

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tafamidis (Vyndaqel®)

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test)
AL	Leichtketten-Amyloidose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTR-CM (wt)	Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-CM	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10 th Revision, German Modification)
KCCQ-OSS	Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MWD	Mittelwertdifferenz
NYHA	New-York-Heart-Association
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
QoL-DN	Quality of Life – Diabetic Neuropathy
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Query)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tafamidis ^a
Handelsname:	Vyndaqel [®]
ATC-Code:	N07XX08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36541
Pharmazentralnummer (PZN)	09275388 ^b 15505183 ^c
ICD-10-GM-Code	Nicht vorhanden
Alpha-ID	Nicht vorhanden

a: 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.

b: Vyndaqel[®] 20 mg Weichkapseln (20 mg Tafamidis-Meglumin) ist zugelassen zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

c: Vyndaqel[®] 61 mg Weichkapseln (61 mg Tafamidis als freie Säure) ist zugelassen zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie.

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code;

ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; PZN: Pharmazentralnummer

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Vyndaqel [®] ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.	16. November 2011	A
Vyndaqel [®] ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).	17. Februar 2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Patisiran
B	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Am 30. Juli 2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-B-131). Gegenstand dieses Beratungsgesprächs war die Festlegung einer zVT im Anwendungsgebiet Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie. Dabei wurde vom G-BA Patisiran als zVT festgelegt. Dieser Festlegung wird gefolgt.

Am 11. April 2019 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA statt (Vorgangsnummer 2019-B-031). Gegenstand dieses Beratungsgesprächs war u. a. die Festlegung einer zVT im Anwendungsgebiet Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie. Dabei wurde vom G-BA Best Supportive Care als zVT festgelegt. Dieser Festlegung wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Tafamidis ist als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. 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 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.

Anwendungsgebiet A: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran im Anwendungsgebiet A wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Durch systematische Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurden die RCT B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tafamidis sowie die RCT APOLLO mit der zVT Patisiran identifiziert, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo untersucht wurden. Es besteht jedoch keine ausreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen für einen methodisch tragfähigen indirekten Vergleich. So wurden etwa in der Studie APOLLO ATTR-PN-Patienten aller Stadien 1-3 eingeschlossen, mehr als die Hälfte der Patienten befanden sich im Stadium 2 und somit nicht in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Daten zu Patienten ausschließlich im Stadium 1 der Erkrankung stehen nicht zu Verfügung. Weiterhin zeigen sich erhebliche Unterschiede in den Baselinecharakteristika der beiden Studien hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, vorliegender TTR-Mutation und Vorbehandlungen. Aufgrund dieser Limitationen wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet. Somit liegen keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran im Anwendungsgebiet A vor.

Anwendungsgebiet B: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

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

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
- Morbidität
 - Gesamthospitalisierung
 - Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT
 - Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS (Subskalen als supportive Analyse)
- Nebenwirkungen
 - UE
 - Nicht schwere UE
 - Schwere UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE, die zu einer Dosisreduktion führten
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
 - UE von besonderem Interesse: SMQ akutes Nierenversagen

sind in Tabelle 1-7 dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis im Anwendungsgebiet B.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Gesamtmortalität ^a	HR: 0,69 [0,49; 0,98]; 0,0378	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Kardiovaskuläre Mortalität ^a	HR: 0,69 [0,47; 1,01]; 0,0579	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesamthospitalisierung	Ratenverhältnis: 0,82 [0,71; 0,95]; 0,0089	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
6MWT	MWD: 75,77 [55,99; 95,55]; < 0,0001 Hedges' g: 0,97 [0,65; 1,29]	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
EQ-5D VAS	MWD: 9,49 [6,05; 12,94]; < 0,0001 Hedges' g: 0,65 [0,35; 0,94]	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	HR: 0,62 [0,47; 0,80]; 0,0003	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
KCCQ-OSS: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HR: 1,27 [0,90; 1,77]; 0,1716	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
UE	HR: 0,97 [0,78; 1,19]; 0,7505	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE	HR: 0,97 [0,79; 1,20]; 0,8042	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	HR: 0,93 [0,72; 1,21]; 0,5927	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	HR: 0,92 [0,72; 1,17]; 0,4837	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 0,75 [0,49; 1,13]; 0,1665	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zur Dosisreduktion führten	HR: 0,50 [0,09; 2,75]; 0,4285	Zusatznutzen nicht belegt
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Häufige UE		
SOC: Insgesamt		HR: 0,57 [0,42; 0,76]; 0,0001
PT: Dyspnoe		HR: 0,46 [0,29; 0,73]; 0,0009
PT: Pleuraerguss		HR: 0,39 [0,21; 0,73]; 0,0031

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,61 [0,45; 0,82]; 0,0013	
PT: Dyspnoe	HR: 0,46 [0,29; 0,74]; 0,0012	
PT: Pleuraerguss	HR: 0,40 [0,21; 0,75]; 0,0042	
<i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,65 [0,45; 0,92]; 0,0148	
PT: Akute Nierenschädigung	HR: 0,51 [0,28; 0,94]; 0,0301 ^b	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,63 [0,44; 0,92]; 0,0167	
PT: Akute Nierenschädigung	HR: 0,39 [0,18; 0,82]; 0,0138	
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,82 [0,62; 1,10]; 0,1818	
PT: Diarrhö	HR: 0,53 [0,31; 0,89]; 0,0170	
PT: Erbrechen	HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406	
PT: Übelkeit	HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,84 [0,63; 1,12]; 0,2437	
PT: Diarrhö	HR: 0,54 [0,32; 0,92]; 0,0231	
PT: Erbrechen	HR: 0,39 [0,16; 0,96]; 0,0406	
PT: Übelkeit	HR: 0,52 [0,30; 0,90]; 0,0191	
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,79 [0,59; 1,06]; 0,1218	
PT: Gleichgewichtsstörung	HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077	
PT: Periphere Neuropathie	HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,77 [0,56; 1,05]; 0,0960	
PT: Gleichgewichtsstörung	HR: 7,45 [1,70; 32,65]; 0,0077	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	PT: Periphere Neuropathie	HR: 0,24 [0,07; 0,85]; 0,0265	
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>			Zusatznutzen nicht belegt
Häufige nicht schwere UE			
	SOC: Insgesamt	HR: 0,93 [0,71; 1,22]; 0,5908	
	PT: Herzinsuffizienz	HR: 0,61 [0,39; 0,96]; 0,0318	
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Häufige UE			
	SOC: Insgesamt	HR: 1,09 [0,84; 1,41]; 0,5365	
	PT: Sinusitis	HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353	
Häufige nicht schwere UE			
	SOC: Insgesamt	HR: 1,05 [0,80; 1,37]; 0,7447	
	PT: Harnwegsinfektion	HR: 0,52 [0,28; 0,99]; 0,0454	
	PT: Sinusitis	HR: 9,12 [1,16; 71,47]; 0,0353	
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE			
	SOC: Insgesamt	HR: 0,92 [0,69; 1,25]; 0,6085	
	PT: Muskelschwäche	HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464	
Häufige nicht schwere UE			
	SOC: Insgesamt	HR: 0,92 [0,68; 1,24]; 0,5649	
	PT: Muskelschwäche	HR: 0,35 [0,12; 0,98]; 0,0464	
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Häufige UE			
	SOC: Insgesamt	HR: 0,54 [0,40; 0,72]; < 0,0001	
	PT: Appetit vermindert	HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411	
	PT: Flüssigkeitsretention	HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260	
	PT: Gicht	HR: 0,55 [0,31; 0,998]; 0,0494	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tafamidis vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,54 [0,40; 0,74]; < 0,0001	
PT: Appetit vermindert	HR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0411	
PT: Flüssigkeitsretention	HR: 0,34 [0,13; 0,88]; 0,0260	
PT: Gicht	HR: 0,52 [0,29; 0,95]; 0,0342	
<i>SOC: Untersuchungen</i>		Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,84 [0,61; 1,14]; 0,2587	
PT: Gewicht erniedrigt	HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354	
Häufige nicht schwere UE		
SOC: Insgesamt	HR: 0,82 [0,60; 1,12]; 0,2168	
PT: Gewicht erniedrigt	HR: 0,41 [0,18; 0,94]; 0,0354	
UE von besonderem Interesse		
SMQ: Akutes Nierenversagen	HR: 0,57 [0,38; 0,86]; 0,0068	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<p>a: Patienten, die aufgrund einer Transplantation oder aufgrund einer mechanischen Kreislaufunterstützung die Studien abbrechen, werden als Todesfall gezählt.</p> <p>b: Da die Nierenfunktion unmittelbar mit der Prognose der Herzinsuffizienz, die bei Patienten mit einer ATTR-CM im Verlauf der Erkrankung auftritt, korreliert und eine Nierenstörung die Therapieoptionen bei einer Herzinsuffizienz einschränkt, wird das PT akute Nierenschädigung als schwer eingestuft.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Nein
B	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Anwendungsgebiet A: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1

Bei Patienten mit ATTR-PN kommt es durch Ablagerung von TTR-Amyloid an peripheren Nervenfasern zu einer progredienten Degeneration der Nervenfunktion und einer fortschreitenden Einschränkung der sensorischen, motorischen und autonomen Fähigkeiten. Nach Auftreten und zunehmender Verschlechterung typischer Symptome wie Muskelschwäche in den unteren Extremitäten, Gangstörung sowie Gleichgewichts- und Sensibilitätsstörungen führt die ATTR-PN nach 7-12 Jahren zum Tod.

Seit 2011 ist Tafamidis zur Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Die Behandlung mit Tafamidis stellte die erste spezifisch krankheitsmodifizierende Medikation der ATTR-PN dar. Heute ist Tafamidis durch ein umfangreiches klinisches Studienprogramm und jahrelange Erfahrung in der klinischen Praxis das am besten untersuchte Arzneimittel für Patienten mit ATTR-PN und gilt entsprechend seit einigen Jahren als Standardtherapie für Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1. Langzeitdaten sowohl aus klinischen Studien als auch aus der klinischen Praxis (u. a. aus dem Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey [THAOS]) zeigen, dass eine Behandlung mit Tafamidis bei Patienten mit ATTR-PN auch über mehrere Jahre das Fortschreiten neurologischer Einschränkungen verzögert, besonders bei einem frühzeitigen Beginn der Behandlung. Dies spiegelt sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patienten wider. So war bei Patienten mit ATTR-PN unter Behandlung mit Tafamidis über einen Zeitraum von bis zu 5,5 Jahren eine relativ konstante Lebensqualität (erhoben mittels Norfolk QoL-DN) zu beobachten, insbesondere im Vergleich zu der deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität bei unbehandelten Patienten über einen Zeitraum von nur 18 Monaten im Placebo-Arm der Studie B3461023. Auch die sehr gute Verträglichkeit von Tafamidis, die sich bereits in klinischen Studien zeigte, bestätigte sich in weiterführenden Beobachtungsstudien, in denen über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt bis zu 6 Jahren keine unerwarteten UE auftraten und sich auch die Unbedenklichkeit hinsichtlich hepatischer Ereignisse, Überempfindlichkeiten oder Überdosierungen bestätigte.

Analysen von Langzeitdaten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert. Während sich Schätzungen in der Literatur zur medianen Überlebenszeit unbehandelter Patienten nach Auftreten der Erkrankung auf ca. 10 Jahre belaufen, waren etwa in einer Langzeitstudie 75-85 % der mit Tafamidis behandelten Patienten 8-9 Jahre nach Beginn der Behandlung – und schätzungsweise 11-14 Jahre nach dem ersten Auftreten der Erkrankung – noch am Leben. Für ATTR-PN-Patienten mit einer Val30Met-Mutation, welche die in Deutschland am häufigsten auftretende pathogene *TTR*-Mutation darstellt, konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten um 82-91 % reduziert.

Tafamidis ist, anders als die übrigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien Patisiran und Inotersen, oral anwendbar, was der von der Mehrzahl der Patienten präferierten Darreichungsform entspricht. Zudem erfordert eine Behandlung mit Tafamidis keine interventionsspezifische Prä- oder Begleitmedikation oder eine ergänzende Einnahme von Vitamin A. Tafamidis kann aufgrund der sehr guten Verträglichkeit einfach und gemäß Zulassung breit eingesetzt werden, ohne dass eine gesonderte durch die Therapie angezeigte medizinische Überwachung der Patienten nötig ist. Der G-BA erkannte Tafamidis im Juni 2012 auf Basis der Zulassungsstudie B3461020, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis gegenüber Placebo gezeigt wurde, im vorliegenden Anwendungsgebiet einen geringen Zusatznutzen zu.

Seit dieser ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Arzneimittel geändert. Nachdem Tafamidis knapp sieben Jahre lang die einzig verfügbare kausal wirksame pharmakologische Therapie für Patienten mit ATTR-PN darstellte, sind seit 2018 mit den Wirkstoffen Patisiran und Inotersen zwei weitere krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Für die erneute Nutzenbewertung von Tafamidis im Anwendungsgebiet ATTR-PN legte der G-BA Patisiran als zVT fest. Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier gefolgt. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zVT Patisiran wurde keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert. Die RCT B3461020 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die RCT APOLLO mit der zVT untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Therapien gegenüber Placebo. Ein methodisch tragfähiger indirekter Vergleich konnte anhand dieser Studien jedoch nicht durchgeführt werden, da sich die Studienpopulationen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, vorliegender *TTR*-Mutation und Vorbehandlungen erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unterscheiden. Da somit keine Evidenz identifiziert werden konnte, die sich zur Ableitung des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber Patisiran eignet, ist gemäß den Anforderungen der VerfO des G-BA ein **Zusatznutzen** von Tafamidis gegenüber Patisiran **im Anwendungsgebiet A nicht belegt**.

Anwendungsgebiet B: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

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

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

In der Kategorie **Morbidität** liegt für den Endpunkt Gesamthospitalisierung ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** und für die Endpunkte Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS und krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand des 6MWT jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Reduktion der Hospitalisierungen, einer Verzögerung der Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes. Demnach ergibt sich unter der Behandlung mit Tafamidis nach 30 Monaten ein um 18 % reduziertes Risiko für die Patienten im Krankenhaus behandelt werden zu müssen und die Patienten waren im Mittel nur 15,39 Tage (SD: 23,04) gegenüber 18,45 Tagen (SD: 24,33) im Placebo-Arm im Krankenhaus. Zudem zeigten Patienten im Tafamidis-Arm eine signifikant und klinisch relevant längere Gehstrecke im 6MWT im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm.

In der Kategorie patientenberichtete **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegt für den Endpunkt KCCQ-OSS für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo durch die bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Prozesses ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dies zeigte sich in einer Verzögerung der Verschlechterung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Kategorie **Nebenwirkungen**, erfasst anhand der unerwünschten Ereignisse, stehen insgesamt für die Therapie mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo den wenigen beobachteten Nachteilen eine Vielzahl an Vorteilen gegenüber, z. B. bei akuter Nierenschädigung der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und peripherer Neuropathie der SOC Erkrankungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Nervensystems. Diese gezeigten Vorteile sind beachtlich, da die Patienten im Placebo-Arm keinerlei aktive Behandlung im Vergleich zum Tafamidis-Arm erhielten. Die Nachteile hinsichtlich Gleichgewichtsstörung der SOC Erkrankungen des Nervensystems und Sinusitis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren durchweg vom Prüfarzt als nicht schwer eingeordnet und sind vermutlich den Nebenwirkungen von Tafamidis zuzuordnen. Sie sind insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung meist als sehr gut handhabbar einzustufen. Durch das sehr gute Sicherheitsprofil liegt im Vergleich zu Placebo, das selbst keine Nebenwirkungen verursacht, für die häufigen UE und häufigen nicht schweren UE sowie die UE von besonderem Interesse ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Tafamidis vor.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte durch die Behandlung mit Tafamidis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht in einer Verlängerung der Lebensdauer, der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der Verzögerung des Progresses und einem sehr guten Sicherheitsprofil. Dementsprechend stellte der G-BA bereits in seiner ersten Nutzenbewertung von Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Im vorliegenden Dossier wird für die Zielpopulation von Tafamidis im Anwendungsgebiet B, unheilbar erkrankte Patienten mit ATTR-CM, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tafamidis gegenüber Placebo abgeleitet.

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

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

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

Anwendungsgebiet A: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1

Die ATTR-PN ist eine seltene, progressive, tödlich verlaufende Polyneuropathie, die durch TTR-Amyloid-Ablagerungen an den Nerven hervorgerufen wird. Kennzeichen ist eine fortschreitende Neurodegeneration, die in Abhängigkeit von der vorliegenden *TTR*-Mutation zu einem breiten Spektrum motorischer, sensorischer und autonomer Symptome führt. Die Prävalenz in Deutschland ist unklar. Weltweit und innerhalb Europas gibt es große regionale Unterschiede bei der Prävalenz und beim vorherrschenden Phänotyp der TTR-Amyloidose. In Deutschland stellt der Val30Met-Genotyp die häufigste pathogene *TTR*-Mutation dar. Typische Symptome sind unter anderem Taubheit und Schmerzen, die sich von den Füßen bis in die oberen Extremitäten ausbreiten, sowie fortschreitende Muskelschwäche und Funktionsverlust in den Beinen, die innerhalb weniger Jahre eine Gehhilfe erforderlich machen. Die Patienten sind in ihrem alltäglichen Leben zunehmend eingeschränkt und auf Hilfe angewiesen und im späten Stadium der Erkrankung an einen Rollstuhl gebunden oder bettlägerig. Hinzu kommen Gewichtsverlust, Kachexie und eine erhöhte Infektionsneigung, die in vielen Fällen zum Tod führen.

Die Diagnose einer ATTR-PN ist schwierig, da die Symptome sehr variabel sind und die Abgrenzung gegenüber anderen Polyneuropathien schwierig ist. Dadurch kommt es oft zu mehreren Fehldiagnosen, bevor die korrekte Diagnose gestellt wird. So vergehen in Deutschland etwa 3-5 Jahre von den ersten Symptomen bis zur Diagnose einer ATTR-PN.

Das Manifestationsalter kann zwischen 20 und 80 Jahren erheblich divergieren. Patienten mit ATTR-PN sind insgesamt häufiger männlich. Schätzungen der medianen Überlebenszeit nach Auftreten erster Symptome liegen zwischen 4 und 17 Jahren, mit Unterschieden zwischen Genotypen, Regionen und früher oder später Manifestation.

Anwendungsgebiet B: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

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

Bei der ATTR-CM handelt es sich um eine unterdiagnostizierte Erkrankung mit herausfordernder Diagnosestellung. Es ist anzunehmen, dass es infolge der Zulassung von Tafamidis für dieses Anwendungsgebiet zu einer erhöhten Wahrnehmung der Erkrankung kommt. Mit einer erhöhten Wahrnehmung der Erkrankung ist ebenfalls von einem Anstieg der Diagnoserate auszugehen, der zu einer Erhöhung der Patientenzahlen führen kann.

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

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

Anwendungsgebiet A: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1

Neben Tafamidis sind seit 2018 mit Patisiran und Inotersen zwei weitere kausal wirksame Arzneimittel für die ATTR-PN zugelassen. Beide Wirkstoffe hemmen die Biosynthese des TTR-Proteins und senken dadurch die Konzentration des amyloidogenen Vorläuferproteins. Patisiran wird mittels intravenöser Infusion verabreicht und erfordert eine antiallergische Prämedikation. Inotersen wird subkutan injiziert und erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl sowie der Nierenwerte.

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

- zielgerichteten Therapiemöglichkeiten,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tafamidis ist ein zielgerichtetes, hoch selektives Chaperon zur Stabilisierung des nativen, tetrameren TTR. Als erster Vertreter der Wirkstoffklasse reduziert Tafamidis die Dissoziation des TTR-Tetramers in potenziell amyloidogene Monomere und damit die Ausbildung von TTR-Amyloid. Die fortschreitende Ablagerung von Amyloidfibrillen im peripheren Nervensystem wird somit verlangsamt und der Krankheitsverlauf effektiv verzögert. Tafamidis ist als einzige Therapieoption oral anwendbar und erfordert keine Prä- oder Begleitmedikation.

Langzeitdaten zeigen, dass Tafamidis langfristig das Fortschreiten neurologischer Einschränkungen verzögert, das Überleben der Patienten verlängern kann und dabei sehr gut verträglich ist. Entsprechend gilt Tafamidis bereits seit einigen Jahren als Standardtherapie der ATTR-PN im Stadium 1.

Anwendungsgebiet B: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tafamidis stellt demnach eine erstmalige, innovative, pharmakologische Therapieoption dar, die die Versorgungslücke in der ATTR-CM decken kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	ca. 230 ^b
B	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	1.784 [1.759-1.809]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 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.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Nicht zutreffend		
B	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Beträchtlich	1.784 [1.759-1.809]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	158.491,52
B	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	320.269,98

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Patisiran	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	447.031,57
B	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Best Supportive Care	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in den Fach- und Gebrauchsinformationen zu Tafamidis 20 mg und Tafamidis 61 mg sowie im RMP von Tafamidis beschrieben.

Anwendungsgebiet A: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1

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

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-Angabe nicht gegeneinander austauschbar.

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

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

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen. Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft sowie der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.
- Tafamidis sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Anwendungsgebiet B: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

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

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

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

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

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

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen. Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft sowie der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.
- Tafamidis sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Organtransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach Organtransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Organtransplantation erhalten, abgesetzt werden.

- Ein Anstieg in Leberfunktionstests und eine Verringerung von Thyroxin können auftreten.
- Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.