circulation*. 2016;133(3):245-7.
  45. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Juli 2019.
  46. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
  47. Nuvolone M, Merlini G. Emerging therapeutic targets currently under investigation for the treatment of systemic amyloidosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(12):1095-110.
  48. Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Dtsch Arztebl International*. 2019;116(4):A 175.
  49. 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.
  50. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408.
  51. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86.
  52. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.01.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 198 vom 25.07.2019, S. 241–344) vom 20. Juni 2019.
  53. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. EMA/OD/0000003853. 2019.
  54. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan

- designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. EMA/OD/00000024082. 2019.
55. 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.
  56. Pfizer Deutschland GmbH. Study Protocol: Epidemiology and care of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CM) in Germany. Protocol Number: B3461076. Amendment-1, 08 April 2019.
  57. Pfizer Deutschland GmbH. Study Report: Epidemiology and care of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CM) in Germany. Protocol Number: B3461076. Version 2.0, 02 December 2019.
  58. Pfizer Deutschland GmbH. Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM in Deutschland für Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 auf Grundlage der Studie: Epidemiology and care of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CM) in Germany. Protocol Number: B3461076. 2019.
  59. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2019. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1579863478472&code=12411>. [Zugriff am: 04.09.2019]
  60. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung- Kennzahlen und Faustformeln 2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf). [Zugriff am: 24.07.2019]
  61. Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, Zahnd C, Kalesan B, Egger M, et al. gems: An R Package for Simulating from Disease Progression Models. 2015. 2015;64(10):22.
  62. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report B3461028 (ATTR-ACT): A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM). 2018.
  63. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-16.
  64. Jackson C. Multi-State Models for Panel Data: The msm Package for R. 2011. 2011;38(8):28.
  65. Pfizer Deutschland GmbH. Grafik zur Simulation der Prävalenz der ATTR-CM auf Grundlage der Studie: Epidemiology and care of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CM) in Germany. (Protocol Number: B3461076). 2019.
  66. Wood M. Statistical inference using bootstrap confidence intervals. Significance. 2004;1:180-2.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	kontinuierlich, 1-mal täglich 1 Weichkapsel oral	365	1
zVT <sup>a</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

*Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*

a: Vyndaqel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation von Tafamidis ist eine Dauerbehandlung (365 Tage/ Jahr) in Form einer einmal täglichen oralen Einnahme vorgesehen (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin- Amyloidose mit Kardiomyopathie	kontinuierlich	365
zVT <sup>a</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Vyndaquel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	365	61 mg <sup>a</sup> (1-mal täglich)	365 Behandlungstage x 1 Einzeldosis à 61 mg = 22.265 mg (DDD: 61 mg)
zVT <sup>b</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Die Angaben beziehen sich auf Tafamidis als freie Säure.  
b: Vyndaqel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.  
DDD: Defined Daily Dose; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Als Grundlage für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient dient die offizielle Angabe zur empfohlenen Dosierung in der aktuell gültigen Fachinformation von Tafamidis (1).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den*

*Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tafamidis	27.006,16/Packung (30 Weichkapseln à 61 mg <sup>a</sup> )	27.004,39 (1,77 € <sup>b</sup> )
zVT <sup>c</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Die Angaben beziehen sich auf Tafamidis als freie Säure  
b: Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V (Apothekenabschlag)  
c: Vyndaqel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie  
Quelle: Angaben der PFIZER PHARMA GmbH (Vyndaqel).

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Den Kostenberechnungen für Tafamidis wurde der Apothekenabgabepreis und der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 SGB V zugrunde gelegt. Der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130a SGB V in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ist durch die Vereinbarung zum Erstattungsbetrag nach § 130b Absatz 1 Satz 1 SGB V mit dem GKV-Spitzenverband bereits abgelöst.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V → Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	keine	keine	keine
zVT <sup>a</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Vyndaquel® mit dem Wirkstoff 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als Grundlage für die Angabe der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen dient die aktuell gültige Fachinformation von Tafamidis (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
keine	keine
keine	keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	keine	keine	keine
zVT <sup>a</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Vyndaquel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	328.553,41	536.856.271,94- 569.054.506,12
zVT <sup>b</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Vyndaqel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

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

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Versorgungsanteil

Tafamidis ist das erste Arzneimittel, das zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie zugelassen ist. Für Patienten mit dieser Erkrankung steht somit seit 2020 erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, bietet Tafamidis diesen Patienten eine effektive Therapieoption zur Reduktion der Mortalität und der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen, zur Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht ein großer Bedarf zur Behandlung und angesichts der ungünstigen Prognose der Erkrankung ohne Behandlung kann eine hohe Akzeptanz von Tafamidis bei den Patienten vorausgesetzt werden. Allerdings sind die Patienten höheren Alters oft von verschiedenen Erkrankungen betroffen und nehmen daher tendenziell bereits mehrere Arzneimittel ein. Dies könnte die Adhärenz möglicherweise auch für die

Einnahme von Tafamidis einschränken. Gleichzeitig ist die Diagnosestellung bei der ATTR-CM herausfordernd, da z. B. teilweise die Diagnosen für die Kardiomyopathie und die TTR-Amyloidose getrennt voneinander gestellt werden und die Erkrankung der ATTR-CM als Ganzes nicht erkannt wird. Zudem wird Tafamidis vermutlich nicht in allen diagnostizierten Fällen verschrieben, da es sich um ältere, womöglich multimorbide Patienten handelt. Daher werden vermutlich viele der Patienten mit ATTR-CM in Zukunft mit Tafamidis behandelt, aber voraussichtlich nicht alle als prävalent identifizierten Patienten der Studie „ATTR-CM in Deutschland“ (siehe Abschnitt 3.3.6). Zudem ist es möglich, dass sich die Patientenzahl mit steigender Bekanntheit der Erkrankung und verbesserter Diagnostik erhöht.

### **Kontraindikationen**

Für Tafamidis wurde in klinischen Studien eine gute Verträglichkeit gezeigt; einzige Kontraindikationen waren Überempfindlichkeiten gegen Inhaltsstoffe des Präparats (1). Aus diesem Grund wird nicht von einer signifikanten Verminderung der Versorgungsanteile wegen Kontraindikationen ausgegangen.

### **Therapieabbrüche**

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen dem Tafamidis-Arm und dem Placebo-Arm (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.3). Aus diesem Grund wird nicht von einer signifikanten Verminderung der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche ausgegangen.

### **Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile**

Es wird davon ausgegangen, dass Tafamidis aufgrund des Erkrankungsbilds und der Darreichungsform fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten aufgrund der multimorbiden Patienten, der fraglichen Adhärenz und der komplizierten Diagnostik für die ATTR-CM überschätzt sind.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei*

*der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zum Behandlungsmodus für die Berechnung des Verbrauchs wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf Angaben der PFIZER PHARMA GmbH zum Apothekenabgabepreis unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Februar 2020.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf deutschen Fachinformation von Tafamidis (Vyndaqel® 61 mg) (1).

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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.

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Kapsel Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) einmal täglich per os (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) entspricht 80 mg Tafamidis-Meglumin. Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind auf Basis der mg-Angabe nicht gegeneinander austauschbar (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für Patienten mit NYHA-Klasse IV liegen begrenzte klinische Daten vor.

Wenn es nach der Einnahme zu Erbrechen kommt und die intakte Vyndaqel-Kapsel gefunden wird, sollte, sofern möglich, eine zusätzliche Dosis Vyndaqel eingenommen werden. Wenn keine Kapsel gefunden wird, ist keine zusätzliche Dosis notwendig, und die Einnahme von Vyndaqel kann am Folgetag wie gewohnt fortgesetzt werden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) vor. Tafamidis wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht, so dass bei diesen Patienten Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Tafamidis bei Kindern und Jugendlichen.

### ***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen.

Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden. Vyndaqel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### ***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

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.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden bewirkten 20 mg Tafamidis-Meglumin keine Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4.

Tafamidis hemmt *in vitro* den Efflux-Transporter BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, engl. „Breast-Cancer-Resistant-Protein“) mit einer  $IC_{50} = 1,16 \mu\text{m}$  und könnte in klinischen relevanten Konzentrationen nach einer Dosis von 61 mg Tafamidis/Tag zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieses Transporters (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Imatinib) führen. In ähnlicher Weise hemmt Tafamidis die Aufnahmetransporter OAT1 und OAT3 (organische Anionen-Transporter) mit einer  $IC_{50} = 2,9 \mu\text{m}$  bzw.  $IC_{50} = 2,36 \mu\text{m}$  und könnte in klinisch relevanten Konzentrationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieser Transporter (z. B. nicht-steroidale Entzündungshemmer, Bumetanid, Furosemid, Lamivudin, Methotrexat, Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Zidovudin, Zalcitabin) führen. Basierend auf *In-vitro*-Daten wurde ermittelt, dass die prognostizierten maximalen Veränderungen der AUC von Substraten der OAT1 und OAT3 bei der Dosis von 61 mg Tafamidis unter 1,25 liegen. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass eine Hemmung von OAT1- oder OAT3-Transportern durch Tafamidis zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen führt.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt, die die Wirkung anderer Arzneimittel auf Tafamidis untersuchten.

### ***Anomalien in Labortests***

Tafamidis kann die Serumkonzentrationen des Gesamt-Thyroxins verringern, ohne gleichzeitige Veränderung des freien Thyroxins (T4) oder des Thyreotropins (Thyroid Stimulating Hormone, TSH). Diese Beobachtung hinsichtlich der Gesamt-Thyroxin-Werte ist wahrscheinlich das Ergebnis einer reduzierten Bindung von Thyroxin an oder dessen Verdrängung von TTR aufgrund der hohen Bindungsaffinität von Tafamidis an den TTR-Thyroxin-Rezeptor. Es wurden keine entsprechenden klinischen Befunde beobachtet, die mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Einklang stehen.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen wegen der langen Halbwertszeit während der Behandlung mit Tafamidis und nach Behandlungsende noch für 1 Monat kontrazeptive Maßnahmen durchführen.

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tafamidis bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### ***Stillzeit***

Die zur Verfügung stehenden Daten bei Tieren zeigten, dass Tafamidis in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tafamidis soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### ***Fertilität***

In nicht klinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Auf der Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils von Tafamidis wird kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen angenommen.

## **Nebenwirkungen**

### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition von 176 Patienten mit ATTR-CM gegenüber 80 mg (Gabe als 4 x 20 mg) Tafamidis-Meglumin wider, das in einer 30-monatigen placebokontrollierten Studie täglich verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, war im Allgemeinen ähnlich und mit Placebo vergleichbar.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten, die mit 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, berichtet: Flatulenz (8 Patienten [4,5 %] gegenüber 3 Patienten [1,7 %]) und Anstieg im Leberfunktionstest (6 Patienten [3,4 %] gegenüber 2 Patienten [1,1 %]). Ein kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt.

Es sind keine Sicherheitsdaten für 61 mg Tafamidis verfügbar, da diese Formulierung nicht in der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-3-Studie untersucht wurde.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### *Deutschland*

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

#### *Österreich*

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **Überdosierung**

#### ***Symptome***

Es liegen nur minimale klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Während klinischer Prüfungen nahmen zwei Patienten mit der Diagnose ATTR-CM versehentlich eine Einzeldosis von 160 mg Tafamidis-Meglumin ein, ohne dass in diesem Zusammenhang unerwünschte Ereignisse auftraten. Die höchste an gesunde Probanden in einer klinischen Prüfung verabreichte Dosis betrug 480 mg Tafamidis-Meglumin als Einzeldosis. Bei dieser Dosis gab es ein gemeldetes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, und zwar ein leichtes Hordeolum.

#### ***Behandlung***

Im Fall einer Überdosierung sind je nach Bedarf unterstützende Standardmaßnahmen anzuwenden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen wurden Anhang II Punkt B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Tafamidis entnommen (2):

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels finden sich nicht in Annex IV (Zulassung unter besonderen Bedingungen). Folgende Angaben wurden Anhang II Punkt D der Produktinformation von Tafamidis entnommen (2). Ein Annex IV mit entsprechenden Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurde nicht erstellt.

### Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Vyndaqel (Tafamidis) in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Leitfadens für Medizinisches Fachpersonal, einschließlich der Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie andere Aspekte des Programms, mit den national zuständigen Behörden abstimmen.

Der Leitfaden für Medizinisches Fachpersonal zielt darauf ab, das Bewusstsein der verordnenden Ärzte für folgende Themen zu schärfen:

- Die Notwendigkeit, Patienten über geeignete Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Tafamidis aufzuklären, insbesondere die Vermeidung einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden.
- Aufforderung von Patientinnen, ihren Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie während (oder innerhalb eines Monats vor) der Schwangerschaft Tafamidis ausgesetzt sind, damit die Ärzte dies melden und beurteilen können.
- Teilnahme am „Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes“ (TESPO)-Programm im Falle einer Exposition gegenüber Tafamidis während der Schwangerschaft, um zusätzliche Daten zum Schwangerschaftsverlauf, zur Geburt, zur Gesundheit von Neugeborenen/ Säuglingen und zum 12-monatigen Follow-up mit erreichten Meilensteinen zu sammeln ; Details, wie Schwangerschaften bei Frauen, die mit Vyndaqel (Tafamidis) behandelt werden, berichtet werden sollen, werden zur Verfügung gestellt.
- Aufforderung an die Patienten, ihren Arzt bei jeder Nebenwirkung während der Einnahme von Tafamidis zu kontaktieren sowie Informieren der Ärzte und Apotheker über die Notwendigkeit der Meldung von vermuteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Vyndaqel (Tafamidis).
- Die klinischen Kriterien für die ATTR-CM-Diagnose vor der Verordnung von Tafamidis, um die Anwendung bei nicht qualifizierten Patienten zu vermeiden.
- Ermutigung der Patienten zur Teilnahme an der „Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey“ (THAOS)-Studie. Informationen, wie die Patienten über teilnehmende Prüfzentren (Liste der teilnehmenden Prüfzentren in der EU wird zur Verfügung gestellt) in dieses internationale Krankheits-Register aufgenommen werden können, werden zur Verfügung gestellt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tafamidis vermarktet wird, alle Ärzte, die Tafamidis verordnen, Zugang zu dem nachfolgenden Schulungsmaterial haben bzw. Ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

Der Leitfaden für Medizinisches Fachpersonal zusammen mit der Liste der an der „Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey“ (THAOS)-Studie teilnehmenden Prüfzentren in der EU.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Abschnitt 2.7 zum RMP des EPAR sind die folgenden, in Tabelle 3-21 geschilderten Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben (3).

Tabelle 3-21: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
Keine	Nicht zutreffend
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Hepatotoxizität	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
Veränderung der Schilddrüsenfunktion, insbesondere bei schwangeren Frauen	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Siehe Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Stillzeit	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> HCP-Leitfaden
Fehlende Informationen	
Patienten mit NYHA-Klasse IV (ATTR-CM-Indikation)	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> HCP-Leitfaden
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Siehe Fachinformation Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit anderen ATTR-PN-Mutationen als Val30Met	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Vyndaqel 20 mg Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; HCP: Healthcare Professional; NYHA: New-York-Heart-Association	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation und Produktinformation (EPAR – Product Information) von Tafamidis sowie dem EPAR entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Februar 2020.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Produktinformation Vyndaqel® (Tafamidis). Stand: Februar 2020.
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Vyndaqel. 2019.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Knochenszintigraphie	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: Knochenszintigraphie und Blut-/ Urin-Untersuchung und/ oder histologische Untersuchung einer Biopsie und Genotypisierung des Transthyretin (TTR), um es als Wildtyp oder hereditär zu charakterisieren. (Seite 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	Ja, in Kombination mit Nr. 2, wenn nicht Nr. 4
2	Blut- oder Urinuntersuchung		Ja, in Kombination mit Nr. 1, wenn nicht Nr. 4
3	Biopsie		Ja, wenn nicht Nr. 1 und 2
4	Genotypisierung des Transthyretin		nein
AL: Leichtketten-Amyloidose; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; TTR: Transthyretin			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben in Tabelle 3-22 wurden der aktuell gültigen Fachinformation (Stand: Februar 2020) von Tafamidis entnommen (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.*

Die Knochenszintigraphie unter Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Phosphonaten zum Nachweis von Veränderungen im Knochenstoffwechsel z. B. aufgrund von Metastasen oder Infektionen ist im EBM-Katalog mit den Ziffern 17311 und 40502 abgebildet. Das  $^{99m}\text{Tc}$ -Phosphonat-Radiopharmakon  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD weist darüber hinaus eine hohe Sensitivität und Spezifität in der

Detektion der kardialen TTR-Amyloidose auf. Im Falle einer kardialen TTR-Amyloidose reichert sich  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD präferentiell im Herzen an (2, 3).

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Online-Version des EBM in der Fassung vom Januar 2020 (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der Knochenszintigraphie mit dem Zweck des Nachweises der ATTR-CM unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die mit den EBM-Ziffern 17311 und 40502 abgebildet sind.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel<sup>®</sup> 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Februar 2020.
2. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-84.
3. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of ( $^{99m}\text{Tc}$ )-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):659-70.