

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tafamidis (Vyndaqel®)

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

Modul 3 A

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

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

Stand: 19.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	26
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	36
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	39
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	40
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	42
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	43
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	44
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	44
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	48
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	49
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	51
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	52
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	53
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	53
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	54

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 55

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vergleich der gebräuchlichsten Stadieneinteilungen der ATTR-PN.....	16
Tabelle 3-2: 5-Jahresprognose für die Prävalenz der ATTR-PN in der deutschen GKV- versicherten Bevölkerung.....	23
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-4: Herleitung der Zielpopulation.....	25
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	25
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	38
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	39
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	40
Tabelle 3-14: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko- Management-Plans	51
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	54

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTReuNET	Europäisches Transthyretin-Amyloidose Netzwerk
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast-Cancer-Resistant-Protein)
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Healthcare Professional
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10 th Revision, German Modification)
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
LTx	Lebertransplantation
mBMI	Modifizierter Body Mass Index
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MwSt.	Mehrwertsteuer
NIS	Neuropathy Impairment Score
NYHA	New-York-Heart-Association
OAT	Organische Anionen-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PND	Polyneuropathy Disability
QoL-DN	Quality of Life – Diabetic Neuropathy
RMP	Risikomanagement-Plan
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
TESPO	Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)
TTR	Transthyretin
VerfO	Verfahrensordnung
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Tafamidis¹ ist zugelassen für die „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1).“ Für dieses Anwendungsgebiet legte der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:

- Patisiran

Gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates der Europäischen Union (EU) vom 16.12.1999 (2) ist Tafamidis als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (3, 4). Als solches war Tafamidis bereits Gegenstand einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V. Dabei erkannte der G-BA Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Zusatznutzen zu (5).

Wenn der Umsatz eines zu bewertenden Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Der G-BA hat die PFIZER PHARMA GmbH mit dem Schreiben vom 25.08.2020 dazu aufgefordert, für beide zugelassenen Indikationen von Tafamidis entsprechende Nachweise zu erbringen, da der Schwellenwert von 50 Millionen Euro überschritten wurde.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 30. Juli 2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-B-131) (6). Gegenstand dieses Beratungsgesprächs war die Festlegung einer zVT im Anwendungsgebiet. Dieser Festlegung wird gefolgt.

¹ Zur Erhöhung der Lesbarkeit wird der Begriff „Tafamidis“ im vorliegenden Dossier für die beiden zugelassenen Formen des Wirkstoffs verwendet: Tafamidis-Meglumin (das Meglumin-Salz von Tafamidis) in der Dosierung 20 mg sowie Tafamidis als freie Säure in der Dosierung 61 mg.

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 4. 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 wurden die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA mit der Vorgangsnummer 2020-B-131 herangezogen. Als weitere Quellen dienten der G-BA-Beschluss zur ersten Bewertung in der vorliegenden Indikation sowie zur Beschreibung des Orphan Status der Orphan Maintenance Assessment Report der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA), der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission zur Änderung der Zulassung und die Gesetzestexte der EG.

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[®] 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Oktober 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. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1574074611291&uri=CELEX:02000R0141-20190726>. [Zugriff am: 22.10.2020]
3. 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.
4. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report - Vyndaqel (tafamidis). 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine. 07. Juni 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-131. Tafamidis zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1. Stand: 10. September 2020.

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 Polyneuropathie (ATTR-PN) ist eine seltene Erkrankung des peripheren Nervensystems verursacht durch Amyloid-Ablagerungen an den Nerven und führt infolge einer progredienten Neurodegeneration zu irreversiblen motorischen, sensorischen und autonomen Funktionsstörungen (1-3). Unbehandelt sterben Patienten mit ATTR-PN in der Regel 4-17 Jahre nach Auftreten erster Symptome an der Erkrankung (4).

Ätiologie der ATTR-PN

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 (5). 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, häufige betroffene Organe sind die Nieren, die Leber, das Herz, aber auch periphere motorische, sensorische und/oder autonome Nerven (6, 7). Ein Amyloidbefall des peripheren Nervensystems und die damit einhergehende Polyneuropathie können auf bestimmte fehlgefaltete Vorgängerproteine wie Apoprotein A1, Gelsolin oder TTR zurückzuführen sein (6). 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. Die Verringerung der Stabilität der TTR-Tetramere, die ihrer Dissoziation zu potenziell amyloidogenen Monomeren zugrunde liegt, kann sowohl altersbedingt bei Wildtyp-TTR auftreten (Wildtyp-TTR-Amyloidose) als auch durch diverse Mutationen des *TTR*-Gens begünstigt werden (hereditäre TTR-Amyloidose) (siehe Modul 2) (1, 8).

Unter den hereditären Amyloidosen mit Polyneuropathie ist die ATTR-PN die am weitesten verbreitete (6). Im Falle der ATTR-PN sind die überwiegende Zahl der pathogenen Mutationen Einzelnukleotid-Substitutionen in den kodierenden Abschnitten des *TTR*-Gens auf Chromosom 18, welche zum Austausch einzelner Aminosäuren führen (6). 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, 9). Neben der Ablagerung von Amyloidfibrillen im Gewebe wurden auch Intermediate der Amyloidgenese, speziell dissoziierte TTR-Monomere und kleine Oligomere, durch direkte Zytotoxizität als pathogen identifiziert (10). Neben genetischen Faktoren können auch weitere Faktoren, wie z. B. das lokale physikochemische Milieu, die Amyloidgenese beeinflussen (11, 12).

Der Erbgang pathogener *TTR*-Mutationen verläuft autosomal dominant: Die Anwesenheit eines mutierten Allels reicht für das Auftreten der Krankheit aus und die Wahrscheinlichkeit, dass Betroffene das mutierte Allel und damit die Krankheit an ihre Kinder vererben, liegt bei 50 % (6, 13). Die Penetranz ist jedoch sehr variabel und kann etwa für die Val30Met-Mutation in Abhängigkeit von der geografischen Region zwischen 5 % und 80 % liegen (6).

Pharmakologische Ansätze zur Therapie der TTR-Amyloidose setzen 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 (14).

Primäre 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 Nervensystem (ATTR-PN) oder einer Kardiomyopathie durch Infiltration des Herzens (TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie [TTR Amyloidosis with Cardiomyopathy, ATTR-CM]) (1). Dabei hängt das Muster der Organmanifestationen stark von der vorliegenden pathogenen *TTR*-Mutation ab. So wird die in Deutschland am häufigsten auftretende Mutation Val30Met (seit kurzem nach Ergänzung von 20 Aminosäuren zur traditionellen Bezeichnung auch als Val50Met oder als p.Val50Met bezeichnet (3, 7)) primär mit der Entwicklung von Polyneuropathien assoziiert, während sich etwa die Mutation Val20Ile (bzw. Val40Ile oder p.Val40Ile) klinisch vorrangig in einer Kardiomyopathie äußert (3).

Klinische Präsentation und Diagnose der ATTR-PN

Symptomspektrum

Bei einer ATTR-PN führt die fortschreitende Neurodegeneration zu einem breiten Symptomspektrum. Die klinische Präsentation wird dabei stark von der vorliegenden pathogenen *TTR*-Mutation beeinflusst, was zu einer Heterogenität der Ausprägung motorischer, sensorischer und autonomer Symptome führt. So können besonders Erstsymptome in Abhängigkeit von der Mutation variieren: Während z. B. Patienten mit Gly47Ala (bzw. Gly67Ala oder p.Gly67Ala)-Mutation häufig eine frühe autonome Beteiligung mit Symptomen

wie erektiler Dysfunktion und Gewichtsverlust zeigen, äußert sich bei Patienten mit Ile107Val (bzw. Ile127Val oder p.Ile127Val)-Mutation die Polyneuropathie häufig erstmalig in motorischen Einschränkungen und einem Karpaltunnelsyndrom. Auch unter Patienten mit der gleichen Val30Met-Mutation kann es zu großen Unterschieden kommen, wobei zwischen Patienten mit einer frühen Manifestation („early onset“) und einer späten Manifestation („late onset“) unterschieden wird. Während sich erstere häufig mit Blasen-, Erektions- und sensorischen Störungen als Erstsymptome präsentiert, sind im Falle letzterer motorische Störungen und Schmerzen anfänglich ausgeprägter (3).

Die motorische und sensorische Dysfunktion, unter der Patienten mit ATTR-PN im Allgemeinen leiden, tritt symmetrisch und längenabhängig auf und zeigt sich anfänglich als Taubheit und Schmerzen in den Füßen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer fortschreitenden Muskelschwäche und einem zunehmenden Funktionsverlust in den Beinen sowie einer Ausbreitung der sensorischen Einschränkungen bis in die oberen Extremitäten (1, 2, 15). Gang- und Standstörungen schreiten dabei schnell voran und machen bereits innerhalb weniger Jahre eine Gehhilfe erforderlich (3). In der Folge sind Patienten in ihrem alltäglichen Leben zunehmend eingeschränkt und auf Hilfe angewiesen und im späten Stadium der Erkrankung durch den fortgeschrittenen Funktionsverlust an einen Rollstuhl gebunden oder bettlägerig. Weiterhin führt der Verlust von Schmerzempfinden zu schmerzfreien Traumata, Fußgeschwüren und Charcot-Fuß durch unbemerkte Knochenbrüche (1). Als autonome Funktionsstörungen treten orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden und urogenitale Dysfunktion auf (3, 16). Mit fortschreitender axonaler Degeneration verstärken sich die Symptome, Gewichtsverlust, Kachexie und eine erhöhte Infektionsneigung prägen zusätzlich das klinische Bild und führen in vielen Fällen zum Tod (2).

Neben dem peripheren Nervensystem können im Verlauf der ATTR-PN auch andere Organe, zum Beispiel Augen, Nieren und selten die Leptomeninx, von Amyloidablagerungen betroffen sein. Eine Beteiligung dieser Organe kann sich bei Patienten mit ATTR-PN in entsprechenden schwerwiegenden Symptomen wie Glaskörpertrübung oder einem Glaukom in den Augen oder einer Nierenfunktionsstörung äußern. Eine Beteiligung der Leptomeninx kann intrazerebrale Blutungen und Symptome einer Dysfunktion des zentralen Nervensystems wie Demenz oder Ataxie auslösen (2). In Deutschland treten eine Beteiligung von Augen und Nieren jedoch nur selten auf, eine Beteiligung des zentralen Nervensystems ist nur in Ausnahmefällen zu beobachten (3).

Insgesamt stellt die ATTR-PN eine große Belastung für die Patienten dar, die durch ihre schwere Symptomlast auch in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität erheblich eingeschränkt sind (17, 18). Eine Erhebung entsprechender Daten zur Lebensqualität anhand des Short Form 36 (SF-36)-Fragebogens in der Studie NEURO-TTR mit ATTR-PN-Patienten im Stadium 1 und 2 zeigte, dass die Patienten besonders unter den Einschränkungen ihrer physischen Funktionalität leiden. Diese wirkt sich negativ auf ihre Fähigkeit aus, Gegenstände zu heben bzw. zu tragen, Treppen zu steigen oder zu gehen und schränkt die Patienten somit in ihrer Bewältigung des Alltags ein. Laut dieser Bewertung der physischen Funktionalität ist die Belastung der Patienten mit ATTR-PN vergleichbar mit bzw. zum Teil noch ausgeprägter als

bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Multipler Sklerose (18). Bei Patienten mit Val30Met-Mutation im Stadium 1-3 konnte weiterhin anhand des Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität der Patienten besonders in den frühen Jahren der Erkrankung rapide verschlechtert (19). Überdies sind auch nichtprofessionelle Betreuer der Patienten stark in ihrer psychischen Gesundheit beeinträchtigt (17).

Diagnose einer ATTR-PN

Für Patienten mit ATTR-PN ist eine frühe Erkennung ihrer Erkrankung von großer Bedeutung, da eine möglichst frühzeitige Behandlung mit einer kausal wirksamen Therapie die beste Aussicht hat, die fortschreitende Degeneration der Nerven einzuschränken (9, 20, 21). Die Diagnose einer ATTR-PN gestaltet sich jedoch schwierig, da der Beginn und die Art der Symptome durch die Vielzahl der zugrundeliegenden Mutationen sehr variabel sind und die Abgrenzung gegenüber anderen, deutlich häufigeren Polyneuropathien schwierig ist. Dadurch kommt es bei vielen Patienten zu mehreren Fehldiagnosen, bevor die korrekte Diagnose gestellt wird (zu möglichen Fehldiagnosen gehören etwa die inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie oder die diabetische Polyneuropathie) (2, 3). So vergehen in Deutschland etwa 3-5 Jahre von den ersten Symptomen bis zur Diagnose einer ATTR-PN (3). Typische Hinweise auf eine ATTR-PN sind vor allem idiopathische, rasch fortschreitende Polyneuropathie-Symptome, die oft mit Taubheitsgefühl und Verlust des Temperaturempfindens beginnen und innerhalb weniger Jahre zu Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit führen (3). Weitere Hinweise, die den Verdacht auf eine ATTR-PN unterstreichen können, sind etwa autonome Dysfunktionen (z. B. gastrointestinale Störungen, erektile Dysfunktion), unerklärbarer Gewichtsverlust, bilaterales Karpaltunnelsyndrom und/ oder eine bestehende Familiengeschichte hinsichtlich Amyloidose, Polyneuropathie oder entsprechenden Verdachtsfällen. In endemischen Gebieten (siehe Abschnitt 3.2.3) unterscheiden sich zudem die initialen Symptome bei Patienten mit Val30Met-Mutation je nach früher (unter 50 Jahren) oder später Krankheitsmanifestation (2). Bei frühem Krankheitsbeginn treten überwiegend dissoziierte Sensibilitätsstörungen, autonome Symptome und gastrointestinale Beschwerden auf. Bei spätem Krankheitsbeginn stehen nicht-autonome Symptome und eine kardiale Beteiligung im Vordergrund (2, 3). In nicht-endemischen Gebieten beginnt die Erkrankung eher mit Areflexie und Empfindungsstörungen hinsichtlich Schmerz, Temperatur und Propriozeption (2).

Die definitive Diagnose einer ATTR-PN kann durch mikroskopischen Nachweis von Amyloid in Biopsien, bevorzugt aus von Symptomen betroffenem Gewebe, und/ oder durch Identifikation der zugrundeliegenden Mutation mittels Sequenzierung des *TTR*-Gens erfolgen (2, 9).

Nachsorge/ Verlaufskontrolle

Zur Verlaufskontrolle sollten die Patienten auf neurologische, kardiologische und ophthalmologische Symptome untersucht werden. Bei Patienten im Stadium 1 sollte dies alle 6-12 Monate, bei Patienten im Stadium 2 alle 3-6 Monate erfolgen. Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhalten, sollten wegen einer möglichen Ein- bzw. Umstellung der

Medikation generell alle 3-6 Monate untersucht werden (3, 9). Für die Kontrolle der ATTR-PN sind dabei vor allem neurologische Untersuchungen von Bedeutung. Hierzu zählen insbesondere die Erhebung des Polyneuropathy Disability (PND)-Scores, der die Gehfähigkeit des Patienten beschreibt (siehe Tabelle 3-1), des Neuropathy Impairment Scores (NIS), bei dem Muskelschwäche, Empfindungsverlust und Reflexverlust beurteilt werden, und die Untersuchung autonomer Funktionsstörungen. Des Weiteren sollte das Gewicht kontrolliert und der modifizierte Body Mass Index (mBMI) bestimmt werden. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität sollte der Norfolk QoL-DN herangezogen werden (2, 9).

Stadieneinteilung

Entsprechend der fortschreitenden motorischen Beeinträchtigung werden bei der ATTR-PN drei symptomatische Krankheitsstadien unterschieden (22): Im Stadium 1 beschränkt sich die Erkrankung auf die unteren Extremitäten. Die Patienten können selbstständig gehen, eine Schwäche des Großzehenextensormuskels ist aber möglich. Stadium 2 ist charakterisiert durch fortschreitende Muskelatrophie in den Extremitäten, die mit Steppergang und einem Verlust an Muskelkraft in den Händen verbunden ist. Der Patient ist körperlich eingeschränkt, kann aber mit Unterstützung noch gehen. Im Stadium 3 schließlich ist der Patient an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig, leidet unter generalisierter Schwäche und zeigt eine fortgeschrittene Areflexie (22).

Eine neuere, etwas differenziertere Einteilung ist der PND-Score (23). Hier bestehen im Stadium I Empfindungsstörungen, die Gehfähigkeit ist aber nicht eingeschränkt. Im Stadium II ist die Gehfähigkeit beeinträchtigt, der Patient benötigt aber noch keine Gehhilfe. Im Stadium IIIa wird eine Gehhilfe benötigt, im Stadium IIIb zwei. Im Stadium IV ist der Patient an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig.

Die beiden Stadieneinteilungen sind in Tabelle 3-1 vergleichend dargestellt:

Tabelle 3-1: Vergleich der gebräuchlichsten Stadieneinteilungen der ATTR-PN

Stadien nach Coutinho et al. (1980)			PND-Score	
	Klinisches Bild	Dauer		Klinisches Bild
Stadium 1	Die Erkrankung beschränkt sich auf die unteren Extremitäten. Laufen ohne Hilfe leichte Schwäche der Strecker der großen Zehen	5,6 ± 2,8 Jahre	PND I	sensorische Störungen in den Extremitäten uneingeschränkte Gehfähigkeit
			PND II	Schwierigkeiten beim Laufen keine Notwendigkeit für Gehhilfe
Stadium 2	Verlust an Muskelkraft in den Händen Patient ist körperlich eingeschränkt, aber mit Unterstützung gehfähig.	4,8 ± 3,6 Jahre	PND IIIa	eine Gehhilfe benötigt
			PND IIIb	zwei Gehhilfen benötigt

Stadien nach Coutinho et al. (1980)			PND-Score	
	Klinisches Bild	Dauer		Klinisches Bild
Stadium 3	Patient an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig generalisierte Schwäche und Areflexie	2,3 ± 3,1 Jahre	PND IV	Patient an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig
PND: Polyneuropathy Disability Quelle: (3)				

Verteilung und Häufigkeit der ATTR-PN

Die Prävalenz der ATTR-PN in der Bevölkerung ist unklar und die entsprechende Datenlage für Deutschland spärlich. Weltweit und auch innerhalb Europas gibt es große regionale Unterschiede sowohl was die Prävalenz als auch den vorherrschenden Phänotyp der TTR-Amyloidose betrifft (24, 25). In manchen Regionen Portugals und Schwedens ist die Verbreitung der ATTR-PN endemisch, wobei sich bei der Verteilung der pathogenen *TTR*-Mutationen regionale Besonderheiten zeigen. In Portugal etwa, einem Land mit einer sehr hohen Prävalenz der ATTR-PN, ist die Erkrankung fast ausschließlich auf eine Val30Met-Mutation zurückzuführen und ist hier mit einem frühen Manifestationsalter zwischen 20 und 35 Jahren verbunden (3). Auch in Schweden findet sich hauptsächlich die Val30Met-Mutation, jedoch zeigt sich hier größtenteils ein spätes Manifestationsalter nach dem 50. Lebensjahr (3, 24). Auch in Deutschland, wo die Erkrankung nicht endemisch ist, stellt der Val30Met-Genotyp mit einem Anteil von ca. 50 % die häufigste pathogene *TTR*-Mutation dar und kommt sowohl mit einem frühen als auch einem späten Manifestationsalter vor. Allerdings zeigen sich in Deutschland darüber hinaus familiäre Cluster mit den Mutationen Val20Ile und Gly47Ala (3).

Charakterisierung der Patientenpopulation

Das Manifestationsalter der ATTR-PN kann unter Patienten mit verschiedenen oder auch derselben Mutation zwischen 20 und 80 Jahren erheblich divergieren (3). Auch die Verteilung des Geschlechts bei symptomatischen ATTR-PN-Patienten ist stark von der pathogenen Mutation abhängig. Obwohl durch den autosomal dominanten Erbgang des Merkmals beide Geschlechter gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein können, sind Patienten mit ATTR-PN insgesamt häufiger männlich. Für Patienten mit Val30Met-Mutation wird ein Anteil betroffener Männer von 61-69 % berichtet (26). Daten aus dem Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) zeigen wiederum für Patienten mit Val30Met-Mutation mit einer frühen bzw. einer späten Krankheitsmanifestation einen männlichen Anteil von 48 % respektive 56 %. In Deutschland treten beide phänotypischen Ausprägungen der Val30Met-Mutation auf (24). Die Lebenserwartung der Patienten ist ebenfalls vom *TTR*-Genotyp sowie dem phänotypischen Erscheinungsbild abhängig. Schätzungen der medianen Überlebenszeit nach Auftreten erster Symptome liegen für Patienten mit einer anderen Mutation als Val30Met zwischen 4 und 13 Jahren. Für Patienten mit Val30Met-Mutation liegen entsprechende Schätzungen zwischen 7 und 17 Jahren, wobei ein Unterschied zwischen Patienten aus verschiedenen geografischen Regionen mit früher oder später Manifestation auszumachen ist.

So zeigen Patienten portugiesischen Ursprungs mit einem frühen Manifestationsalter die längste Überlebenszeit (4).

Zielpopulation von Tafamidis

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Tafamidis umfasst im vorliegenden Anwendungsgebiet alle erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapie der ATTR-PN

Gemäß deutscher und internationaler Empfehlungen zur Behandlung einer TTR-Amyloidose steht nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnis im Falle einer Diagnose einer tödlich verlaufenden ATTR-PN neben einer Lebertransplantation (LTx), die nur im Einzelfall herangezogen werden kann, eine begrenzte Zahl an krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen zur Verfügung. Ergänzend zu solchen kausal wirksamen pharmakologischen Therapien ist für Patienten mit ATTR-PN, die unter einer erheblichen Symptomlast leiden, eine symptomatische Standardversorgung obligat. Diese soll dem Management etwa von Symptomen wie orthostatische Hypotonie, neuropathische Schmerzen oder gastrointestinale Störungen dienen (1, 3, 9, 27).

Lebertransplantation

In Einzelfällen besteht für Patienten mit einer ATTR-PN eine krankheitsmodifizierende Therapieoption in Form einer LTx im Rahmen eines irreversiblen, operativen Eingriffs. Zu berücksichtigen ist hierbei zum einen das Stadium der Erkrankung, da eine fortgeschrittene Polyneuropathie sowie eine bereits ausgeprägte Malabsorption das perioperative Risiko erhöhen und negative Auswirkungen auf den Verlauf nach der Operation haben (8). Zum anderen ist die Prognose für ATTR-PN-Patienten nach einer LTx stark abhängig vom vorliegenden TTR-Genotyp. Außerdem kann es auch nach erfolgreicher LTx zu einem weiteren Fortschreiten der Amyloidose kommen (28-30). Überdies ist eine LTx auch an die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva geknüpft, was mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht (31). Entsprechend stellt eine LTx keine allgemein anwendbare Therapie für die Behandlung der ATTR-PN dar. Sie kann aufgrund der Heterogenität der Erkrankung, des zum Teil 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 (27) – nur in individuellen Einzelfällen Anwendung finden und hat auch durch die vermehrte Verfügbarkeit pharmakologischer Therapien an Bedeutung verloren (3).

Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Neben Tafamidis, lange Zeit das einzige im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, sind seit 2018 mit den Wirkstoffen Patisiran und Inotersen zwei weitere kausal wirksame Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Anders als bei Tafamidis, für das sich die Zulassung in dieser Indikation auf Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 beschränkt, sind Patisiran und Inotersen zur Behandlung von Patienten mit Polyneuropathie in den Stadien 1 und 2 zugelassen (32, 33). Beide Wirkstoffe beruhen in ihrer Wirkung auf einer Hemmung der Biosynthese des TTR-Proteins durch Abbau der TTR-Messenger-Ribonukleinsäure in der Leber und daraus resultierend einer Senkung der Konzentration des amyloidogenen Vorläuferproteins. Damit unterscheiden sie sich in ihrem wirkmechanistischen Ansatz von Tafamidis, welches die im Körper frei zirkulierenden TTR-Moleküle zielgerichtet in der nativen tetrameren Form stabilisiert und so an der Dissoziation in amyloidogene Monomere hindert. Die Gabe von Patisiran erfolgt alle drei Wochen als intravenöse Infusion und erfordert zudem eine regelmäßige antiallergische Prämedikation zur Senkung des Risikos infusionsbedingter Reaktionen; zu den häufigsten beobachteten Symptomen einer solchen Reaktion gehören Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit und Dyspnoe. Zudem senkt Patisiran den Vitamin-A-Spiegel im Plasma, weshalb ergänzend zu einer Therapie mit Patisiran eine tägliche Vitamin-A-Supplementierung empfohlen wird, um vor allem das Risiko einer okulären Toxizität zu reduzieren (32).

Inotersen wird einmal wöchentlich subkutan injiziert und erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl (mindestens alle zwei Wochen), da eine Behandlung mit Inotersen mit einer Reduktion der Thrombozytenzahl verbunden ist, die zu einer Thrombozytopenie führen kann. Entsprechend wird hinsichtlich der Behandlung von älteren Patienten, Patienten mit schweren Blutungsereignissen in der Vorgeschichte und Patienten, die Antithrombotika oder Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl senken können, einnehmen, Vorsicht empfohlen. Des Weiteren erfordert die Behandlung mit Inotersen eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte, da die Behandlung mit einer Entzündung der Nierenkörperchen bzw. einem Rückgang der Nierenfunktion einhergehen kann. Zudem senkt auch Inotersen den Vitamin-A-Spiegel im Plasma, weshalb auch ergänzend zu einer Therapie mit Inotersen eine tägliche Vitamin-A-Supplementierung empfohlen wird, um das Risiko einer okulären Toxizität zu reduzieren (33). Weiterhin zeigte sich in der Zulassungsstudie bei Patienten mit ATTR-PN im Vergleich zu Placebo ein Ungleichgewicht hinsichtlich der beobachteten Todesfälle (5 im Inotersen-Arm vs. 0 im Placebo-Arm). Zudem gab es unter Inotersen eine signifikant höhere Zahl unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. Bei etwa der Hälfte der Patienten waren überdies Nebenwirkungen zu beobachten, die mit Reaktionen an der Injektionsstelle zusammenhängen (34).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tafamidis

Die ATTR-PN stellt eine Erkrankung mit einer schlechten Prognose und einem tödlichen Verlauf dar (siehe Abschnitt 3.2.1). Schätzungen der medianen Überlebenszeit nach Auftreten erster Symptome liegen zwischen 4 und 17 Jahre (4). Derzeit stehen für die Behandlung von Patienten mit ATTR-PN neben der nur äußerst selten infrage kommenden LTx nur die zwei weiteren Arzneimittel Patisiran und Inotersen zur Verfügung, die mittels Infusion bzw. Injektion dargereicht werden. Zu diesem Zeitpunkt stehen für beide Wirkstoffe noch keine Daten zur Verfügung die zeigen, ob sie einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten haben.

In der Gesamtschau der aktuellen therapeutischen Optionen besteht somit weiterhin ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an

- zielgerichteten Therapiemöglichkeiten,
- Therapien, die eine langfristige Verzögerung der Krankheitsprogression ermöglichen und das Gesamtüberleben verbessern,
- Therapien mit wenig Nebenwirkungen und
- Therapien, die breit und einfach einsetzbar sind.

Die Behandlung mit Tafamidis stellte die erste spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-PN dar. Langzeitdaten sowohl aus klinischen Studien als auch der klinischen Praxis zeigen, dass eine Behandlung mit Tafamidis bei Patienten mit ATTR-PN auch langfristig über mehrere Jahre das Fortschreiten neurologischer Einschränkungen verzögert, besonders bei einem frühzeitigen Beginn der Behandlung, und dabei sehr gut verträglich ist (20, 21, 35). Analysen von Langzeitdaten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert (4, 36). So waren etwa in einer Studie 75-85 % der behandelten Patienten schätzungsweise 11-14 Jahre nach erstem Auftreten der Erkrankung noch am Leben (4). Entsprechend gilt Tafamidis bereits seit einigen Jahren als Standardtherapie für Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 (27).

Unter den heute verfügbaren Therapieoptionen ist Tafamidis weiterhin als einzige oral anwendbar, erfordert keine interventionsspezifische Prä- oder Begleitmedikation oder eine ergänzende Einnahme von Vitamin A und kann aufgrund der sehr guten Verträglichkeit einfach und gemäß der Zulassung breit eingesetzt 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. Dabei bleiben die stabilisierten TTR-Moleküle in ihrer aktiven Form im Plasma erhalten. Unabhängig vom Zustand des Patienten oder von Ausmaß und Verteilung der Amyloidablagerungen wird bei Patienten mit einer ATTR-PN die Neubildung und Ablagerung von TTR-Amyloidfibrillen und die daraus resultierende fortschreitende Infiltration des peripheren Nervensystems verlangsamt. Somit modifiziert Tafamidis in seiner Wirkung unmittelbar die Pathogenese der ATTR-PN und verzögert damit effektiv den Krankheitsverlauf bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Prävalenz und Inzidenz der ATTR-PN sind in der deutschen Bevölkerung aufgrund der großen Seltenheit und dem Fehlen einheitlicher Meldesysteme weiterhin unklar und die Angaben insgesamt spärlich (3). Die Bestimmung der genauen Anzahl von Fällen wird durch die weltweit je nach Region stark variierende Prävalenz erschwert.

Die TTR-Amyloidose inklusive der ATTR-PN ist innerhalb der EU nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU eine seltene Erkrankung (37) und wird auf eine Prävalenz von ca. 0,1 Fällen pro 10.000 Einwohner geschätzt. Dementsprechend besitzt Tafamidis den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens in dieser Indikation (38).

Weltweit und auch innerhalb Europas gibt es große regionale Unterschiede sowohl was die Prävalenz als auch den Phänotyp der TTR-Amyloidose betrifft (24). Weltweit wurde eine Prävalenz der ATTR-PN von 5.526-38.468 Fällen geschätzt (39). In manchen Ländern, darunter Portugal und Schweden, ist die Verbreitung der TTR-Amyloidose endemisch (3). In bestimmten Regionen Portugals und Schwedens liegt die Prävalenz der ATTR-PN in einem Bereich von 1 Fall pro 1.000 Einwohner bis 1 Fall pro 10.000 Einwohner. Außerhalb dieser endemischen Regionen sind in Europa deutlich weniger Menschen von der ATTR-PN betroffen. Das europäische TTR-Amyloidose Netzwerk ATTReuNET berichtete für Deutschland eine Prävalenz von 120 diagnostizierten, symptomatischen Fällen von ATTR-PN im Jahr 2014 (25). Die tatsächliche Datenbasis dieser Schätzung bleibt allerdings unklar.

Das Manifestationsalter der ATTR-PN kann unter Patienten mit verschiedenen oder auch derselben Mutation zwischen 20 und 80 Jahren erheblich divergieren. Auch die Verteilung des Geschlechts bei symptomatischen ATTR-PN-Patienten ist stark von der pathogenen Mutation abhängig, insgesamt sind die Patienten häufiger männlich (siehe Abschnitt 3.2.1).

In vorangegangenen Verfahren zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet wurde die Zahl der in den gesetzlichen Kassen versicherten Patienten mit ATTR-PN vom G-BA unter Zuhilfenahme von Daten des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) geschätzt. Im Jahr 2017 wurden demnach 673 Patienten mit mindestens einer gesicherten ambulant oder stationär dokumentierten Diagnose der neuropathischen heredofamiliären Amyloidose (Diagnosekodierung E85.1 gemäß der deutschen Version der internationalen

statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in 10. Revision [International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification, ICD-10-GM]) registriert (40, 41). Des Weiteren wurden in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Inotersen und Patisiran die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V. zum Management der TTR-Amyloidose in Deutschland und Österreich (3) als derzeit beste verfügbare Literaturquelle zur Epidemiologie der ATTR-PN in Deutschland herangezogen (40, 41). Gemäß dieser haben, auf Basis einer Umfrage an deutschen und österreichischen Amyloidose-Zentren, ca. 75 % der Patienten mit TTR-Amyloidose eine Polyneuropathie. Dies entspricht einer Prävalenz der ATTR-PN von ca. 505 Patienten in der deutschen GKV-versicherten Bevölkerung. Zur Anpassung dieser Patientenzahl an einen möglichst aktuellen Bevölkerungsstand wurde aus der Anzahl der GKV-Versicherten in den Jahren 2017 (Stand der Patientenzahl aus den letzten G-BA-Beschlüssen) und 2019 (aktuellstes verfügbares Jahr in den Kennzahlen und Faustformeln zur GKV, Stand: Juli 2020 (42)) ein Faktor zur Korrektur errechnet. Für diesen ergab sich aus einer Anzahl von 72.229.000 Versicherten im Jahr 2017 und der aktuellen Anzahl von 73.053.000 Versicherten ein Wert von ca. 1,01 (42). Unter Anwendung dieses Faktors auf die Anzahl von ca. 505 Patienten mit ATTR-PN im Jahr 2017 lässt sich eine aktuelle Patientenzahl von ca. 511 berechnen (43). Davon wiederum befinden sich ca. 45 % im Stadium 1, ca. 25 % im Stadium 2 und 10 % im Stadium 3 einer ATTR-PN. Für weitere 20 % wurde keine Angabe zum Krankheitsstadium gemacht (3). Demnach wäre aktuell von einer Prävalenz von ca. 230 GKV-Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 auszugehen (eine Hochrechnung dieser Patientenzahl auf die deutsche Gesamtbevölkerung einschließlich Patienten außerhalb der GKV erfolgt in Abschnitt 3.2.4).

Es ist davon auszugehen, dass diese Abschätzung der Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet ist (40, 41). So ist nicht klar auf welcher Datengrundlage die Stadienverteilung abgeschätzt wurde. Weiterhin können mögliche Doppelerfassungen von Patienten nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wurden diese Anteile in der mündlichen Anhörung im Verfahren zu Patisiran von klinischen Experten als repräsentativ eingeschätzt (40). Ob mit dieser Berechnung die Prävalenz über- oder unterschätzt wird bleibt unklar.

Hinsichtlich der Inzidenz der ATTR-PN in Deutschland konnten keine Datenquellen identifiziert werden.

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 die Angabe von Quellen.

Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist in den nächsten Jahren nicht mit einer wesentlichen Änderung der tatsächlichen Prävalenz der ATTR-PN zu rechnen (siehe Tabelle 3-2). Möglicherweise hat die Einführung von neuen Therapiemöglichkeiten wie Tafamidis (2011) sowie Patisiran und Inotersen (beide 2018) die Erkrankung mehr in das Bewusstsein der Ärzteschaft gerückt und damit zu einer höheren Entdeckungsrate und einer Erhöhung der Diagnoseprävalenz geführt. Da seit der Einführung dieser neuen

Behandlungsoptionen jedoch einige Jahre vergangen sind, steht zu vermuten, dass sich ein solcher Effekt inzwischen stark abgeschwächt hat und falls noch vorhanden nur noch mit einer sehr geringen Zunahme der diagnostizierten ATTR-PN-Fälle in den nächsten Jahren zu rechnen ist. Weiterhin wird der Einfluss der Bevölkerungsentwicklung in den nächsten 5 Jahren auf die Prävalenz der ATTR-PN als vernachlässigbar erachtet. Daten zur Inzidenz der ATTR-PN liegen nicht vor.

Tabelle 3-2: 5-Jahresprognose für die Prävalenz der ATTR-PN in der deutschen GKV-versicherten Bevölkerung

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Anzahl der GKV-Patienten mit ATTR-PN^a	ca. 511					
a: Da sich die zur Herleitung der Prävalenz der ATTR-PN herangezogenen Quellen auf Patientenzahlen in der GKV beziehen, werden an dieser Stelle entsprechend Prävalenzangaben zur GKV-versicherten Bevölkerung in Deutschland gemacht. ATTR-PN: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tafamidis	ca. 262 ^a	ca. 230 ^a
<p>a: Dem Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahl in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet folgend lässt sich keine Spanne ableiten. Gleichwohl ist mit einer gewissen Unsicherheit zu rechnen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Prävalenz der ATTR-PN in Deutschland erfolgte im vorliegenden Modul 3 A die Herleitung der Patientenzahlen auf Basis der Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Patisiran und Inotersen als verfügbare offizielle Quellen (40, 41). Darin wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anhand von Diagnosedaten der Gesetzlichen Krankenkassen aus dem Jahr 2017 geschätzt. Die Population wurde dann weiter auf Patienten mit Polyneuropathie und Patienten im dem Anwendungsgebiet entsprechenden Krankheitsstadium eingegrenzt. Abweichend von der Herleitung in den G-BA-Beschlüssen zu Inotersen und Patisiran wird entsprechend des Anwendungsgebiets bei Tafamidis auf Stadium 1 eingegrenzt und die Patientenzahl unter Anwendung eines Korrekturfaktors auf einen möglichst aktuellen Bevölkerungsstand angepasst (siehe Abschnitt 3.2.3). Dabei ergibt sich eine aktuelle Patientenzahl in der Zielpopulation von ca. 230.

Die Angabe einer Spanne lässt sich aus den verfügbaren Quellen nicht ableiten. Gleichwohl ist mit einer gewissen Unsicherheit zu rechnen, da zum Beispiel den Quellen zur Prävalenz der ATTR-PN nicht zu entnehmen ist, auf welcher Grundlage die Verteilung der verschiedenen Krankheitsstadien bestimmt wurde. Die Herleitung der Zielpopulation, die bereits auf Patienten in der GKV eingeschränkt ist, ist noch einmal in Tabelle 3-4 zusammengefasst:

Tabelle 3-4: Herleitung der Zielpopulation

Population	Anteil/ Faktor	Patientenzahl ^a	Quellen
Patienten mit Diagnose E85.1 neuropathische heredofamiliäre Amyloidose ^b		673	(40, 41)
- Davon Patienten mit Polyneuropathie ^b	ca. 75 %	ca. 505	
- Anpassung an Bevölkerungsstand 2019	ca. 1,01	ca. 511	(42, 43)
- Davon Patienten im Stadium 1 (Zielpopulation) ^b	ca. 45 %	ca. 230	(40, 41)
SGB: Sozialgesetzbuch a: Es wurde mit nicht-gerundeten Werten gerechnet (43). b: Herleitung gemäß den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Patisiran und Inotersen.			

Um auch die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu berechnen, die auch Patienten außerhalb der GKV mit einschließt, wird diese auf Basis des Anteils an GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Das Bundesministerium für Gesundheit gibt in der jüngsten Veröffentlichung von „Kennzahlen und Faustformeln zur GKV“ (Stand: Juli 2020) als aktuellste Zahl an GKV-Versicherten 73.053.000 an (42). Angerechnet auf eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.166.711 (Stichtag: 31.12.2019) (44) resultiert daraus ein Anteil von 87,8 % an GKV-Versicherten. Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch in der Zielpopulation angenommen. Unter Anwendung dieses Anteils auf ca. 230 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich eine hochgerechnete Anzahl von ca. 262 Patienten in der Zielpopulation, die auch Patienten außerhalb der GKV mit einschließt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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
Nicht zutreffend			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dargelegt, ließ sich aufgrund fehlender Evidenz für einen Vergleich mit der zVT kein Zusatznutzen für Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet der ATTR-PN ableiten.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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-PN 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 wurde im vorliegenden Modul 3 A für die Herleitung

der Prävalenz dem Vorgehen des G-BA aus den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Patisiran und Inotersen gefolgt.

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. 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.
2. Adams D, Ando Y, Beirao JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2020.
3. 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.
4. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebede B. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther.* 2020;9(1):105-15.
5. Röcken C, Eriksson M. [Amyloid and amyloidoses]. *Pathologe.* 2009;30(3):182-92. Amyloid und Amyloidosen.
6. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(6):733-48.
7. 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.
8. 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.
9. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie.* 2020.
10. 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.
11. 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.
12. Chakrabarty A. Progress in transthyretin fibrillogenesis research strengthens the amyloid hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(26):14757-9.

13. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(1):10-21.
14. 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.
15. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav.* 2019;9(9):e01371.
16. Gonzalez-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clin Auton Res.* 2019;29(2):245-51.
17. 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.
18. Yarlaz A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve.* 2019;60(2):169-75.
19. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2017;55(3):323-32.
20. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid.* 2016;23(3):178-83.
21. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid.* 2017;24(3):194-204.
22. Coutinho P, Silva M, Lima JL, Barbosa AR. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Grenner GG, Costa PP, Freitas AF (Hrsg.). *Amyloid and amyloidosis 1979 - Proceedings of the third international symposium on amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1980.
23. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2597-604.
24. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, Maurer MS, Plante-Bordeneuve V, Yu CR, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J.* 2019.
25. Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guerguelcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol.* 2016;29 Suppl 1:S3-S13.
26. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):34.
27. 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.
28. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2013;47(2):157-62.

29. Banerjee D, Roeker LE, Grogan M, Swiecicki P, Poterucha J, Heimbach J, et al. Outcomes of Patients With Familial Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *Prog Transplant*. 2017;27(3):246-50.
30. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-66.
31. 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.
32. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Patisiran). Stand: Mai 2020.
33. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Inotersen). Stand: Mai 2020.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Inotersen. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
35. Mundayt R, Stewart M, Alvir J, Short S, Ong ML, Keohane D, et al. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Neurol Ther*. 2018;7(1):87-101.
36. Coelho T, Ines M, Conceicao I, Soares M, de Carvalho M, Costa J. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2018;91(21):e1999-e2009.
37. 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. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1574074611291&uri=CELEX:02000R0141-20190726>. [Zugriff am: 22.10.2020]
38. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report - Vyndaqel (tafamidis). 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
39. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):829-37.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 22. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen. 22. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
42. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
43. Pfizer Deutschland GmbH. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für Modul 3 A, Abschnitt 3.2.4. 2020.
44. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand 2019. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 22.10.2020]

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-6 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 3-6: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	kontinuierlich, 1-mal täglich 1 Weichkapsel oral	365	1
zVT				
Patisiran	Erwachsene Patienten mit Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	kontinuierlich, alle 3 Wochen, intravenös	17,4	1
<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>zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation von Tafamidis 20 mg ist eine Dauerbehandlung (365 Tage/Jahr) in Form einer einmal täglichen oralen Einnahme vorgesehen (1).

Patisiran wird als Dauerbehandlung mit intravenöser Infusion im Abstand von 3 Wochen eingesetzt (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	kontinuierlich	365
zVT			
Patisiran	Erwachsene Patienten mit Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	kontinuierlich	17,4
<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>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 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-8: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	365	20 mg ^a (1-mal täglich)	365 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 20 mg = 7.300 mg (DDD: 20 mg)
zVT				
Patisiran	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	17,4	300 µg/kg KG, 23,1 mg ^b aus 3 Durchstechflaschen à 10 mg	17,4 Behandlungstage × Einzeldosis à 23,1 mg = 401,94 mg, 52,2 Durchstechflaschen à 10 mg ^c
<p>a: Die Angaben beziehen sich auf Tafamidis-Meglumin. b: Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg (3). c: Unter der Annahme eines Verbrauchs von 3 ganzen Durchstechflaschen à 10 mg pro Gabe. DDD: Defined Daily Dose; KG: Körpergewicht; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 Grundlagen für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient dienen die offiziellen Angaben zur empfohlenen Dosierung in den aktuell gültigen Fachinformationen zu Tafamidis 20 mg (1) und Patisiran (2).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tafamidis	13.028,47 €/Packung (30 Weichkapseln à 20 mg ^a)	13.026,70 € (1,77 € ^b)
zVT		
Patisiran	9.070,49 €/Packung (10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	8.537,89 € (1,77 € ^b , 530,83 € ^c)
a: Die Angaben beziehen sich auf Tafamidis-Meglumin. b: Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V (Apothekenabschlag). c: Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V Abs. 1. Alle Preise und Kosten sind auf Basis eines MwSt.-Satzes von 16 % berechnet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MwSt.: Mehrwertsteuer; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Lauer-Taxe, Stand 09.10.2020		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen 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 für Tafamidis durch die Vereinbarung zum Erstattungsbetrag nach § 130b Absatz 1 Satz 1 SGB V mit dem GKV-Spitzenverband bereits abgelöst. Alle Kosten in diesem Dossier sind auf Basis von 16 % MwSt. berechnet.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berücksichtigt:

Tafamidis:

- Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel

Patisiran:

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 Fachinformation 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	keine	keine	keine
zVT				
Patisiran	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	<u>Prämedikation:</u>		
		Corticosteroid: Dexamethason 10 mg, i.v.	1	17,4
		Paracetamol 500 mg, oral	1	17,4
		H1-Blocker: Diphenhydramin 50 mg, oral	1	17,4
		H2-Blocker Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.	1	17,4
		<u>Infusionstherapie:</u>		
Herstellung parenteraler Lösung	1	17,4		
Infusion über 80 min	1	17,4		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 dienen die aktuell gültigen Fachinformationen von Tafamidis 20 mg (1) und Patisiran (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dexamethason 10 mg i.v.	2,90 €
Paracetamol 500 mg oral	0,07 €
Diphenhydramin 50 mg, oral	0,15 €
Ranitidin: 50 mg, i.v.	2,55 €
Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	54,00 €
Infusionstherapie über ca. 80 Minuten (EBM 02101)	18,13 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der als zusätzlich notwendige Kosten aufgeführten Arzneimittel zur Prämedikation bei Anwendung von Patisiran wurden in Anlehnung an die Kostenberechnung des G-BA zur Nutzenbewertung von Patisiran (4) auf Basis der aktuell in der Lauer-Taxe abgelegten Arzneimittelpreise vorgenommen.

Die Kosten für die Infusion von Patisiran wurden über die Anlage 3 zur Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands „Herstellung einer parenteralen Lösung“ und Gebührenordnungsposition 02101 „Infusion, Dauer mind. 60 Minuten“ des aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs bepreist.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	keine	keine
zVT			
Patisiran	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	<u>Prämedikation:</u> Corticosteroid: Dexamethason 10 mg, i.v. Paracetamol 500 mg, oral H1-Blocker: Diphenhydramin 50 mg, oral H2-Blocker: Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. Herstellung einer parenteralen Lösung Infusionstherapie gesamt	50,46 € 1,14 € 2,68 € 44,37 € 939,60 € 315,46 € 1.353,71 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	158.491,52 €	0 €	0 €	158.491,52 €
zVT					
Patisiran	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	445.677,86 €	414,11 €	939,60 €	447.031,57 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; 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 20 mg ist seit 2011 zur Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie zugelassen. Für Patienten mit dieser Erkrankung stand somit seit diesem Zeitpunkt erstmalig eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die zudem für ca. sieben Jahre bis zur Zulassung von Patisiran und Inotersen im Anwendungsgebiet im Jahr 2018 die einzige zugelassene, kausal wirksame Therapie darstellte. In europäischen

Therapieempfehlungen des ATTReuNET von 2016 wird Tafamidis als Standardtherapie für Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 beschrieben (5). Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet sowie der guten Verträglichkeit von Tafamidis wird von einer allgemein hohen Akzeptanz von Tafamidis unter Ärzteschaft und Patienten ausgegangen. Zudem ist Tafamidis unter den im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien weiterhin die einzige oral verfügbare. Eine Umfrage unter hauptsächlich portugiesischen und brasilianischen Patienten mit ATTR-PN ergab, dass für die Mehrheit der Patienten die Art und Weise der Therapieverabreichung von Bedeutung ist: 56 % bzw. 78 % der Patienten beurteilten den Verabreichungsweg bzw. den Ort der Verabreichung als wichtig oder sehr wichtig (6). Von Patienten mit anderen Erkrankungen, die eine pharmakologische Langzeittherapie erfordern (etwa Diabetes, Krebs oder Autoimmunkrankheiten), ist bekannt, dass sie hinsichtlich ihrer Therapie eine orale Verfügbarkeit anderen Verabreichungswegen vorziehen (7). Entsprechend wird für Tafamidis von einer gewissen Präferenz und einer hohen Adhärenz unter Patienten mit ATTR-PN ausgegangen.

Zur Abschätzung der Marktanteile von Tafamidis 20 mg im Anwendungsgebiet ATTR-PN im Stadium 1 wurde eine Erhebung der abgerechneten GKV-Rezepte aus den Apothekenrechenzentren der öffentlichen Apotheken im Zeitraum Dezember 2017 bis September 2020 analysiert (IQVIA Pharmascope (8)). Im Zeitraum von Dezember 2017 bis September 2018 – d. h. vor Markteinführung der Mitbewerber Patisiran und Inotersen und vor Veröffentlichung positiver Ergebnisse der klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit ATTR-CM – war der monatliche Absatz von Tafamidis 20 mg weitgehend konstant und lag bei durchschnittlich ca. 72,5 Monatsdosen. Dieses Volumen kann näherungsweise als Marktsegment ATTR-PN im Stadium 1 angenommen werden. Trotz der Markteinführung der Mitbewerber Patisiran und Inotersen ab Oktober 2018 sind die Absätze von Tafamidis 20 mg in der Folgezeit stark gestiegen. Dies lässt sich möglicherweise auf die Veröffentlichung der positiven Studienergebnisse zur Behandlung von Patienten mit ATTR-CM zurückführen (9). Mit der Zulassung und Markteinführung von Tafamidis 61 mg zur Behandlung von Patienten mit ATTR-CM hat der Absatz von Tafamidis 20 mg wieder abgenommen. Zum September 2020 betrug der Marktanteil von Tafamidis 20 mg unter GKV-Patienten bezogen auf Monatsdosen ca. 62,3 % (Patisiran 21,3 %, Inotersen 16,4 %), wobei aber berücksichtigt werden muss, dass Patisiran und Inotersen auch für Patienten mit ATTR-PN im Stadium 2 zugelassen sind, sich also eine gewisse, nicht quantifizierbare Unterschätzung des Tafamidis-Marktanteils bei Patienten im Stadium 1 ergibt.

Kontraindikationen

Für Tafamidis 20 mg 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

Allgemein zeigte Tafamidis sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis eine sehr gute Verträglichkeit mit einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen (10). 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 einer 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.

Die sehr gute Verträglichkeit und orale Verfügbarkeit sowie die langjährigen klinischen Erfahrungen hinsichtlich der Wirksamkeit von Tafamidis sprechen für eine hohe Akzeptanz unter behandelnden Ärzten und Patienten sowie für eine hohe Patientenadhärenz. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund neuer verfügbarer Therapien für die ATTR-PN und eines damit verbundenen begrenzten Marktanteils von Tafamidis 20 mg eine Berechnung der Kosten auf Basis der gesamten GKV-Zielpopulation zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten führen würde.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 sowie der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Tafamidis und Patisiran entnommen (1, 2). Die Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel sowie der zVT wurde auf Basis aktuell ausgewiesener Preise der Lauer-Taxe (Stand: 09.10.2020) unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berechnet. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden über die Hilfstaxe des GKV-Spitzenverbands und den aktuellen EBM bepreist. 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[®] 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Oktober 2020.
2. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Patisiran). Stand: Mai 2020.
3. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 20.10.2020]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 22. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
5. 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.
6. Hsu K, de Almeida FF, Himick R, Richard S, Matheus SR, Lousada I. Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Burden of Disease and Treatment Perspectives. XII Congresso Paulista de Neurologia; Guarujá Brasil 2019.
7. Stewart KD, Johnston JA, Matza LS, Curtis SE, Havel HA, Sweetana SA, et al. Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1385-99.
8. Pfizer Deutschland GmbH. Analyse der Marktanteile von Tafamidis 20 mg im Anwendungsgebiet ATTR-PN. 2020.
9. 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.
10. Lamb YN, Deeks ED. Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *Drugs.* 2019;79(8):863-74.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 der deutschen Fachinformation von Tafamidis 20 mg (1).

Tafamidis² ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Tafamidis-Meglumin beträgt einmal täglich 20 mg per os.

Tafamidis als freie Säure und Tafamidis-Meglumin sind auf der Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

² Zur Erhöhung der Lesbarkeit wird der Begriff „Tafamidis“ im vorliegenden Dossier für die beiden zugelassenen Formen des Wirkstoffs verwendet: Tafamidis-Meglumin (das Meglumin-Salz von Tafamidis) in der Dosierung 20 mg sowie Tafamidis als freie Säure in der Dosierung 61 mg.

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 ≤ 30 ml/min) vor. Tafamidis wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht, sodass 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. Tafamidis 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 ATTR-PN hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.

Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose.

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 keine Induktion oder Inhibition des Cytochrom- P450-Enzyms CYP3A4.

Tafamidis hemmt *in vitro* den Efflux-Transporter Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast-Cancer-Resistant-Protein, BCRP) mit einer $IC_{50} = 1,16 \mu\text{m}$ und könnte nach einer Dosis von 20 mg Tafamidis in klinisch relevanten Konzentrationen 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. nichtsteroidale 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 20 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 während der Behandlung mit Tafamidis und wegen der langen Halbwertszeit 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 Gesamtheit der klinischen Daten spiegelt die Exposition von 127 Patienten mit ATTR-PN gegenüber 20 mg Tafamidis wider, verabreicht einmal täglich über durchschnittlich 538 Tage (Spanne: 15 bis 994 Tage). Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und der üblichen Häufigkeitsklassifikation aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In der folgenden Tabelle werden die aus dem klinischen Programm gemeldeten Nebenwirkungen in den Häufigkeiten genannt, wie sie in der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (Fx-005) auftraten.

Systemorganklasse	Sehr häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfekt
	Vaginalinfekt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe
	Oberbauchschmerzen

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

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 (Schlussfolgerung bezüglich der Erteilung der Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“). 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 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 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 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 (2019) sind die folgenden, in Tabelle 3-14 geschilderten Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben (3).

Tabelle 3-14: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	Nicht zutreffend
Wichtige potenzielle Risiken	
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 <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	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
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 Tafamidis 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 (2019) 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[®] 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Oktober 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 - Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 22.10.2020]

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 3-15 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 3-15 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 3-15: 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)
	keine	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuelle Fachinformation von Tafamidis 20 mg (Stand: Oktober 2020) führt keine ärztlichen Leistungen an, die zur Anwendung von Tafamidis 20 mg notwendig sind (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, 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 3-15 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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[®] 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Oktober 2020.