

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tafamidis Meglumin (Vyndaqel<sup>®</sup>)*

**Pfizer Pharma GmbH**

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

**Pfizer Specialty UK Limited**

## **Modul 1**

**Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier**

Stand: 12.12.2011

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>4</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....   | 5        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....   | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 9        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 10       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....  | 12       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 14       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 19       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 21       |

## Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....   | 5            |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....  | 6            |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 6            |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 7            |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 9            |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 9            |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 10           |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 12           |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 15           |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18           |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....   | 19           |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....   | 19           |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                          | 20           |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....                   | 20           |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 21           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                       |
|------------------|--|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code               |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                            |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                        |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                               |
| LTx              | Lebertransplantation                                   |
| mBMI             | Modifizierter Body Mass Index                          |
| NIS-LL           | Neuropathy Impairment Score-Lower Limb                 |
| RCT              | Randomized Controlled Trial                            |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                       |
| T4               | Thyroxin   |
| TESPO            | Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes     |
| THAOS            | Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey              |
| TQoL             | Total Quality of Life                                  |
| TTR              | Transthyretin  |
| TTR-FAP          | Familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ |
| Val30Met         | Aminosäureaustausch Valin→Methionin an Position 30     |
| VerfO            | Verfahrensordnung                                      |

## 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |   |
|--|---|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Pfizer Pharma GmbH<br>als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers<br>Pfizer Specialty UK Limited |
| <b>Anschrift:</b>                              | Linkstraße 10<br>D-10785 Berlin   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Name:</b>         | Friedrich Wilhelm Leverkus  |
| <b>Position:</b>     | Director Health Economics & Outcomes Research                                       |
| <b>Adresse:</b>      | Linkstraße 10<br>D-10785 Berlin   |
| <b>Telefon:</b>      | 030 55 00 55 52357  |
| <b>Fax:</b>          | 030 21502790  |
| <b>E-Mail:</b>       | friedhelm.leverkus@pfizer.com   |
| <b>Unterschrift:</b> |  |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |  |
|--|--|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Pfizer Specialty UK Limited  |
| <b>Anschrift:</b>                              | Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent CT13 9NJ<br>Vereinigtes Königreich |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Wirkstoff:</b>  | Tafamidis* (als Tafamidis-Meglumin)<br>*N-methyl D-(2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexyl)-<br>Ammonium; 2-(3,5-Dichlorphenyl)-Benzoxazol-6-<br>Carboxylat |
| <b>Markenname:</b> | Vyndaqel®  |
| <b>ATC-Code:</b>   | N07XX08  |

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

Amyloidablagerungen bestehen vornehmlich aus Fibrillen. Eine Voraussetzung für die Fibrillenbildung ist, dass das amyloidogene Protein einen hohen Anteil an  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen aufweist. Die sehr stabile  $\beta$ -Faltblatt-Struktur erlaubt eine prinzipiell unbegrenzte Polymerisation von normalerweise löslichen Plasmaproteinen untereinander und hindert zugleich Proteasen an deren Abbau. Da Transthyretin (TTR) physiologischerweise schon eine ausgeprägte  $\beta$ -Faltung aufweist, ist dieses Molekül prädestiniert, amyloidogen zu werden. Die Ursache der familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) ist eine Mutation des TTR-Gens. Die meisten Mutationen erhöhen die Amyloidogenität des TTR, indem sie das Gleichgewicht zwischen dem löslichen Tetramer und dem instabilen, proamyloidogenen Monomer zu letzterem verschieben und dadurch die Aggregation zu Amyloidfibrillen begünstigen. In typischen Fällen führen TTR-Amyloidosen zu Amyloidablagerungen an peripheren Nerven und an inneren Organen.

Der Wirkmechanismus von Tafamidis beruht auf der Stabilisierung der tetrameren Struktur des TTRs. Durch nicht-kooperative Bindung an dessen Thyroxin (T4) Bindungsstellen erhöht Tafamidis die Stabilität des Transthyretintetramers und verhindert dessen Dissoziation in amyloidogene Monomere. In Stabilitätsstudien korrelierte eine erhöhte TTR-Stabilität mit der klinischen Manifestation und zeigte, dass die Tetramerstabilisierung einen schützenden Effekt bedeutet. Die TTR-stabilisierende Wirkung legt nahe, dass Tafamidis die Produktion

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

amyloidogener TTR-Monomere verhindert und damit die neurodegenerativen Prozesse unabhängig von der zugrundeliegenden Mutationsvariante reduziert.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>  | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> | <b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b> |
|--|--------------------------------------|---|
| Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern | 16.11.2011                           | A                                       |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.   |                                      |   |

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

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

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b> | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet  |                                      |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet   |                 | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|-----------------|---|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung |   |
| A  | TTR-FAP         | <i>Best Supportive Care*</i>                    |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br/> * Im strengen Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses und nach den Standards der evidenzbasierten Medizin existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zur symptomatischen <i>Best Supportive Care</i> gegeben und wird die supportive symptomatische Therapie nicht ersetzen.</p> |                 |   |

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

Zur krankheitsmodifizierenden Behandlung der TTR-FAP steht bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung. Tafamidis kommt mithin eine Alleinstellung zu, eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) existiert nicht.

Die einzige krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit besteht in einer Lebertransplantation (LTx). Da Tafamidis die LTx nicht ersetzt, sondern ergänzend bei nicht-transplantierten Patienten zur Verzögerung der Krankheitsprogression eingesetzt wird/werden soll, kommt die LTx als Vergleichstherapie nicht in Frage.

Als Standardbehandlung, z. B. vor einer eventuellen LTx, erhalten TTR-FAP-Patienten in Abhängigkeit vom individuellen Erkrankungsverlauf eine symptomatische Behandlung (*Best Supportive Care*). Diese umfasst unter anderem die medikamentöse Kontrolle gastrointestinaler Störungen, die Gabe von Analgetika, Antikonvulsiva, Antibiotika, Antidepressiva sowie Nahrungssupplementen. Die einzelnen Komponenten der *Best Supportive Care* sind zugelassen zur Behandlung einzelner TTR-FAP bedingter Symptome

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(z. B. neuropathischer Schmerzen), besitzen jedoch keine Zulassung nach § 6 III Nr. 1 GBA-VerfO zur Behandlung der Indikation TTR-FAP.

Es wird vermutet, dass bereits bestehende Amyloid-Ablagerungen nicht reversibel sind und Symptome weiterhin behandelt werden müssen. Daher war *Best Supportive Care* in allen für das vorliegende Dossier zugrunde liegenden klinischen Studien zugelassen. Der Zusatznutzen von Tafamidis kann daher direkt durch den Vergleich mit Placebo aus den Studien abgeleitet werden. Dies wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 17.8.2011 (Vorgangsnummer 2011-B-021) bestätigt.

### 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)*

Aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen gilt das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß EG-Verordnung 141/2000. Mit der Erteilung der Zulassung gelten der Nutzen und der Zusatznutzen als belegt. Demzufolge müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Um den Reviewern die Möglichkeit zu geben, ein besseres Verständnis der Datenbasis zu erlangen, wurden über die gesetzlichen Forderungen hinaus in Modul 4 die Abschnitte 4.3.1 ff dargelegt.

*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)*

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

| Anwendungsgebiet       |                 | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|------------------------|-----------------|---|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung |   |
|                        |                 |   |
|                        |                 |   |

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

## 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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)*

TTR-FAP ist eine schwerwiegende, progrediente und lebensbedrohende Erkrankung. Die mit der TTR-FAP einhergehende signifikante Morbidität und Mortalität basiert einerseits auf einer fortschreitenden Organschädigung insbesondere von Herz und Nieren, die letztlich zum Versagen der genannten Organe führen kann, andererseits auf der Amyloid-assoziierten Polyneuropathie und der damit verbundenen Verschlechterung der Funktion des aktiven Bewegungsapparates und des autonomen Nervensystems. All dies hat deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und deren Selbstständigkeit. Der kontinuierliche und irreversible Verlust der Organfunktionen führt bei TTR-FAP-Patienten in der Regel innerhalb von 9 bis 11 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome zum Tod.

Die Ursache liegt in verschiedenen Mutationen des TTR-Gens. Diese Mutationen können zu Proteinfehlfaltungen führen die wiederum zu irreversiblen Ablagerung von Amyloidfibrillen in verschiedenen Organen und an peripheren Nervenbahnen führen können. Aus diesem Grund sollte jede Therapie, die eine Verlangsamung der Krankheitsprogression zum Ziel hat, so früh wie möglich zur Anwendung kommen.

Tafamidis ist zugelassen zur Behandlung der TTR-FAP bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Diese Patientengruppe stellt gleichzeitig die Zielpopulation für Tafamidis dar.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisher einzige für TTR-FAP-Patienten verfügbare kausal wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Hemmung der Krankheitsprogression ist die LTx, die selbst ein nicht zu vernachlässigendes Mortalitätsrisiko birgt. Dabei wird das Organ, das das krankhaft veränderte Protein bildet, durch eine gesunde Leber ersetzt. Irreversible Beeinträchtigungen wie Organschäden, Nervenfunktionsstörungen und kardiologische Symptome können durch die LTx, wenn überhaupt, nur marginal verbessert werden, da bereits bestehende Ablagerungen und Schädigungen nicht reversibel sind. Die Verfügbarkeit von Spenderorganen ist begrenzt und betroffene Patienten müssen eine Wartezeit in Kauf nehmen, während der die Erkrankung fortschreitet, was bedeutet, dass, sobald das Fortschreiten über ein gewisses Stadium hinaus geht, eine Kontraindikation für die LTx bzw. ein weiter erhöhtes Mortalitätsrisiko folgt.

Tafamidis ist ein Medikament einer neuen Wirkstoffklasse von TTR-Stabilisatoren, das die Bildung von TTR-Amyloidfibrillen hemmt und die irreversible Progression der Polyneuropathie verzögert. Tafamidis greift somit kausal in den pathologischen Mechanismus der TTR-FAP ein.

Drei klinische Studien demonstrierten einen nachhaltigen positiven Effekt der Therapie mit Tafamidis. Dieser wurde anhand des *Neuropathic Impairment Score-Lower Limb* (NIS-LL), der Lebensqualität (*Total Quality of Life*; TQoL) und des Ernährungszustandes (modifizierter *Body Mass Index*, mBMI) bestimmt. Die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts stützt die zugrunde gelegte Hypothese einer Stabilisierung des TTR-Proteins und damit der Hemmung der progressiven Neuropathie und Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lebensqualität der Patienten.

*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 3.2.3)*

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

| Anwendungsgebiet       |                 | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|-----------------|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung |  |
| A                      | TTR-FAP         | 15   |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*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 3.2.4 und Modul 4 [alle*

*Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

Tafamidis ist die erste kausal wirkende Medikation in der Indikation TTR-FAP. Die Bereitstellung einer Behandlungsmöglichkeit in dieser lebensbedrohlichen Indikation stellt einen **erheblichen Zusatznutzen** dar.

In der ersten jemals durchgeführten randomisierten klinischen Studie (RCT) in der Indikation TTR-FAP (Studie Fx-005) konnte in einem für die extreme Seltenheit der Erkrankung (ca. 1,1 Patienten pro 100.000 Einwohner in Europa) umfassenden Patientenkollektiv mit hoher Ergebnissicherheit eine erhebliche Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte durch die Behandlung mit Tafamidis nachgewiesen werden. Diese RCT schloss Patienten der mit 85% weltweit häufigsten Mutationsvariante Val30Met ein. Alle Patienten wurden mit der derzeitigen Standardtherapie *Best Supportive Care* behandelt, einer individuellen symptomatischen Therapie. Der Placebo-Arm kann demzufolge der Vergleichstherapie *Best Supportive Care* gleichgesetzt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der alleinigen Gabe von *Best Supportive Care* kann direkt vergleichend abgeleitet werden.

Neurologische Veränderungen werden über den NIS-LL (0 bis 88 Punkte) erfasst. Placebo-Patienten mit ausschließlicher *Best-Supportive-Care*-Behandlung verschlechterten sich während der 18 Behandlungsmonate um 5,8 Punkte, während sich Tafamidis-Patienten nur um 2,8 Punkte verschlechterten ( $p=0,02$ ). Durch die zusätzliche Gabe von Tafamidis kann die Zunahme der neurologischen Einschränkung um 52% reduziert werden. Als vom Patienten spürbare Progression wird eine Veränderung von 2 Punkten im NIS-LL beschrieben. Nach 18 Monaten hatten 45% der Tafamidis-Patienten keine spürbare Progression ( $<2$  Punkte), verglichen mit 29,5% der Placebo-Patienten ( $p=0,0682$ ).

Für die Indikation TTR-FAP in besonderem Maße therapie- und patientenrelevant ist der Ernährungszustand der Patienten (abgebildet durch den mBMI). Bei ausschließlich mit *Best Supportive Care* behandelten Placebo-Patienten verschlechterte sich der mBMI in 18 Monaten um  $33,8 \text{ kg/m}^2 \cdot \text{g/L}$ , während Tafamidis-Patienten sich sogar verbesserten (um  $39,3 \text{ kg/m}^2 \cdot \text{g/L}$ ;  $p<0,0001$ ). Tafamidis bewirkt somit eine signifikante Verbesserung des Ernährungsstatus. Ein befriedigender Ernährungsstatus ist eine wichtige Voraussetzung für eine Lebertransplantation und korreliert direkt mit deren Erfolg und Prognose.

Die Lebensqualität (TQoL; -2 bis 138 Punkte) der Placebo-Patienten verschlechterte sich nach 18 Monaten um 7,8 Punkte, während die Lebensqualität der zusätzlich mit Tafamidis behandelten Patienten nur um 2,7 Punkte abnahm ( $p=0,209$ ). Zwar erreicht der Unterschied aufgrund der großen Streuung keine statistische Signifikanz, dennoch ist der Trend zum Erhalt der Lebensqualität durch Tafamidis deutlich ersichtlich.

Die Patienten der Placebo-Gruppe in der RCT Fx-005 zeigten die gleiche Krankheitsprogression wie unbehandelte Patienten in einer Korrelationsstudie (Fx1A-OS-001). Die zusätzliche Gabe von Tafamidis kann die Progression gegenüber mit individueller

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Best Supportive Care* behandelten Patienten reduzieren, den Ernährungsstatus verbessern und die Lebensqualität erhalten.

Subgruppenanalysen zeigten keine Unterschiede der progressionshemmenden Wirkung in Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht, wobei aufgrund der kleinen Gruppengrößen keine statistisch aussagekräftigen Aussagen gemacht werden können. Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung wurde nicht durchgeführt, da fast ausschließlich Patienten im Stadium I in die RCT eingeschlossen waren.

Um den mutationsunabhängigen pharmakologischen Wirkmechanismus von Tafamidis klinisch zu bestätigen, wurden Patienten mit einer der extrem seltenen Non-Val30Met-Mutationsvarianten (weltweit ca. 15% aller Patienten) in eine offene Studie eingeschlossen und hinsichtlich TTR-Stabilisierung und patientenrelevanter Endpunkte untersucht. Obwohl keine direkten Vergleiche anhand einer offenen Studie möglich waren, konnte die pharmakologische Wirkung von Tafamidis bei Patienten mit anderen Mutationsvarianten bestätigt werden. Auf dieser Grundlage wurde eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ erteilt. Es wurde eine kontinuierliche Erhebung weiterer Daten im Rahmen einer Substudie des *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS)-Registers vereinbart, sodass im Laufe der Zeit insbesondere für die seltenen Non-Val30Met-Patienten weitere Evidenz generiert werden kann.

Die Gesamtdatenlage zu diesem frühen Zeitpunkt der Zusatznutzenbewertung demonstriert aufgrund der Validität und Ergebnissicherheit der RCT Fx-005 und der Verfügbarkeit unterstützender Daten aus Nicht-RCT mit hoher Wahrscheinlichkeit einen erheblichen Zusatznutzen von Tafamidis durch die Hemmung der Progression der neurologischen Einschränkungen, der Verbesserung des Ernährungszustandes und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität. Die kontinuierliche Neurodegeneration und das Eintreten irreversibler Funktionsstörungen kann im Vergleich zur alleinigen Gabe von *Best Supportive Care* erheblich verringert werden.

Demzufolge besteht für alle Patienten der Zielpopulation ein erheblicher Zusatznutzen von Tafamidis, da für alle Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird.

## 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 <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung |   |                          |                                 |
| A   | TTR-FAP         | Erwachsene Patienten mit einer familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I | Erheblicher Zusatznutzen | 15                              |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                 |   |                          |                                 |

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

| Anwendungsgebiet  |                 | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|-----------------|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung |  |  |
| A   | TTR-FAP         | 201.254,26 €* bis<br>203.980,26 €*       | 3.018.813,90 €* bis<br>3.059.703,90 €*     |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>* Diese Kosten enthalten sowohl die Kosten für das Arzneimittel als auch für die <i>Best Supportive Care</i> als Basistherapie (zusätzlich notwendige GKV-Leistung). |                 |  |  |

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

|  |
|--|
| <b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>  |
| 3.018.813,90 €* bis<br>3.059.703,90 €*   |
| * Diese Kosten enthalten sowohl die Kosten für das Arzneimittel als auch für die <i>Best Supportive Care</i> als Basistherapie (zusätzlich notwendige GKV-Leistung). |

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |                 | Bezeichnung der Patientengruppe   | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|-----------------|---|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung |   |  |  |
| A  | TTR-FAP         | Erwachsene Patienten mit einer familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I | 201.254,26 €* bis<br>203.980,26 €*       | 3.018.813,90 €* bis<br>3.059.703,90 €*     |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br/> * Diese Kosten enthalten sowohl die Kosten für das Arzneimittel als auch für die <i>Best Supportive Care</i> als Basistherapie (zusätzlich notwendige GKV-Leistung).</p> |                 |   |  |  |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

|  |
|--|
| <b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>  |
| 3.018.813,90 €* bis<br>3.059.703,90 €*   |
| * Diese Kosten enthalten sowohl die Kosten für das Arzneimittel als auch für die <i>Best Supportive Care</i> als Basistherapie (zusätzlich notwendige GKV-Leistung). |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                 | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe  | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|-----------------|--|---|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung |  |   |  |  |
| A                      | TTR-FAP         | <i>Best Supportive Care</i>                                  | Erwachsene Patienten mit einer familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I | 4.382 €bis<br>7.108 €                    | 65.730 €bis<br>106.620 €                   |

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)*

Tafamidis ist verschreibungspflichtig; gemäß Fach- und Gebrauchsinformation sollte die Therapie von einem in der Behandlung von TTR-FAP-Patienten erfahrenen Arzt begonnen werden und unter dessen Kontrolle verbleiben.

Die in der Fach- und Gebrauchsinformation empfohlene Dosis von Tafamidis ist einmal täglich 20 mg *per os*. Die Weichkapseln müssen unzerkaut mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist Tafamidis mit Vorsicht anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tafamidis und über 1 Monat nach Behandlungsende kontrazeptive Maßnahmen durchführen. Die Anwendung von Tafamidis während Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen. Im Falle einer Schwangerschaft einer Frau, deren Partner Tafamidis einnimmt, wird dem verantwortlichen Arzt empfohlen, diese in das *Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes* (TESPO) Programm aufzunehmen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tafamidis ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen Tafamidis oder einen der sonstigen Bestandteile. Insbesondere Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz sollten Tafamidis nicht einnehmen.

Eine routinemäßige Risikominimierung, insbesondere hinsichtlich der häufigsten identifizierten Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen, wird durch entsprechende Warn- und Sicherheitshinweise und der Darstellung der Nebenwirkungen in der Fach- und Gebrauchsinformation sichergestellt. Eine generell empfohlene Pharmakovigilanz-Maßnahme stellt die empfohlene Aufnahme der Patienten in das weltweite THAOS-Register dar.

Aufgrund der Zulassung von Tafamidis unter „Außergewöhnlichen Umständen“ gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 wurde Pfizer verpflichtet, innerhalb des THAOS-Registers die Wirkungen von Tafamidis auf den Krankheitsverlauf und dessen Langzeitsicherheit bei Non-Val30Met-Patienten zu untersuchen und jährliche Aktualisierungen der gesammelten Daten im Rahmen der jährlichen Neubewertung einzureichen.

Tafamidis sollte in die Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) aufgenommen 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 einer Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.