

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

*Tafamidis Meglumin (Vyndaqel®)*

**Pfizer Pharma GmbH**

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

**Pfizer Specialty UK Limited**

**Modul 3 A**

*Symptomatische familiäre Amyloidpolyneuropathie vom  
Transthyretin-Typ (TTR-FAP)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	29
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	32
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	51
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	54
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	55
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	58
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	59
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	59

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Stadien der familiären Amyloidpolyneuropathy vom Transthyretin-Typ .....	14
Tabelle 3-2: Abnahme der Lebensqualität in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums .....	15
Tabelle 3-3: Durch die Beeinträchtigung sensorischer, motorischer und autonomer Nerven hervorgerufene Symptome .....	17
Tabelle 3-4: TTR-Stabilisierung in Non-Val30Met-Patienten in Studie Fx1A-201 .....	26
Tabelle 3-5: Unerwünschte Ereignisse, für die ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation Tafamidis bestehen könnte.....	28
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der theoretischen Prävalenz in Deutschland .....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	46
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	47
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	48

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Angenommener Mechanismus der familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP).....	13
Abbildung 2: Differentialdiagnose der Transthyretin-Amyloidose (ATTR) .....	19
Abbildung 3: Veränderung der neurologischen Funktion (NIS-LL) und Lebensqualität (TQoL) in den ITT-Populationen während der klinischen Studien Fx-005, Fx-006 und Fx1A-201. ....	27
Abbildung 4: Veränderung des Ernährungszustandes während der klinischen Studien Fx-005, Fx-006 und Fx1A-201. ....	27

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Serumamyloid A
AL-Amyloidose	Immunglobulin-Leichtketten-Amyloidose
ASR	Annual Safety Report
ATTR	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	ATTR-Kardiomyopathie
BÄK	Bundesärztekammer
CIDP	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy
DDD	Defined Daily Dose
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Standardisiertes EQ-5D Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre Amyloidpolyneuropathie
FAPWTR	Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry
FOI	Fraction of Initial
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention to Treat
ITTSA	Immunoturbidimetrischer Stabilisationsassay
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
mBMI	Modifizierter Body Mass Index
MELD	Model for Endstage Liver Disease
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score-Lower Limb
Norfolk TQoL	Norfolk Total Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Total Quality of Life, TQoL)
n.z.	Nicht zutreffend

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PND	Polyneuropathy Disability
PSUR	Periodical Safety Update Report
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Fachinformation (Summary of Product Characteristics)
TESPO	Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes
THAOS	Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcomes Survey
TTR	Transthyretin (Protein)
<i>TTR</i>	Transthyretin (Gen)
TTR-FAP	Familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
Val30Met	Aminosäureaustausch Valin→Methionin an Position 30

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Zur Behandlung der familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) steht bisher keine wirksame medikamentöse Therapie zur Verfügung. Die einzige bereits verfügbare krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit der tödlich verlaufenden Krankheit besteht in der Lebertransplantation. Diese bringt jedoch selbst ein erhebliches Mortalitätsrisiko mit sich (Barreiros et al., 2010) und erfordert aufgrund der Verfügbarkeitslage an Transplantaten eine Aufnahme der Patienten auf eine Warteliste (siehe Abschnitt 3.2). In Abhängigkeit vom individuell sehr unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung und den primär betroffenen Organen erhalten betroffene Patienten eine symptomatische Behandlung (Röcken et al., 2006). Diese umfasst unter anderem die medikamentöse Kontrolle gastrointestinaler Störungen, die Gabe von Analgetika und/oder Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin) zur Linderung neuropathischer Schmerzzustände, Antibiotika und Antidepressiva (Benson, 2003, Matusiewicz et al., 2011).

Tafamidis wurde als Stabilisator des löslichen Transthyretin (TTR)-Tetramers und Dissoziations-Inhibitor zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer

familiärer Amyloidpolyneuropathie entwickelt. Tafamidis ist zugelassen zur Behandlung der familiären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

Als einzige medikamentöse Behandlungsmöglichkeit der äußerst seltenen TTR-FAP-Erkrankung wurde Tafamidis aufgrund seines neuartigen, TTR-stabilisierenden Wirkmechanismus und der Aussicht auf einen damit verbundenen signifikanten Fortschritt in der Behandlung der TTR-FAP von der Europäischen Kommission im Jahr 2006 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ausgewiesen (*Orphan Drug Designation*) (Commission of the European Communities, 2006, EMA Committee for Orphan Medicinal Products, 2009).

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Gabe von Tafamidis die Progression der peripheren Neuropathie zu verlangsamen, den Allgemeinzustand signifikant verbessern sowie die Lebensqualität von TTR-FAP-Patienten erhalten kann.

Tafamidis soll sich in die existierenden Behandlungsstandards einfügen. Die Lebertransplantation kommt als Vergleichstherapie nicht in Frage, da sie keine alternative Therapie zu Tafamidis darstellt, sondern im Gegenteil durch Tafamidis ergänzt werden soll. Die eingangs geschilderte symptomatische Behandlung ist für mit Tafamidis behandelte Erkrankte weiterhin notwendig, da Tafamidis das Fortschreiten der Erkrankung zwar verlangsamen kann (siehe Modul 4), bereits entstandene Schädigungen des Nervensystems aber irreversibel sind.

Im strengen Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und nach den Standards der evidenzbasierten Medizin existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis soll ergänzend zur symptomatischen Behandlung gegeben werden, diese aber nicht ersetzen.

Aktuell stellt die symptomatische Behandlung die bestmögliche Behandlung von TTR-FAP-Patienten, bei denen keine Lebertransplantation durchgeführt wurde, dar (Röcken et al., 2006) und ist am ehesten als Vergleichstherapie geeignet. Die symptomatische Behandlung wurde auch im Rahmen des klinischen Studienprogramms als Standardtherapie der TTR-FAP anerkannt. Aus diesen Gründen wird sie in diesem Dossier als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Sie wird im Folgenden, auch auf Vorschlag des G-BA, als *Best Supportive Care* bezeichnet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist hier nicht als Komparator im Sinne der evidenzbasierten Medizin zu verstehen, da Tafamidis *Best Supportive Care* nicht ersetzen, sondern ergänzen soll.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des*

*Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 17. August 2011 stattgefunden (Vorgangsnummer 2011-B-021) (Welke et al., 2011). In dessen Rahmen wurde auch eine von Pfizer gestellte Frage hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie erörtert.

Der G-BA gab in seiner Antwort zu verstehen, dass die *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt werden soll, da dies nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die regelgerechte und zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet der Zielpopulation sei.

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

Im Vordergrund der Versorgung stehen symptomatische Therapien, die die direkt mit der Neuropathie verbundenen Symptome, wie z. B. neuropathische Schmerzen und sensorische, motorische, und autonome Ausfälle des Nervensystems, lindern sollen, sowie unterstützende Behandlungen, die auf eine Verbesserung der sekundären Krankheitserscheinungen, wie z. B. gastrointestinale Störungen, Malabsorption, Kachexie und den damit verbundenen schlechten Allgemeinzustand zielen (Benson, 2003). Zum Einsatz kommen Analgetika (Opioide wie Oxycodon oder Tramadol und nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe wie Metamizol oder Uridin-Cytidin-Präparate), Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin) und Antidepressiva (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Citalopram). Unterstützend werden Mittel zur Verbesserung der Magen-Darm-Funktion (Säureregulatoren, Diuretika, Laxativa), Vitamin- und Aufbaupräparate und in schweren Fällen parenterale Ernährung eingesetzt. Zur Behandlung opportunistischer Infektionen werden nach Bedarf Antibiotika gegeben (Matusiewicz et al., 2011, Röcken et al., 2006, Pfizer Pharma GmbH, 2011). Alle diese Behandlungsformen zielen auf die Milderung der mit der TTR-FAP assoziierten Symptomatik. Das im vorliegenden Dossier zu bewertende Arzneimittel Tafamidis kann einen wichtigen Beitrag leisten, die Progression der Polyneuropathie zu verlangsamen und TTR-FAP-Patienten möglichst lange in einem guten Gesundheitszustand zu halten. Sie hat damit, zusätzlich zur Stabilisierung der unter symptomatischer Behandlung sinkenden Lebensqualität, einen positiven Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit und das Ergebnis

einer durchgeführten Lebertransplantation sowie auf die Lebensqualität nach der Transplantation.

Es existiert derzeit kein weiteres Medikament, welches vergleichbare Wirkung besitzt und zu diesem Zweck eingesetzt werden könnte. Auch mit Tafamidis sind bereits bestehende Amyloid-Ablagerungen nicht reversibel und Symptome müssen weiterhin behandelt werden. Daher war *Best Supportive Care* in den für das vorliegende Dossier zugrundeliegenden klinischen Studien zugelassen. Der Zusatznutzen von Tafamidis kann somit 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 (Welke et al., 2011).

Eine Vergleichstherapie zu Tafamidis im strengen Sinne existiert nicht. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird in diesem Dossier nach §6 Satz 3 der Verfahrensordnung nach §35a SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011) als zweckmäßige Vergleichstherapie die *Best Supportive Care* herangezogen:

1. Die einzelnen Behandlungen der *Best Supportive Care* besitzen zwar keine direkte Indikation zur TTR-FAP, sind jedoch zugelassen zur Behandlung der jeweiligen durch die TTR-FAP bedingten Symptome wie z. B. neurogene Schmerzen oder gastro-intestinale Störungen.
2. Die *Best Supportive Care* der TTR-FAP ist durch die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) erbringbar.
3. Der patientenrelevante Nutzen der *Best Supportive Care* der TTR-FAP ist noch nicht durch den G-BA festgestellt. Es stehen allerdings keine Alternativen zur Verfügung, bei denen dies der Fall wäre.
4. Die *Best Supportive Care* stellt die Standardbehandlung für TTR-FAP-Patienten dar.
5. Alternativen zur *Best Supportive Care* existieren nicht. Viele der einzelnen Komponenten werden in der Regel durch Generika abgedeckt, wodurch die Wirtschaftlichkeit gewährleistet ist.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben zur Art der Vergleichstherapie *Best Supportive Care* stützen sich auf die interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen der Deutschen Gesellschaft für Amyloidkrankheiten (Röcken et al., 2006) und einen Übersichtsartikel (Benson, 2003) aus dem Journal *Best Practice & Research: Clinical*

*Rheumatology*, welches regelmäßig evidenzbasierte Zusammenfassungen zur Therapie muskuloskeletaler Erkrankungen veröffentlicht. Dieser Artikel, und die Arbeit zur Erfolgswahrscheinlichkeit von Lebertransplantationen bei TTR-FAP in Deutschland (Barreiros et al., 2010) wurden in einer Recherche von Datenbanken medizinischer Fachliteratur (Medline) identifiziert.

Zur genaueren Feststellung der in Deutschland bevorzugten Therapien wurde eine Analyse von Abrechnungsdaten unter dem Abrechnungscode ICD10 E85.1 „*Neuropathic heredofamilial amyloidosis*“ einer gesetzlichen Krankenkasse vom Antragsteller in Auftrag gegeben (Matusiewicz et al., 2011) und eine Stichprobenanalyse in mit der Behandlung von TTR-FAP befassten Zentren in Deutschland (Pfizer Pharma GmbH, 2011) durchgeführt.

Dokumente des G-BA, der *European Medicines Agency* (EMA) und Gesetzestexte wurden von den Webseiten der Behörden bezogen oder von diesen direkt zur Verfügung gestellt.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- BARREIROS, A. P., POST, F., HOPPE-LOTICHIUS, M., LINKE, R. P., VAHL, C. F., SCHAFERS, H. J., GALLE, P. R. & OTTO, G. 2010. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl*, 16, 314-23.
- BENSON, M. D. 2003. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17, 909-27.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES 2006. COMMISSION DECISION of 28-VIII-2006 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of "N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate" as an orphan medicinal product. Brussels: European Medicines Agency.
- EMA COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS 2009. Public summary of positive opinion for orphan designation of N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate for the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *European Medicines Agency*.
- FÜNFTEES BUCH SOZIALGESETZBUCH (SGB V) 2011. §130b Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern über Erstattungsbeträge für Arzneimittel. In: DEUTSCHER BUNDESTAG (ed.). Berlin: Bundesanzeiger.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2011. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.
- MATUSIEWICZ, D., LUX, G., NEUMANN, A. & WASEM, J. 2011. Kostenstudie für Versicherte mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose. *Gutachten Stiftungslehrstuhl Medizinmanagement Universität Duisburg-Essen*.

- PFIZER PHARMA GMBH 2011. Ermittlung der Behandlungskosten für Patienten mit Familiärer Amyloid Polyneuropathie (FAP) - Eine Stichprobenanalyse aus behandelnden Zentren
- RÖCKEN, C., ERNST, J., HUND, E., MICHELS, H., PERZ, J., SAEGER, W., SEZER, O., SPULER, S., WILLIG, F. & SCHMIDT, H. H. 2006. [Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses--published by the German Society of Amyloid Diseases ([www.amyloid.de](http://www.amyloid.de))]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131, S45-66.
- WELKE, J., MÜLLER, T., GRÜNE, M., BOUSLOUK, M., RASCH, A. & REICHEL, A. 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. §8 (1) AM-NutzenV Beratungsanforderung Nr.:2011-B-021. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die TTR-FAP ist eine lebensbedrohliche systemische Erkrankung, bei der die normale Funktion verschiedener Gewebe und Organe durch die übermäßige Ablagerung von unlöslichen, fibrillären Proteinen (Amyloide) beeinträchtigt werden kann. Der Prozess beginnt bei der Geburt; erste krankheitsspezifische Symptome durch die wachsenden Ablagerungen entwickeln sich jedoch erst im Erwachsenenalter. Innerhalb von ca. 10 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome führt die Erkrankung in der Regel durch kontinuierlichen Verlust der physiologischen Organfunktionen schließlich zum Tod (Coutinho et al., 1980).

Die genetische Ursache der TTR-FAP liegt in Mutationen des *TTR*-Gens, das für TTR, ein Thyroxin-Transport- und Retinol-Bindeprotein, kodiert. Diese Mutationen führen zu einer veränderten Aminosäuresequenz, die eine strukturelle Destabilisierung des löslichen TTR-Tetramers zur Folge haben kann. Die physiologische Neigung des TTR-Tetramers zur Dissoziation in Monomere kann durch die veränderte Aminosäure verstärkt werden, wodurch vermehrt Monomere der mutierten Variante frei zirkulieren. Diese neigen zu einer fehlerhaften Faltung, was die Aggregation und somit die Bildung von Oligomeren begünstigt, welche schließlich als fibrilläre bzw. amorphe Amyloidaggregate in verschiedenen Organen und an peripheren Nervenbahnen akkumulieren (Abbildung 1) (Buxbaum, 2007).

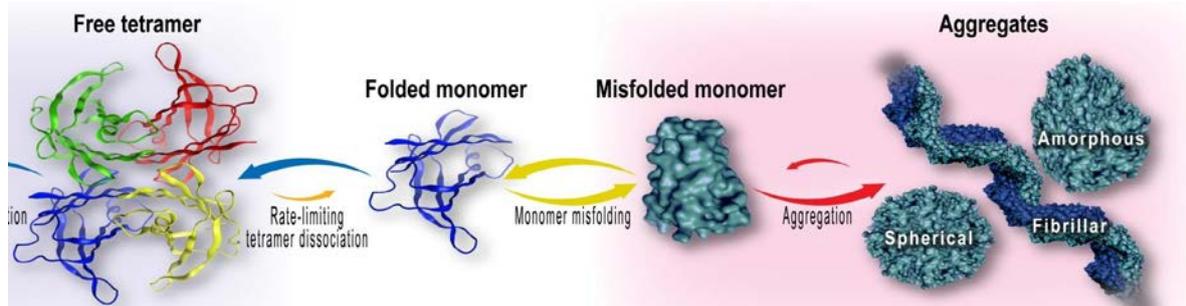


Abbildung 1: Angenommener Mechanismus der familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP)

Von links: TTR wird in der Leber gebildet und als Tetramer in die Blutbahn sezerniert. Es liegt in einem physiologischen Gleichgewicht mit Monomeren vor, die zur Protein-Missfaltung neigen. Abnorm gefaltete Monomere aggregieren zu unlöslichen Oligomeren und akkumulieren als Amyloidaggregate in verschiedenen Organen. Die Neigung zur Dissoziation in freie Monomere sowie deren fehlerhafte Faltung und Aggregation zu Amyloiden werden durch amyloidogene Mutationen verstärkt (Buxbaum, 2007).

Transthyretin-Amyloidose (ATTR) tritt überwiegend in zwei Phänotypen auf: zum einen manifestiert sich ein aggressiver Phänotyp mit vorwiegender Beteiligung des peripheren Nervensystems und Symptomen einer peripheren Polyneuropathie (TTR-FAP; ab dem 30. Lebensjahr) (Hammarström et al., 2002, Quintas et al., 2001), zum anderen kann sich ein später Phänotyp mit prädominantem oder isoliertem Herzbefall entwickeln (ATTR-CM; ab dem 50. Lebensjahr) (Hund et al., 2001, Jacobson et al., 1997). Charakteristisch für die TTR-FAP ist die primäre Ablagerung der Amyloidfibrillen an den sensorischen und motorischen Nerven des peripheren Nervensystems, das die Organe und Gliedmaßen mit dem zentralen Nervensystem verbindet. Ebenfalls betroffen ist das autonome Nervensystem, das unbewusst gesteuerte Organfunktionen wie Herzschlag, Atmung und Verdauung kontrolliert. Der genaue Mechanismus, über den Ablagerungen von TTR-Amyloid auf den Nerven Neurotoxizität induzieren, ist unklar. Überraschenderweise wurde in mehreren Untersuchungen gezeigt, dass nicht die Amyloid-Polymere, sondern vielmehr Monomere und Oligomere mit geringem Molekulargewicht die größte Toxizität besitzen (Andersson et al., 2002, Coimbra und Andrade, 1971b, Coimbra und Andrade, 1971a, Reixach et al., 2004, Sousa et al., 2001).

Die überwiegende Zahl aller verzeichneten mit TTR-FAP assoziierten Mutationen sind Einzelnukleotid-Substitutionen in den kodierenden Abschnitten des *TTR*-Gens auf Chromosom 18, welche zum Austausch einzelner Aminosäuren führen. Alle bekannten Mutationen, die im Zusammenhang mit klinischer TTR-FAP stehen, beeinflussen nachweislich die Stabilität des TTR-Proteins in seiner tetrameren Form (Hammarström et al., 2002, Quintas et al., 2001). Auch die Wildtypform des TTR-Proteins neigt in monomerer Form in geringem Maße zur Aggregation; dies kann bei älteren Menschen zur sogenannten senilen systemischen Amyloidose führen, bei der sich Amyloidablagerungen vor allem in Lunge, Leber, Nieren und besonders auch dem Herzen bilden (Saraiva, 2002, Westermark et al., 1990). Von über 100 bekannten amyloidogenen Genvarianten sind die meisten wiederum mit einer Polyneuropathie assoziiert. Weltweit ist in ca. 85% der Fälle eine Val30Met-Mutation im TTR-Protein die Ursache für eine pathologische Proteinkonformation und die

Ausbildung einer familiären Amyloidpolyneuropathie (Connors et al., 2003, Saraiva, 2001). Für Deutschland geht man von einer Rate von ca. 50-87% Val30Met-Mutationen aus (Pfizer Pharma GmbH, 2011, Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register, 2009).

Der Erbgang verläuft autosomal dominant: Die Anwesenheit eines mutierten Allels reicht für das Auftreten der Krankheit aus und die Wahrscheinlichkeit, dass Betroffene das mutierte Allel und damit die Krankheit an ihre Kinder vererben, liegt bei 50% (Andrade, 1952, Andrade et al., 1969). Die Penetranz ist allerdings selbst innerhalb einzelner Familienstammbäume oft unvollständig (Hellman et al., 2008).

Hauptausprägung der TTR-FAP ist, unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation, dem ethnischen oder geographischen Hintergrund, eine progressive, von der Krankheitsdauer abhängige Neuropathie des sensomotorischen und autonomen Nervensystems, die letztendlich zum Tode führt (Ando et al., 2005, Andrade, 1952, Benson, 2001, Costa et al., 1978, Herlenius et al., 2004).

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.

Das Fortschreiten der Erkrankungen kann entsprechend dem Grad der Beteiligung der sensorischen, motorischen und autonomen Nerven in drei Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3-1)(Coutinho et al., 1980).

Tabelle 3-1: Stadien der familiären Amyloidpolyneuropathy vom Transthyretin-Typ

	<b>Stadium I</b>	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b>
Sensorische Nerven	Mild / moderat	Moderat / schwerwiegend	Schwerwiegend
Motorische Nerven	Mild	Mild / moderat	Schwerwiegend
Befall der Gliedmaßen	Untere Gliedmaßen	Untere und obere Gliedmaßen	Untere und obere Gliedmaßen
Autonome Nerven	Mild	Moderat	Schwerwiegend
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Keine bis minimal	Erheblich	Umfassend bis tiefgreifend
Fortbewegung	Keine Hilfe benötigt	Hilfe benötigt	Rollstuhl benötigt bzw. an das Bett gefesselt
Durchschnittliche Dauer	4-5 Jahre	3-4 Jahre	2-3 Jahre

Quelle: (Coutinho et al., 1980)

Diese Einteilung hat sich in der klinischen Praxis durch ihre Kombination aus neurologisch-klinischen Parametern und dem Einschluss direkt patientenrelevanter Parameter bewährt.

Patienten im Stadium I leiden unter milden bis moderaten Ausfällen des Nervensystems, die aber gleichwohl zu schwerwiegenden Konsequenzen führen können. So kann z. B. der Verlust des Temperaturempfindens zu Verbrennungen beim Kochen oder Baden führen. Im Stadium II sind die Patienten in der Regel zur Unterstützung der Gehfähigkeit auf einen Stock oder Rollator angewiesen. Häufig vorkommende Stürze können zum Teil ernsten Verletzungen nach sich ziehen. Patienten im Endstadium (Stadium III) der Erkrankung sind bereits sehr stark in ihren Aktivitäten beeinträchtigt, auf die Hilfe anderer angewiesen, können sich nicht selbst versorgen und sind arbeitsunfähig; sie sind stark mangelernährt und leiden an Kachexie (Gewichtsverlust, Muskelatrophie, chronische Müdigkeit und Schwäche), Harn- und Darminkontinenz, sind bettlägerig oder an den Rollstuhl gebunden (Reilly und Staunton, 1996).

Der Verlust sensorischer und motorischer Fähigkeiten ist mit einer erheblichen Einschränkung der generellen Lebensqualität verbunden. Insbesondere der Übertritt von Stadium I nach Stadium II, der durch motorische Einschränkungen geprägt ist und Gehstörungen mit sich bringt, sowie der vollständige Verlust der Gehfähigkeit in Stadium III schlagen sich auf die Lebensqualität der Patienten nieder. Der durch die Progression der TTR-FAP bedingte Übertritt in das nächste Stadium kennzeichnet für den Patienten eine weitere Einschränkung seiner physiologischen Fähigkeiten, was sich unmittelbar auf die Lebensqualität auswirkt, wie der Zwischenbericht des *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS)-Registers zeigt (Tabelle 3-2) (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011a)(Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011b).

Innovative Therapieansätze sollten deshalb das Ziel verfolgen, der Progression der TTR-FAP und der kontinuierlichen Verschlechterung der sensorischen und motorischen Symptome frühzeitig entgegen zu wirken und einen Übertritt in das nächste Krankheitsstadium zu verhindern oder zu verzögern.

Tabelle 3-2: Abnahme der Lebensqualität in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums

<b>Coutinho-Stadium</b>	<b>N</b>	<b>Generelle Lebensqualität nach EQ-5D</b>	<b>SD</b>
Stadium 0 keine Einschränkungen	261	0,8	0,165
Stadium I sensorische Störungen	57	0,70	0,159
Stadium II motorische Störungen; Gehen mit Gehhilfe	29	0,55	0,192
Stadium III keine Gehfähigkeit	23	0,17	0,188

Quelle: (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011b)

Klinisch manifestiert sich die TTR-FAP vom Val30Met-Typ überwiegend ab dem 30. Lebensjahr als progrediente sensorische, motorische und autonome Polyneuropathie (Ando et al., 1993, Ando et al., 2005). Das klinische Erscheinungsbild der registrierten Mutationen anderen Typs (Non-Val30Met) ist heterogener, teilweise mit führender Herzbeteiligung und mit Amyloidablagerungen im Zentralnervensystem oder im Auge. Auch die Reihenfolge der Symptomatik und die Geschwindigkeit der Progression der Erkrankung sind sehr variabel. Innerhalb einer Patientengruppe mit der gleichen Mutation und im Vergleich zwischen den verschiedenen Mutationen kann auch das Manifestationsalter dabei erheblich divergieren (vom 18. bis zum 85. Lebensjahr). Die phänotypische Heterogenität wird durch die verschiedenen Mutationsvarianten, die geographische Region sowie Alter und Geschlecht der Patienten bedingt (Hund et al., 2001, Rapezzi et al., 2010, Sousa et al., 1993).

Die Folge der axonalen Degeneration bei der TTR-FAP ist, unabhängig von der zugrunde liegenden genetischen Ursache, ein langsam von den Füßen und Händen zum Körperstamm fortschreitender Funktionsverlust der peripheren sensorischen und motorischen Nerven und des autonomen Nervensystems. Darüber hinaus können auch Herz, Augen und Nieren von Amyloidablagerungen betroffen sein. Erste Symptome manifestieren sich in Form von motorischen und sensorischen Ausfällen, gastrointestinalen Beschwerden, Malabsorption und restriktiver Kardiomyopathie. Mit fortschreitender Erkrankung entwickeln sich Erregungsleitungsstörungen des Herzens und Kardiomyopathie, Glaskörpertrübungen und Niereninsuffizienz. Das Spätstadium ist durch eine massive Mangelernährung, schwere Diarrhö, einen erheblichen Gewichtsverlust, Kachexie, Muskelatrophie, schwere Herzrhythmusstörungen, orthostatische Hypotension und eine erhöhte Infektionsneigung gekennzeichnet (Hund et al., 2001, Suhr et al., 2003). Diese Symptome spiegeln die Beeinträchtigung der von den Amyloidablagerungen betroffenen sensorischen, motorischen und autonomen Nerven wieder (Tabelle 3-3) (Ando et al., 2005, Benson und Kincaid, 2007, Herlenius et al., 2004, Koike et al., 2011).

Tabelle 3-3: Durch die Beeinträchtigung sensorischer, motorischer und autonomer Nerven hervorgerufene Symptome

Betroffene Nerven	Symptome
Sensorische Nerven	Hypoästhesie (Verlust des Temperatur-, Schmerz- und Tastempfindens) Hyperalgesie (erhöhte Schmerzsensitivität) Parästhesie (Kribbeln, Prickeln, Taubheit) Dysästhesie (Empfindungsstörungen, Brennempfinden nach normalem Stimulus) Neuropathischer Schmerz (chronischer Schmerz) Gelenkdegeneration/Charcot-Gelenk (Zerstörung der Gelenkssubstanz durch Verlust der peripheren Sensibilität, v.a. im Knie oder Fußknöchel)
Motorische Nerven	Muskelschwäche, beginnend in den unteren Extremitäten, gefolgt von den oberen Extremitäten Verlust der Greifkraft und Geschicklichkeit Verlust der Fähigkeit zur Fuß- und Zehenstreckung Unsicherheit beim Laufen, schlurfender/humpelnder Gang Unfähigkeit zu Gehen (Rollstuhl)
Autonome Nerven	Gastrointestinale Dysfunktion (Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung und Darm-Inkontinenz) Störungen der Blasenfunktion (Harn-Inkontinenz und/oder -Retention) Austrocknung, Gewichtsverlust, Elektrolytverlust Impotenz
Herzbeteiligung	Kardiale Erregungsleitungsstörungen (Arrhythmie), Vorhofflimmern, Atrioventrikularblock oder Sinusblock Hydropische Herzdekompensation / Stauungsinsuffizienz Restriktive Kardiomyopathie
Augenbeteiligung	Gewellte Pupillendeformation Verlust der Sehkraft (durch Amyloidablagerung im Glaskörper)

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 (Andrade, 1952, Koike et al., 2011, Koike et al., 2004, Takahashi et al., 1992). Die Betroffenen sterben aufgrund der fortschreitenden Neuropathie, sekundären Infektionen, kardialen Ereignissen oder Kardiomyopathie, Mangelernährung, Kachexie oder plötzlich eintretendem Tod (Coutinho et al., 1980, Rapezzi et al., 2010).

Zum Zweck einer möglichst genauen und patientengerechten Beschreibung des individuellen Zustandes eines Erkrankten sind Beurteilungsparameter wünschenswert, welche die in der Stadien-tabelle angegebenen Kriterien „Neurologische Funktion“ und „Lebensqualität“ valide abbilden. Solche Parameter wurden aufgrund der Seltenheit der TTR-FAP und der damit verbundenen Schwierigkeit ausreichend große homogene Patientengruppen in Studien zu rekrutieren jedoch bislang nicht spezifisch für diese Erkrankung entwickelt. Der z. B. in den Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) für die Einschätzung der Krankheitsschwere der TTR-FAP im Hinblick auf die Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste zur Lebertransplantation genannte *Polyneuropathy Disability (PND) Score* (Bundesärztekammer,

2011) beurteilt lediglich die motorischen Funktionen auf einer groben, fünfstufigen Skala (Suhr et al., 1995). Es existieren jedoch systematische Instrumente für die Bewertung der genannten Kriterien bei diabetisch bedingter peripherer Neuropathie, einer vergleichsweise häufig auftretenden Störung mit ähnlichen klinischen und elektrophysiologischen Befunden (Benson und Kincaid, 2007). Diese Instrumente sind validiert und wurden erfolgreich als primäre und sekundäre Endpunkte in klinischen Studien eingesetzt. Als besonders geeignet gelten hier der *Neuropathy Impairment Score-Lower Limb* (NIS-LL) für die Bewertung der Nervenfunktion (Bril, 1999) und der *Norfolk Total Quality of Life* (TQoL)-Index zur Beurteilung der Lebensqualität (Vinik et al., 2005). Die signifikante Korrelation beider Parameter mit der Schwere der Erkrankung bei TTR-FAP konnte im Rahmen der Studien mit Tafamidis gezeigt werden.

Der Verlust der autonomen Nervenfunktion verursacht zunehmend gastrointestinale Absorptions- und Exkretionsstörungen und in fortgeschrittenem Stadium damit eine erhebliche, nicht selten letale Mangelernährung. Dementsprechend sind der Ernährungszustand und die Magen-Darm-Funktion (klinisch über den modifizierten *Body Mass Index* (mBMI) abgebildet) etablierte prognostische Faktoren für das Überleben von TTR-FAP-Patienten (Suhr et al., 1994). Die Korrelation zwischen dem mBMI und der Dauer gastrointestinaler Symptome, polyneuropathischer Funktionsstörungen (*PND Score*) und der Überlebenszeit von TTR-FAP-Patienten wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen (Coutinho et al., 1980, Suhr et al., 1995).

Die Diagnose der TTR-FAP ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (Abschnitt 3.2.3) und den unspezifischen und vielfältigen klinischen Symptomen aufwändig und schwierig. Neben einer biochemischen und molekularen Differenzialdiagnose und einer ausführlichen Anamnese (Heuss et al., 2008) erfolgt die Diagnose der TTR-FAP durch den histologischen Nachweis von Amyloidablagerungen, der Identifizierung des Proteins in einer Gewebebiopsie (Kongorotfärbung, Immunhistochemie) und einer molekulargenetischen Analyse der spezifischen TTR-Mutation (Hund et al., 2001, Puchtler und Sweat, 1965, Röcken et al., 1996). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind keine biochemischen Indikatoren in den Körperflüssigkeiten (Biomarker) bekannt, die einen diagnostischen Wert aufweisen. Bei Erkrankten ohne bekannte familiäre Vorbelastung besteht die große Gefahr einer falschen Interpretation der Symptome als Folge einer anderen neuropathischen Störung. Die häufigste Fehldiagnose lautet auf *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy* (CIDP), eine erworbene Erkrankung der peripheren Nerven, deren frühe Symptome denen der TTR-FAP gleichen, deren medikamentöse Behandlung sich jedoch radikal von der bei TTR-FAP notwendigen Medikation unterscheidet (Gorson und Ropper, 2003, Plante-Bordeneuve et al., 2007). Zusätzlich zur falschen Therapie wird durch die Fehldiagnose so auch die Indikation zur Lebertransplantation (Abschnitt 3.1.2) hinausgezögert. Dies unterstreicht die zwingende Notwendigkeit einer sorgfältigen histologischen, immunhistochemischen und molekulargenetischen Analyse (Abbildung 2).

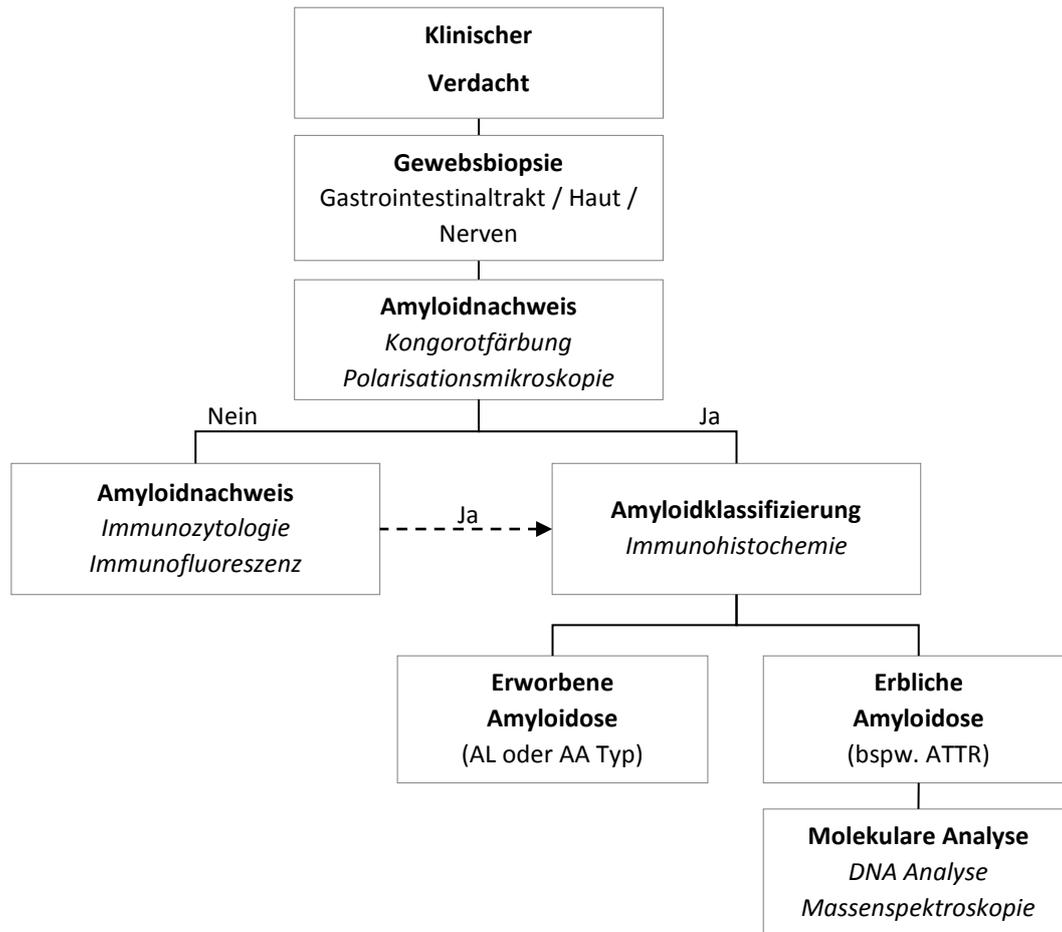


Abbildung 2: Differentialdiagnose der Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

AL, Immunglobulin-Leichtketten Amyloidose; AA, Serum Amyloid A Amyloidose; ATTR, Transthyretin-Amyloidose (Hund et al., 2001, Röcken et al., 2006).

Die TTR-FAP bedeutet aufgrund des vergleichsweise geringen Alters der Betroffenen bei Manifestation der ersten Symptome und des raschen Fortschreitens der Erkrankung bis hin zur körperlichen Vollbehinderung nicht nur für die Patienten selbst, sondern auch für deren Angehörige und die mit der Pflege betrauten Personen eine erhebliche Belastung. Der frühe Verlust der Arbeitskraft und die fast zum selben Zeitpunkt beginnende lebenslange Pflegebedürftigkeit der Betroffenen stellen eine sehr große ökonomische Bürde dar.

Jede Therapie, die eine Verlangsamung und/oder Veränderung der Krankheitsprogression zum Ziel hat, sollte aufgrund der Irreversibilität der durch die TTR-FAP verursachten Nerven- und Organschädigungen so früh wie möglich nach eindeutiger Diagnose der Erkrankung zur Anwendung kommen. Dies gilt auch für die Behandlung mit Tafamidis, das für die „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium I“ zugelassen ist. Diese Patientengruppe stellt daher die Zielpopulation für die Behandlung mit Tafamidis dar.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die einzige für TTR-FAP-Patienten verfügbare kausal wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Hemmung der neurologischen Krankheitsprogression ist die Lebertransplantation. Dabei wird das Organ, welches den Großteil des krankhaft veränderten Proteins bildet, durch eine gesunde Leber ersetzt. Diese bildet wieder normales Wildtyp-TTR, wodurch der weitere Ablagerungsprozess von Amyloid zum Erliegen kommt. Es wurde gezeigt, dass die Serumkonzentrationen der mutierten TTR-Variante innerhalb weniger Tage nach der Lebertransplantation drastisch sinken und auch nach mehr als fünf Jahren noch unter 5% liegen (Adams et al., 2000, Ando et al., 1995). Sekundäre Bildungsorte für TTR, wie der *Plexus choroideus* und das retinale Pigmentepithel, können weiterhin mutiertes TTR produzieren, weshalb dieses im Blut auch nach der Lebertransplantation nachweisbar bleibt (Ando et al., 1996, Ando et al., 1995). Eine Lebertransplantation erzielt keine Heilung im Sinne einer Reduzierung bereits bestehender Ablagerungen, kann aber das weitere Fortschreiten der Polyneuropathie aufhalten und reversible klinische Symptome wie z. B. den Ernährungszustand der Patienten verbessern. Irreversible Beeinträchtigungen wie Organschäden, Nervenfunktionsstörungen und kardiologische Symptome können durch die Lebertransplantation hingegen nicht verbessert werden, da bereits bestehende Ablagerungen und Schädigungen durch sie nicht beeinflusst werden (Bergethon et al., 1996, Parrilla et al., 1997, Pomfret et al., 1998). Deshalb ist für den Erfolg einer Lebertransplantation entscheidend, dass der Organ austausch möglichst frühzeitig nach Auftreten erster Symptome erfolgt (Adams et al., 2000, Tashima et al., 1999).

Allerdings gibt es nur eine begrenzte Anzahl passender Spenderorgane (Eurotransplant International Foundation, 2010). In Deutschland wurden im Jahr 2010 1.846 Neuanmeldungen unterschiedlicher Indikationen auf der Warteliste zur Lebertransplantation verzeichnet; 1.192 Lebertransplantationen wurden durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2010). Die Vergabe von Spenderorganen zur Lebertransplantation stützt sich dabei auf den MELD-Wert (*Model for Endstage Liver Disease*), ein Maß der Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben (Bundesärztekammer, 2011). Die Rangfolge der Warteliste bildet so die Höhe der Sterbewahrscheinlichkeit ab. Im Gegensatz zu vielen anderen Lebertransplantations-Indikationen stellt die TTR-FAP gemäß den deutschen Vergabekriterien der Spenderorgane auf der Basis dieser Kriterien kein lebensbedrohliches Endstadien-Szenarium dar. Patienten mit TTR-FAP haben zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste, gemessen an den Parametern Serumkreatinin, Serumbilirubin und *International Normalized Ratio* (INR), eine normale Leberfunktion. Auch bei signifikanter bis dramatischer Verschlechterung des Allgemeinzustandes dieser Patienten bleiben die genannten Laborparameter meist unverändert. Das bedeutet, dass TTR-FAP-Patienten eine in der Regel funktionsfähige Leber und, im Frühstadium der Erkrankung, noch keine lebensbedrohlichen Komorbiditäten

aufweisen und somit theoretisch kaum ein verfügbares Lebertransplantat zugewiesen bekommen würden.

Um jedoch eine irreversible axonale Degeneration und damit insbesondere die fortschreitende Mangelernährung und den Verlust sensorischer und motorischer sowie physiologischer Funktionen zu minimieren, muss die Lebertransplantation so früh wie möglich in Betracht gezogen werden (Barreiros et al., 2010, Suhr et al., 2003, Yamamoto et al., 2007). Daher hat sich der *matchMELD* etabliert. Der *matchMELD* weist TTR-FAP-Patienten zu Beginn der Wartezeit eine Dreimonats-Mortalitätswahrscheinlichkeit von 15% zu (entsprechend einem MELD-Wert von 22), die sich auf Antrag des behandelnden Zentrums nach jeweils drei Monaten Wartezeit um weitere 10% erhöht (Bundesärztekammer, 2011, Pomfret et al., 2006). Trotz dieser „künstlichen Erhöhung“ des MELD-Wertes und damit einer Hochstufung auf der Warteliste werden TTR-FAP-Patienten gemäß den Richtlinien der BÄK nicht in die allokatons-privilegierte Gruppe der Patienten mit höchster Dringlichkeit (*High Urgency*) aufgenommen (Bundesärztekammer, 2011, Pomfret et al., 2006) und müssen schätzungsweise mit einer Wartezeit von 12 bis 18 Monaten bis zur Transplantation rechnen.

Kriterien für die Zuweisung des für die Aufnahme und Verbleib auf der Warteliste zur Lebertransplantation erforderlichen *matchMELD*-Wertes sind neben der bestätigten Diagnose der TTR-FAP (histologischer Nachweis von Amyloidablagerungen in einer Organbiopsie und der Nachweis einer *TTR*-Mutation durch eine DNA-Analyse oder Massenspektroskopie) eine neurologische Symptomatik oder ein modifizierter PND *Score* von weniger als IIIb, ein mBMI von mehr als 700 oder das Fehlen von klinisch auffälligen Störungen der Herzfunktion. Die Leber des TTR-FAP-Patienten sollte, wenn möglich, zur Domino-Transplantation verwendet werden (Bundesärztekammer, 2011).

Sowohl die Eignung zur Transplantation als auch deren Erfolg sowie die damit verbundene Morbidität und Mortalität hängen entscheidend vom Allgemeinzustand des Patienten ab, der wiederum maßgeblich durch das Fortschreiten der TTR-FAP beeinflusst wird. Vor allem eine kardiale Beteiligung, Infektionen und der Ernährungszustand sind für den Erfolg der Lebertransplantation entscheidend. Patienten mit ausgeprägten TTR-FAP-Symptomen, insbesondere einer schwerwiegenden Kachexie vor der Transplantation, zeigen ein schlechtes Transplantationsergebnis (Barreiros et al., 2010).

Während der Patient auf das Spenderorgan wartet, schreiten die axonale Degeneration und die Polyneuropathie weiter fort. In Abhängigkeit von der Wartezeit kann das zur irreversiblen Schädigung einzelner Organe oder Organsysteme führen und bei rascher Progredienz zur Folge haben, dass eine Transplantation nicht mehr möglich ist, z. B. aufgrund einer krankheitsbedingten Unterernährung und einem Abfall des mBMI unter einen Wert von 700 (Bundesärztekammer, 2011). Zudem steigt das mit der Transplantation einhergehende Mortalitätsrisiko. Während der Wartezeit ist folglich das Erhalten eines guten Allgemeinzustandes von entscheidender Bedeutung.

Ziel einer Behandlung sollte daher sein, die Krankheitsprogression und den kontinuierlichen irreversiblen Funktionsverlust der Organe so stark wie möglich zu reduzieren. Für die meisten

Patienten würde dies die Schaffung optimaler Voraussetzungen für eine erfolgreiche Lebertransplantation und eine anschließende Stabilisierung der Lebenssituation bedeuten.

Für die Zeit vor der Transplantation bzw. für nicht transplantierfähige Patienten steht aktuell keine wirksame Therapie zur Verfügung, die nachweislich die Progression der Polyneuropathie bremsen oder aufhalten kann. Die derzeit gängige Behandlung dient symptomatischen Zwecken. Somit existiert ein konkretes, dringendes und bislang unbefriedigtes Bedürfnis nach einer effektiven und sicheren kausalen Behandlung, die ein Fortschreiten der Amyloidablagerung verlangsamt oder stoppt und damit einen entscheidenden Fortschritt in der Behandlung der TTR-FAP erzielt.

### **Therapeutische Bedarfsdeckung durch Tafamidis**

Tafamidis ist ein Medikament einer neuen Wirkstoffklasse von TTR-Stabilisatoren, das nichtkovalent an die beiden Thyroxin-Bindungsdomänen des TTR bindet, dadurch die native Tetramerconfiguration des Moleküls stabilisiert und so die Dissoziation in Monomere, den limitierenden Schritt in der Produktion der neurotoxischen Aggregate und der Bildung von Amyloidfibrillen, verhindert. Durch Hemmung der Tetramerdissoziation wird die Bildung von Amyloidfibrillen aus amyloidogenen TTR-Monomeren reduziert, die Akkumulation von Amyloid im Gewebe verringert und damit die irreversible Progression der Polyneuropathie verzögert und die Lebensqualität der Patienten länger erhalten. Tafamidis greift somit kausal in den der Erkrankung zu Grunde liegenden pathologischen Mechanismus ein.

### **Wirkmechanismus**

Tafamidis (N-methyl D-(2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexyl)-Ammonium; 2-(3,5-Dichlorphenyl)-Benzoxazol-6-Carboxylat) ist ein Wirkstoff, der als „pharmakologisches Chaperon“ explizit zur Stabilisierung von TTR-Tetrameren entwickelt wurde. Es ist der erste Vertreter seiner Klasse.

Zwei entscheidende Beobachtungen sind für die Entwicklung des Konzepts der Tetramerstabilisierung als therapeutische Strategie verantwortlich: Erstens wurde dokumentiert, dass Individuen, die die tetramer-*destabilisierende* Val30Met-Mutation auf einem Allel aufweisen, zusätzlich aber eine weitere, tetramer-*stabilisierende* TTR-Variante (Thr119Met oder Arg104His) auf dem anderen Allel tragen, TTR-FAP nicht bzw. nur in extrem milder Weise ausbilden (Hammarström et al., 2003). Stabilitätsstudien bestätigten einen erhöhten Widerstand des Hetero-Tetramers gegen die Dissoziation in Monomere unter Anwesenheit der genannten Varianten. Zweitens wurde eine erhöhte Stabilität des Tetramers nach Bindung von Thyroxin (T4), des natürlichen Substrats von TTR, festgestellt, wodurch wiederum auch die Ausbildung von Amyloidfibrillen reduziert wird (Miroy et al., 1996). Nur ca. 1% der TTR-Tetramere, die im Blutplasma zirkulieren, haben T4 gebunden. Folglich wurde postuliert, dass die Anwesenheit eines Moleküls mit hoher Affinität für die T4-Bindestelle das Tetramer stabilisieren könnte (Miroy et al., 1996). Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass Tafamidis durch seine Assoziation mit T4-Bindestellen sowohl das Wildtyp-Tetramer als auch 27 andere amyloidbildende TTR-Mutanten stabilisiert (Packman, 2010).

Die klinische Evaluierung dieses neuartigen Therapieansatzes konnte eine starke Korrelation zwischen der Stabilisierung von TTR und verbesserten klinischen Resultaten für Patienten mit TTR-FAP demonstrieren (siehe Modul 4). Die Ergebnisse der durchgeführten Studien zeigen nicht nur die Wirksamkeit von Tafamidis gegenüber Placebo bei der Behandlung von TTR-FAP-Patienten mit vorliegender klinischer Symptomatik, sondern belegen auch den Nutzen eines möglichst frühzeitigen Therapiebeginns, die Nachhaltigkeit des erzielten Effekts sowie eine Wirksamkeit, die von der der Erkrankung zugrundeliegenden TTR-Mutation unabhängig ist. Als Konsequenz steht Tafamidis als erste wirksame und krankheitsmodifizierende kausale medikamentöse Therapieoption bei TTR-FAP zur Verfügung.

### **Evidenz aus klinischen Studien**

Klinische Studien zur Behandlung seltener Erkrankungen unterliegen denselben Bestimmungen hinsichtlich Einhaltung ethischer Vorgaben, Effizienz- und Sicherheitskriterien wie alle anderen medikamentösen Maßnahmen zu häufigeren Indikationen. Bei der Durchführung von Studien zu *Orphan Drugs* sind jedoch mehrere zusätzliche Herausforderungen zu berücksichtigen, welche bei der Evaluierung von Arzneimitteln für größere Bevölkerungsgruppen üblicherweise kein Problem darstellen (Clarke, 2006, Schlander und Beck, 2009, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006). Eine Folge des seltenen Auftretens ist, dass nur eine kleine Patientenzahl zur Durchführung klinischer Studien verfügbar ist. Die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl an Patienten, um klinisch relevante Effekte mit ausreichender Power statistisch nachzuweisen, bereitet daher oft Schwierigkeiten. Zudem fehlen in der Regel erprobte und validierte Messskalen für bestimmte seltene Krankheiten oder klinische Marker für die Bewertung neuer Therapiemethoden. Im Fall der TTR-FAP wurde sich daher hinsichtlich der Parametern zur Messung der Symptomatik (neurologische Funktion) und zur Lebensqualität, der Messparameter bei diabetischer Polyneuropathie, eines Leidens mit ähnlichen klinischen und elektrophysiologischen Befunden (Benson und Kincaid, 2007) mit den validierten Größen NIS-LL und Norfolk TQoL (siehe Abschnitt 3.2.1) bedient.

Bei progressiven, aber langsam voranschreitenden Erkrankungen wie TTR-FAP ist es im Rahmen der Zulassungsstudien oftmals nötig und daher von den Zulassungsbehörden auch akzeptiert, eher kurzfristig bestimmbare Parameter anstelle der gewünschten Langzeitendpunkte zur Effektivität zu betrachten. Im Fall der TTR-FAP kommt noch hinzu, dass viele eingeschlossene Patienten im Verlauf der Studien ein Lebertransplantat erhalten haben, damit aus den Studien ausgeschieden sind und aus diesem Grund für Langzeituntersuchungen, nicht mehr zur Verfügung standen.

Im Folgenden findet sich eine kurze Übersicht über die in Modul 4 detailliert dargestellten Resultate der wichtigsten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis. Das Studienprotokoll sieht als Basistherapie dieser Studien *Best Supportive Care* für alle Patienten vor. Patienten erhielten dementsprechend unabhängig von ihrer Randomisierung individuelle *Best Supportive Care*. Die Placebo-Gruppe entspricht somit *Best Supportive Care* und bildet den aktuellen Behandlungsstandard vor Einführung von Tafamidis ab. Das Ausmaß des Zusatznutzens einer ergänzenden Gabe von Tafamidis ist direkt aus dem klinischen

Studienprogramm abzuleiten. Dies wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA am 17. August 2011 bestätigt (Welke et al., 2011).

Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis bei der Behandlung von TTR-FAP-Patienten wurden zuerst in der pivotalen Phase-II/III-Studie **Fx-005** bei Patienten mit der weltweit mit 85% am häufigsten vorkommenden Val30Met-Mutation nachgewiesen. In dieser randomisierten und placebokontrollierten Studie erfuhren 65 mit Tafamidis behandelte Patienten, im Vergleich zu 63 Patienten in der Placebo-Gruppe, ein über 18 Monate dokumentiertes deutlich verlangsamtes Fortschreiten der Erkrankung, Erhalt der Lebensqualität und Verbesserung des Ernährungszustandes.

Die Ergebnisse aus Studie Fx-005 wurden im Folgenden durch Ergebnisse aus der Anschlussstudie **Fx-006** erhärtet. Patienten aus beiden Behandlungsarmen (Placebo und Tafamidis), die Studie Fx-005 abgeschlossen hatten, wurden in diese nicht-kontrollierte, offene Studie übernommen, in der alle Patienten Tafamidis erhielten. Die Auswertung zeigte, dass der Behandlungseffekt von Tafamidis über die gesamte Studiendauer (30 Monate) anhielt. Auch in Patienten, die zunächst Placebo erhalten hatten, wurden im Folgenden unter Tafamidis Verbesserungen offensichtlich – trotz des, wegen anfänglichen Fortschreitens unter Placebo, generell schlechteren Gesundheitszustandes in dieser Behandlungsgruppe, der einen direkten Vergleich dieses Effekts zwischen den beiden Studien erschwert. Dies unterstreicht auch die Wichtigkeit früh mit der Behandlung zu beginnen, um irreversible Schädigungen vorzubeugen.

Die TTR-Stabilisierung wurde im Zuge der pivotalen Studie Fx-005 und der anschließenden offenen Verlängerungsstudie Fx-006 nach 6 Wochen, sowie nach 6, 12, 18, 24, und 30 Monaten bestimmt.

Zur Untersuchung der Frage, ob Tafamidis eine Stabilisierung von TTR in Patienten mit anderen, von Val30Met verschiedenen amyloidogenen TTR-Mutationen bewirken und somit die Ergebnisse der Studien Fx-005 und Fx-006 auf diese Patientengruppe übertragbar sind, wurde die nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie **Fx1A-201** durchgeführt. Da die Prävalenzen dieser Mutationstypen die der Val30Met noch deutlich unterschreiten (<15% weltweit) und deshalb nur sehr wenige Patienten mit unterschiedlichen Mutationen rekrutiert werden konnten, konnte nur ein offenes, nicht kontrolliertes Studiendesign gewählt werden: 21 TTR-FAP-Patienten mit insgesamt 8 verschiedenen Non-Val30Met-Mutationen wurden täglich mit Tafamidis behandelt und als primärem Endpunkt nach 6 Wochen die Stabilisierung des im Blut zirkulierenden TTR-Proteins bestimmt. Als sekundäre Endpunkte wurde die Veränderung verschiedener klinischer Parameter in Relation zum Ausgangswert nach 6 bzw. 12 Monaten sowie relevante Parameter zur Arzneimittelsicherheit erhoben. Die Studie konnte zeigen, dass Tafamidis in der Lage ist, für alle amyloidogenen TTR-Mutationstypen eine Stabilisierung des TTR-Proteins zu bewirken (vergleiche auch Modul 4 Abschnitt 4.3.2.4): Bereits nach 6-wöchiger Behandlung mit Tafamidis erlangten 95% der Patienten eine TTR-Stabilisierung; nach 12 Monaten war dies für 100% erreicht. Diese Tatsache, verbunden mit der Feststellung einer vergleichbaren Wirksamkeit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte NIS-LL sowie TQoL, erlaubt die Extrapolation der Ergebnisse

aus der randomisierten, kontrollierten Studie Fx-005 mit Val30Met-Patienten auch auf Patienten mit anderer TTR-Mutation. Aufgrund dieser Daten hat die EMA die Zulassung auch für die Behandlung von Patienten mit Non-Val30Met-Mutation empfohlen (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2011). Auch während der Studie Fx1A-201 konnte ein verlangsamtes Fortschreiten der Erkrankung während einer zwölfmonatigen Behandlung mit Tafamidis im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der Studie beobachtet werden. Während die TTR-Stabilisierung hinreichend zur generellen Vorhersage eines verzögernden Effekts auf die Entwicklung bzw. das Fortschreiten der Einschränkung peripherer neurologischer Funktionsfähigkeit geeignet ist, lässt sie jedoch keine genaue Aussage zu, wann ein klinischer Effekt beobachtet werden kann. Derzeit wird in der im Anschluss geführten, auf 36 Monate ausgelegten Anschlussstudie **Fx1A-303** die Anwendung von Tafamidis bei den Patienten aus Fx-006 und Fx1A-201 über längere Zeiträume untersucht.

### **Überblick über die Resultate zur Wirksamkeit**

Die Daten aus den drei klinischen Studien Fx-005, Fx-006 und Fx1A-201 demonstrierten einen nachhaltigen positiven Effekt der Therapie mit Tafamidis, gemessen an der neurologischen Funktion des sensorischen motorischen und autonomen peripheren Nervensystems. Diese wurde bestimmt mittels NIS-LL, der Lebensqualität, bestimmt durch den Norfolk TQoL (Abbildung 3), dem klinischen Status und dem Ernährungszustand, gemessen durch den mBMI (Abbildung 4). Die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts stützt die zugrunde gelegte Hypothese einer Stabilisierung des TTR-Tetramers und damit eines Aufhaltens der progressiven Neuropathie und Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lebensqualität der Patienten. Ein früher Behandlungsbeginn mit Tafamidis zeigte dabei einen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu Patienten, die erst nach 18 Monaten mit der aktiven Therapie begonnen hatten.

Die Resultate der Studien Fx-005 und Fx-006 deuten eine Verlangsamung der Krankheitsentwicklung über einen Zeitraum von 30 Monaten durch Tafamidis an – und damit einen stabilisierenden oder zumindest progressionsverlangsamenden Effekt über einen Zeitraum, der ungefähr 17-25% der durchschnittlichen Lebenserwartung eines TTR-FAP-Patienten (10-12 Jahre) nach Diagnosestellung entspricht. Dieser Effekt legt eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit der behandelten TTR-FAP-Patienten nahe; um diese Hypothese zu bekräftigen sind jedoch Langzeituntersuchungen, z. B. in Form eines Patientenregisters erforderlich. Die in Studie Fx-005 erhobenen Daten zum biochemischen Status des TTR-Tetramers im Blut zeigten eine Stabilisierung über einen Zeitraum von 18 Monaten bei 98% der behandelten Patienten. Die Ergebnisse von Studie Fx1A-201 spiegelten diese Beobachtung wider und bekräftigen somit das Wirkprinzip auch in der Patientengruppe mit selteneren TTR-Mutationen.

Tabelle 3-4: TTR-Stabilisierung in Non-Val30Met-Patienten in Studie Fx1A-201

Parameter	6 Wochen	6 Monate	12 Monate
n	19	18	17
Anzahl Patienten mit stabilisiertem TTR (%) <sup>1</sup>	18 (94,7%)	18 (100%)	17 (100%)
95% Konfidenzintervall	74,0-99,9%	81,5-100%	80,5-100%

<sup>1</sup> Alle rekrutierten und behandelten Patienten, für die sowohl Ausgangswerte und Werte unter Behandlung vorlagen.

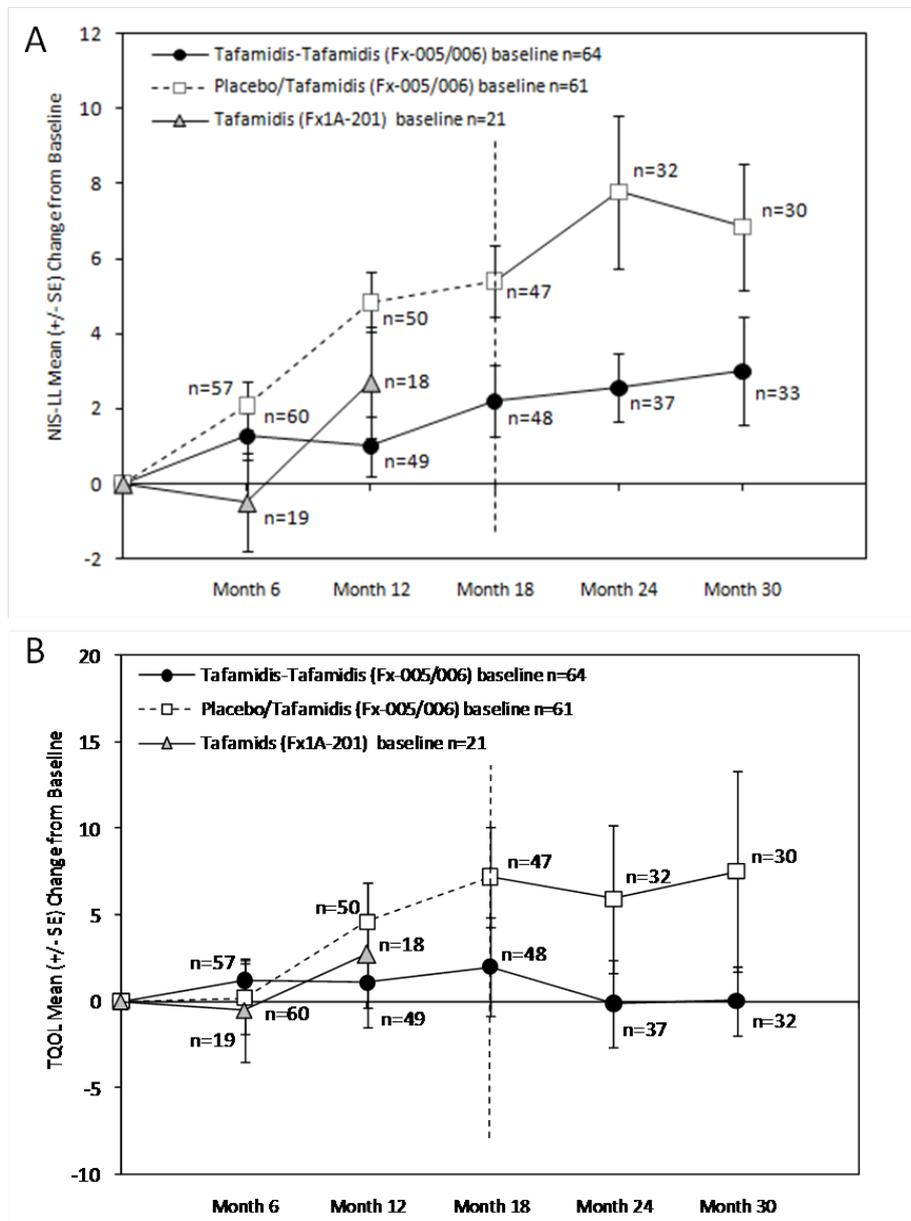


Abbildung 3: Veränderung der neurologischen Funktion (NIS-LL) und Lebensqualität (TQoL) in den ITT-Populationen während der klinischen Studien Fx-005, Fx-006 und Fx1A-201.

(A) Mittlere Veränderung von NIS-LL-Wert und (B) Norfolk TQoL-Wert gegenüber dem Ausgangswert in den Studien Fx-005, Fx-006 und Fx1A-201, gemessen in Sechsmonatsintervallen. Kreise: Val30Met-Patienten, die 18 Monate lang in Studie Fx-005 Tafamidis und anschließend in der Erweiterungsstudie Fx-006 weiter Tafamidis erhielten; Gesamtbehandlungszeit 30 Monate. Quadrate: Val30Met-Patienten, in Studie Fx-005 18 Monate lang auf Placebo randomisiert, die anschließend in Studie Fx-006 zwölf Monate lang Tafamidis erhielten. Dreiecke: Non-Val30Met-Patienten, die zwölf Monate lang Tafamidis in Studie Fx1A-201 erhielten (Pfizer Inc., 2011). Sowohl für NIS-LL als auch für TQoL gilt: Je geringer der Kurvenanstieg, desto langsamer verschlechtern sich die repräsentierten Größen (neurologische Funktion bzw. Lebensqualität).

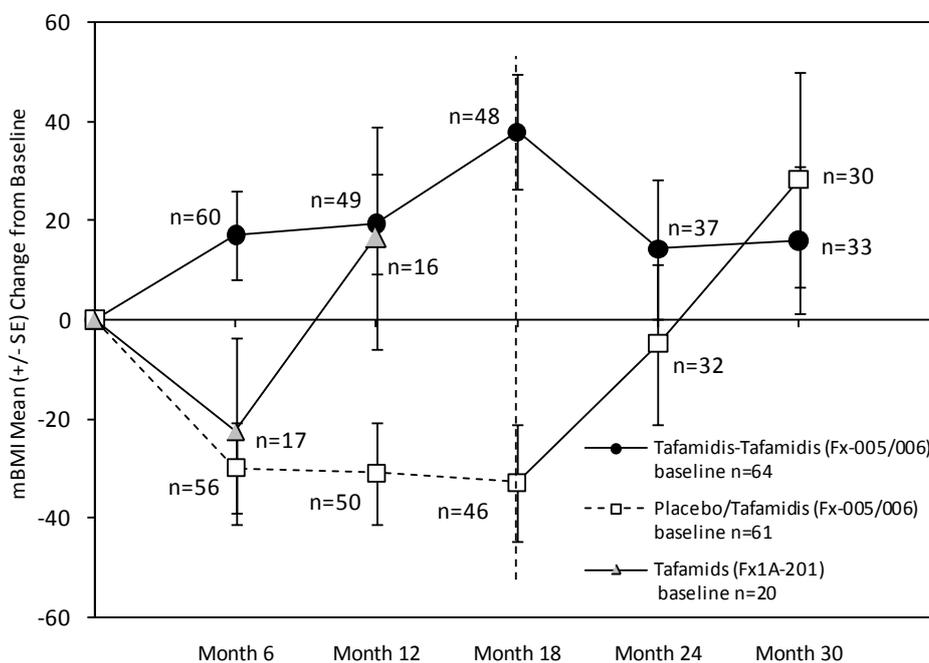


Abbildung 4: Veränderung des Ernährungszustandes während der klinischen Studien Fx-005, Fx-006 und Fx1A-201.

Mittlere Veränderung des mBMI gegenüber dem Ausgangswert, beobachtet in den Studien Fx-005, Fx-006 und Fx1A-201, gemessen in Sechsmonatsintervallen. Kreise: Val30Met-Patienten, die 18 Monate lang in Studie Fx-005 Tafamidis und anschließend in der Erweiterungsstudie Fx-006 weiter Tafamidis erhielten; Gesamtbehandlungszeit 30 Monate. Quadrate: Val30Met-Patienten aus Studie Fx-005, die 18 Monate Placebo und anschließend in Studie Fx-006 zwölf Monate lang Tafamidis erhielten. Dreiecke: Non-Val30Met-Patienten, die zwölf Monate lang Tafamidis in Studie Fx1A-201 erhielten (Pfizer Inc., 2011). Allgemein gilt: Kurvenanstieg bedeutet Verbesserung, Kurvenabfall Verschlechterung des körperlichen Allgemeinzustandes.

## Ergebnisse zur Sicherheit

Die Sicherheit der Anwendung von Tafamidis wurde in insgesamt 13 Studien untersucht, in einem klinischen Programm, das gesunde Freiwillige (n=128), an TTR-FAP Erkrankte (n=127) und ATTR-CM-Patienten (n=35) einschloss. Patienten mit TTR-FAP erhielten 20 mg

Tafamidis täglich, über einen durchschnittlichen Zeitraum von 538 Tagen (zwischen 15 und 994 Tagen) oder annähernd 187 Patientenjahren (127 TTR-FAP-Patienten x 538 Tage / 365 Tage). 87 Patienten wurden über zumindest ein Jahr behandelt, 43 für mindestens zwei Jahre und 31 für 30-36 Monate. Das Durchschnittsalter lag bei ungefähr 44 Jahren, etwa die Hälfte aller Patienten war weiblich und annähernd 90% waren europäischer Abstammung.

Tafamidis erwies sich generell als gut verträglich. Es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen bei den Vitalparametern, klinischen Laborwerten, Elektrokardiogramm (EKG)-Messwerten und keine Auffälligkeiten bei der physischen Untersuchung während der laufenden Therapie mit Tafamidis verzeichnet. Die Häufigkeit, mit der unerwünschte Ereignisse (UEs) auftraten, war zwischen Tafamidis und Placebo über alle klinischen Studien hinweg vergleichbar. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einiger bestimmter UEs (z. B. Harnwegsinfektionen) wurden zwischen Tafamidis und Placebo Unterschiede verzeichnet. Bei einigen dieser Ereignisse konnte ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Tafamidis und deren Auftreten nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die Bestimmung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) umfasste eine Neuauswertung aller während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende), ebenso wie die Neuauswertung der Daten zu Vital- und Laborparametern und EKG-Messungen, sowie zu Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zur Bestimmung von UAWs wurden zusätzlich noch weitere Faktoren in Betracht gezogen, vor allem der Wirkmechanismus von Tafamidis, die bekannten Symptome der jeweils zugrunde liegenden TTR-Amyloidose, die nur vorübergehende Natur unerwünschter Ereignisse hinsichtlich der Anwendung von Tafamidis und die relative Häufigkeit vergleichbarer unerwünschter Ereignisse in placebokontrollierten Studien. Basierend auf dieser vergleichenden Auswertung wurden vier unerwünschte Ereignisse identifiziert, für die ein ursächlicher Zusammenhang mit der Anwendung von Tafamidis bestehen könnte: Durchfall, Oberbauchschmerzen, Harnwegs- und Vaginalinfektionen. Die beobachteten Auftretshäufigkeiten dieser Ereignisse in der 18-monatigen, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie Fx-005 sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Unerwünschte Ereignisse, für die ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation Tafamidis bestehen könnte

<b>Systemorganklasse nach MedDRA</b>	<b>Tafamidis 20 mg</b>	<b>Placebo</b>
Bevorzugte Bezeichnung	(N=65)	(N=63)
	n (%)	n (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Durchfall	17 (26)	11 (18)
Oberbauchschmerzen	8 (12)	2 (3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Harnwegsinfektionen	15 (23)	8 (13)
Vaginalinfektionen	4 (12)	1(3)

Aufgrund seines neuartigen Wirkprinzips (Stabilisierung von TTR-Tetrameren auf molekularer Ebene) verlangsamt Tafamidis die Progression der Amyloidablagerung bei TTR-FAP auf medikamentöse Weise frühzeitig und verzögert damit die neurologische Beeinträchtigung der Betroffenen. Das Medikament ist zudem einfach anzuwenden und sehr gut verträglich. Damit wird ein gravierender Bedarf bei der Behandlung dieser seltenen Erkrankung gedeckt. Der durch Tafamidis gewonnene Nutzen steht allen Patienten der Zielpopulation gleichermaßen zur Verfügung.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein bestätigtes Auftreten von TTR-FAP wurde mittlerweile in mehr als 30 Ländern verzeichnet; Inzidenz und Prävalenz der Krankheit sind dennoch aufgrund der großen Seltenheit und dem Fehlen einheitlicher Meldesysteme schwer zu ermitteln. Die Bestimmung der genauen Anzahl von Fällen wird durch regional stark unterschiedliche genetische Prävalenz und unterschiedliche genetische Penetranz erschwert.

TTR-Mutationen treten global mit einer geschätzten Prävalenz von 1 pro 100.000 bis 1 pro 1.000.000 auf. Als europäische Durchschnittsprävalenz wurde eine Häufigkeit von 1,1/100.000 geschätzt (Orphanet, 2011). Es existieren jedoch beträchtliche geographische Unterschiede mit regionalen Häufungen, vor allem in Portugal, Schweden und Japan (Ando et al., 2005, Hund et al., 2001, Sousa et al., 1995). Ebenfalls beträchtliche regionale Unterschiede werden hinsichtlich des Alters bei Manifestation der Erkrankung berichtet (Plante-Bordeneuve et al., 1998, Reilly et al., 1995, Sousa et al., 1995). Das durchschnittliche Alter in endemischen Regionen Portugals und Japans liegt bei 32 Jahren. Die einzige generell

gültige Einschränkung hinsichtlich des Alters lässt sich bei Kindern und Jugendlichen machen: TTR-FAP tritt erst im Erwachsenenalter auf; Kinder und Jugendliche kommen daher als Zielpopulation von Tafamidis nicht in Betracht. Eine geschlechtsspezifische Ausprägung der TTR-FAP wird nicht berichtet.

Ausgehend von einer Prävalenz von 1,1/100.000 beläuft sich die Gesamtzahl der an TTR-FAP Erkrankten in der Europäischen Union (ca. 500 Mio Einwohner) auf ca. 5.500 Patienten mit stark ungleichmäßiger Verbreitung. Während für bestimmte Regionen mit endemischen Clustern wie z. B. Nord-Portugal epidemiologische Studien vorliegen (Sousa et al., 1995), ist dies für Deutschland nicht der Fall: Eine systematische Recherche der publizierten medizinischen Fachliteratur (Brösamle und Jänel, 2011) konnte keine aussagekräftigen Studien zu Inzidenz und Prävalenz in Deutschland identifizieren. Dies ist sicherlich der Seltenheit der Erkrankung geschuldet.

Zur Schätzung der Prävalenz der TTR-FAP in Deutschland wurde die durchschnittliche europaweite Prävalenz von 1,1 pro 100.000 Einwohner zugrunde gelegt. Bei derzeit 81.374.000 Einwohnern ergibt sich daraus eine theoretische Prävalenz von 895 Patienten.

Übereinstimmend in vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Experteninterviews (AMS GmbH, 2011) war die Angabe, dass jeder neu identifizierte Patient mit der Diagnose symptomatische TTR-FAP und bei Erfüllen der entsprechenden Kriterien (Bundesärztekammer, 2011) umgehend zur Lebertransplantation gelistet wird. Dahingehend kann die Angabe der neu auf die Warteliste aufgenommen Patienten als indirekter Hinweis zur diagnostizierten Inzidenz der TTR-FAP in Deutschland in Betracht gezogen werden. Im Rahmen dieser Erhebung wurden auch die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und *Eurotransplant International Foundation* angefragt, wie viele Patienten im Zeitraum 2000 bis 2011 neu auf die Warteliste zur Lebertransplantation mit der Diagnose TTR-FAP (angefragt über ICD E 85.1) aufgenommen wurden (AMS GmbH, 2011). Aus den Angaben der DSO ergaben sich für die Jahre 2007 bis 2010 im Mittel 6 Patienten, die einen Platz auf der Warteliste zur Lebertransplantation zugewiesen bekommen hatten. Eurotransplant berichtete für die Jahre 2000 bis 2011 von im Mittel 6,9 Patienten. Daraus ergibt sich eine geschätzte diagnostizierte Inzidenz von ca. 6-7 Patienten pro Jahr.

Bei Patienten mit hereditärer Amyloidose, und nur bei diesen, werden häufig Lebertransplantationen im sog. Domino-Verfahren durchgeführt. Die Anzahl der Eingriffe dieses Verfahrens gibt daher einen Hinweis auf die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen bei TTR-FAP-Patienten. Da eine hohe Anzahl der diagnostizierten TTR-FAP Patienten sich nach einer gewissen Wartezeit einer Lebertransplantation unterziehen, lässt sich daraus ein weiterer indirekter Hinweis auf die Inzidenz der Diagnose ableiten. Nach Auskunft der DSO wurden in den Jahren 2002 bis 2010 im Mittel ca. 6,5 Domino-Lebertransplantationen durchgeführt (AMS GmbH, 2011). Eurotransplant berichtete im Zeitraum von 2000 bis 2011 von durchschnittlich 5,8 im Zusammenhang mit TTR-FAP vermittelten Lebertransplantaten. Diese Zahlen bestätigen die über die Anzahl der zur Lebertransplantation gelisteten Patienten ermittelte ungefähre diagnostizierte Inzidenz.

Aufgrund dieser geringen Patientenzahlen, des geschilderten Bedarfs an wirksamen Therapieoptionen und der durch den innovativen Wirkmechanismus zur Verfügung gestellten neuen Behandlungsperspektive wurde Tafamidis zur Behandlung von familiärer Amyloidpolyneuropathie 2006 von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (*Orphan Drug Designation*) ausgewiesen (Commission of the European Communities, 2006, EMA Committee for Orphan Medicinal Products, 2009).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der genetischen Ursachen der TTR-FAP wird eine wesentliche Veränderung der Inzidenz und Prävalenz nicht angenommen. Entsprechend der leicht abnehmenden Gesamtbevölkerung in Deutschland wird für die Prävalenz in den kommenden Jahren ein leichter Rückgang erwartet (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der theoretischen Prävalenz in Deutschland

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015
Prävalenz	895	893	892	890	888

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Tafamidis (Vyndaqel)	15

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Die Prävalenzrate liegt in Europa bei 1,1/100.000 Einwohner. Dies bedeutet eine Prävalenz für Deutschland im Jahr 2011 von 895 Patienten.

Tafamidis ist zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Polyneuropathie im Stadium I der familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ.

Die Anzahl der Patienten in Stadium I wird basierend auf der Verweildauer in den einzelnen Stadien auf 44% geschätzt (Coutinho et al., 1980, AMS GmbH, 2011), was ein Kollektiv von 394 solcher Patienten zugrunde legt.

Die Diagnoserate in nicht-endemischen Gebieten Europas (darunter auch Deutschland) wird auf gegenwärtig 25% geschätzt. (AMS GmbH, 2011). Dadurch kann von 98 diagnostizierten Patienten ausgegangen werden.

Die Anzahl der bereits transplantierten Patienten liegt bei ca. 83% (AMS GmbH, 2011). Dies reduziert die Anzahl der für eine Therapie mit Tafamidis geeigneten Patienten auf 17.

Unter der Annahme, dass TTR-FAP-Patienten in der GKV entsprechend der Gesamtpopulation repräsentiert sind (89%), errechnet sich eine GKV-Population von ca. 15 Patienten. Diese Population wird im Weiteren „Zielpopulation“ genannt.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tafamidis (Vyndaqel)	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	erheblich	15

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Analysen entsprechend Modul 4, Abschnitt 4.4.4 belegen einen Zusatznutzen für alle Patienten der Zielpopulation. Subgruppen mit einem abweichenden Ausmaß eines Zusatznutzens konnten nicht identifiziert werden.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die systematische Literaturrecherche zur Epidemiologie der TTR-FAP in Deutschland (Brösamle und Jänel, 2011) sowie die zusammenfassende Übersichtsstudie zu Prävalenz und Inzidenz der TTR-FAP in Deutschland (AMS GmbH, 2011) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verwendung in diesem Dossier in Auftrag gegeben.

Die Expertenbefragung zu Epidemiologie, Diagnose und Behandlung der TTR-FAP (Pfizer Pharma GmbH, 2011) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt und die Dokumentation dazu erstellt.

Ein *Global Value Dossier* zu Tafamidis (Pfizer Inc., 2011) wurde von Pfizer Inc., der Muttergesellschaft des Antragstellers, zur Verfügung gestellt.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Heuss et al., 2008), der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen und die Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung (Lebertransplantation) der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer, 2011) wurden direkt auf den jeweiligen Webseiten identifiziert und von dort beschafft. Ebenso der Zwischenbericht zum THAOS-Register (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011a) und der Bericht von Orphanet zu Prävalenzen seltener Krankheiten (Orphanet, 2011).

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV (Welke et al., 2011) wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission zur Einstufung von Tafamidis als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Commission of the European Communities, 2006, EMA Committee for Orphan Medicinal Products, 2009) wurde direkt von der Webseite der Europäischen Kommission beschafft.

Alle weiteren in diesem Abschnitt referenzierten Arbeiten wurden über nicht-systematische Suchen in öffentlichen Datenbanken der medizinisch-wissenschaftlicher Literatur (Medline) oder über Zitate im *Global Value Dossier* oder aktuellen relevanten Übersichtsarbeiten wie (Ando et al., 2005, Benson, 2001, Benson und Kincaid, 2007, Coutinho et al., 1980, Hund et al., 2001, Reilly und Staunton, 1996) identifiziert.

### **3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

ADAMS, D., SAMUEL, D., GOULON-GOEAU, C., NAKAZATO, M., COSTA, P. M., FERAY, C., PLANTE, V., DUCOT, B., ICHAI, P., LACROIX, C., METRAL, S., BISMUTH, H. & SAID, G. 2000. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 123 (Pt 7), 1495-504.

- AMS GMBH 2011. Epidemiologie der TTR-FAP (Familiäre Amyloid Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in Deutschland. *Advanced Medical Services GmbH*.
- ANDERSSON, K., OLOFSSON, A., NIELSEN, E. H., SVEHAG, S. E. & LUNDGREN, E. 2002. Only amyloidogenic intermediates of transthyretin induce apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 294, 309-14.
- ANDO, Y., ANDO, E., TANAKA, Y., YAMASHITA, T., TASHIMA, K., SUGA, M., UCHINO, M., NEGI, A. & ANDO, M. 1996. De novo amyloid synthesis in ocular tissue in familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Transplantation*, 62, 1037-8.
- ANDO, Y., ARAKI, S. & ANDO, M. 1993. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. *Intern Med*, 32, 920-2.
- ANDO, Y., NAKAMURA, M. & ARAKI, S. 2005. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 62, 1057-62.
- ANDO, Y., TANAKA, Y., NAKAZATO, M., ERICZON, B. G., YAMASHITA, T., TASHIMA, K., SAKASHITA, N., SUGA, M., UCHINO, M. & ANDO, M. 1995. Change in variant transthyretin levels in patients with familial amyloidotic polyneuropathy type I following liver transplantation. *Biochem Biophys Res Commun*, 211, 354-8.
- ANDRADE, C. 1952. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 75, 408-27.
- ANDRADE, C., CANIJO, M., KLEIN, D. & KAELIN, A. 1969. The genetic aspect of the familial amyloidotic polyneuropathy. Portuguese type of paramyloidosis. *Humangenetik*, 7, 163-75.
- BARREIROS, A. P., POST, F., HOPPE-LOTICHIUS, M., LINKE, R. P., VAHL, C. F., SCHAFERS, H. J., GALLE, P. R. & OTTO, G. 2010. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl*, 16, 314-23.
- BENSON, M. D. 2001. Amyloidosis. In: SCRIVER, C. R., BEAUDET, A. L., SLY, W. S., VALLE, D. (ed.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw Hill.
- BENSON, M. D. & KINCAID, J. C. 2007. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle & nerve*, 36, 411-23.
- BERGETHON, P. R., SABIN, T. D., LEWIS, D., SIMMS, R. W., COHEN, A. S. & SKINNER, M. 1996. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology*, 47, 944-51.
- BRIL, V. 1999. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*, 41 Suppl 1, 8-13.
- BRÖSAMLE, C. & JÄNEL, G. 2011. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Epidemiologie der erblichen Transthyretin-Amyloidose (ATTR) in Deutschland: Studienprotokoll und Bericht. *Advanced Medical Services GmbH*.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2011. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Richtlinien zur Lebertransplantation*.
- BUXBAUM, J. 2007. Transthyretin and Transthyretin Amyloidosis. In: UVERSKY, V. N. & FINK, A. (eds.) *Protein Misfolding: Aggregation and Conformational Diseases*. Boston: Springer.

- CLARKE, J. T. 2006. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. *CMAJ*, 174, 189-90.
- COIMBRA, A. & ANDRADE, C. 1971a. Familial amyloid polyneuropathy: an electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. I. Interstitial changes. *Brain*, 94, 199-206.
- COIMBRA, A. & ANDRADE, C. 1971b. Familial amyloid polyneuropathy: an electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. II. Nerve fibre changes. *Brain*, 94, 207-12.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES 2006. COMMISSION DECISION of 28-VIII-2006 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of "N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate" as an orphan medicinal product. Brussels: European Medicines Agency.
- COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) 2006. Guideline on clinical trials in small populations. European Medicines Agency.
- COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) 2011. CHMP Assessment Report Vyndaqel. London: European Medicines Agency.
- CONNORS, L. H., LIM, A., PROKAEVA, T., ROSKENS, V. A. & COSTELLO, C. E. 2003. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*, 10, 160-84.
- COSTA, P. P., FIGUEIRA, A. S. & BRAVO, F. R. 1978. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 75, 4499-503.
- COUTINHO, P., SILVA, M., LIMA, J. L. & BARBOSA, A. R. 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: GRENNER, G. G., COSTA, P. P. & FREITAS, A. F. (eds.) *Amyloid and amyloidosis 1979. Proceedings of the third international symposium on amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica.
- DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION 2010. Organspende und Transplantation in Deutschland. *Jahresbericht*.
- EMA COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS 2009. Public summary of positive opinion for orphan designation of N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate for the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *European Medicines Agency*.
- EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION 2010. Annual Report. In: OOSTERLEE, A. & RAHMEL A. (eds.) *Annual Report/Eurotransplant International Foundation*. Leiden, NL.
- FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY WORLD TRANSPLANT REGISTER 2009. FAPWTR and the Domino Transplant Register: Update on behalf of reporting members of the FAPWTR. Sponsors: Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institutet, Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register.
- GORSON, K. C. & ROPPER, A. H. 2003. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): A Review of Clinical Syndromes and Treatment Approaches in Clinical Practice. *J Clin Neuromuscul Dis*, 4, 174-89.
- HAMMARSTRÖM, P., JIANG, X., HURSHMAN, A. R., POWERS, E. T. & KELLY, J. W. 2002. Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 Suppl 4, 16427-32.

- HAMMARSTRÖM, P., WISEMAN, R. L., POWERS, E. T. & KELLY, J. W. 2003. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science*, 299, 713-6.
- HELLMAN, U., ALARCON, F., LUNDGREN, H. E., SUHR, O. B., BONAITI-PELLIE, C. & PLANTE-BORDENEUVE, V. 2008. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 15, 181-6.
- HERLENIUS, G., WILCZEK, H. E., LARSSON, M. & ERICZON, B. G. 2004. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation*, 77, 64-71.
- HEUSS, D., AUER-GRUMBACH, M., HAUPT, W. F., LÖSCHER, W., NEUNDÖRFER, B., RAUTENSTRAUSS, B., RENAUD, S. & SOMMER, C. 2008. Diagnostik bei Polyneuropathien. In: DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE (ed.) *Leitlinien der Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- HUND, E., LINKE, R. P., WILLIG, F. & GRAU, A. 2001. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology*, 56, 431-5.
- JACOBSON, D. R., ITTMANN, M., BUXBAUM, J. N., WIECZOREK, R. & GOREVIC, P. D. 1997. Transthyretin Ile 122 and cardiac amyloidosis in African-Americans. 2 case reports. *Tex Heart Inst J*, 24, 45-52.
- KOIKE, H., HASHIMOTO, R., TOMITA, M., KAWAGASHIRA, Y., IJIMA, M., TANAKA, F. & SOBUE, G. 2011. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid*, 18, 53-62.
- KOIKE, H., MISU, K., SUGIURA, M., IJIMA, M., MORI, K., YAMAMOTO, M., HATTORI, N., MUKAI, E., ANDO, Y., IKEDA, S. & SOBUE, G. 2004. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 63, 129-38.
- MIROY, G. J., LAI, Z., LASHUEL, H. A., PETERSON, S. A., STRANG, C. & KELLY, J. W. 1996. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 15051-6.
- ORPHANET 2011. Prävalenzen seltener Krankheiten. *Orphanet Berichtsreihe - Seltene Krankheiten Datenerhebung*.
- PACKMAN, J., LABAUDINIÈRE, R., FLEMING, J., SOUTHER, E., GROGAN, D.R. 2010. Stabilization of Transthyretin by Tafamidis in Transthyretin Amyloidosis Across Different Amyloidogenic Variants. *60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics*. Washington, DC.
- PARRILLA, P., RAMIREZ, P., ANDREU, L. F., BUENO, S. F., ROBLES, R., MIRAS, M., ACOSTA, F., VIADER-FARRE, D., DE MINGO, P., BERMEJO, J., GARRIDO, S. F. & MUNAR-QUES, M. 1997. Long-term results of liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Transplantation*, 64, 646-9.
- PFIZER INC. 2011. Tafamidis Global Value Dossier.
- PFIZER PHARMA GMBH 2011. Expertenbefragung zu Epidemiologie, Diagnose und Behandlung der hereditären TTR-FAP (Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in vier behandelnden Zentren in Heidelberg, Mainz, Münster und Hannover.

- PLANTE-BORDENEUVE, V., FERREIRA, A., LALU, T., ZAROS, C., LACROIX, C., ADAMS, D. & SAID, G. 2007. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*, 69, 693-8.
- PLANTE-BORDENEUVE, V., LALU, T., MISRAHI, M., REILLY, M. M., ADAMS, D., LACROIX, C. & SAID, G. 1998. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 51, 708-14.
- POMFRET, E., GISH, R. G. & BRANDHAGEN, D. 2006. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl*, 12, S100-1.
- POMFRET, E. A., LEWIS, W. D., JENKINS, R. L., BERGETHON, P., DUBREY, S. W., REISINGER, J., FALK, R. H. & SKINNER, M. 1998. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation*, 65, 918-25.
- PUCHTLER, H. & SWEAT, F. 1965. Congo red as a stain for fluorescence microscopy of amyloid. *J Histochem Cytochem*, 13, 693-4.
- QUINTAS, A., VAZ, D. C., CARDOSO, I., SARAIVA, M. J. & BRITO, R. M. 2001. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *J Biol Chem*, 276, 27207-13.
- RAPEZZI, C., QUARTA, C. C., RIVA, L., LONGHI, S., GALLELLI, I., LORENZINI, M., CILIBERTI, P., BIAGINI, E., SALVI, F. & BRANZI, A. 2010. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*, 7, 398-408.
- REILLY, M. M., ADAMS, D., BOOTH, D. R., DAVIS, M. B., SAID, G., LAUBRIAT-BIANCHIN, M., PEPYS, M. B., THOMAS, P. K. & HARDING, A. E. 1995. Transthyretin gene analysis in European patients with suspected familial amyloid polyneuropathy. *Brain*, 118 ( Pt 4), 849-56.
- REILLY, M. M. & STAUNTON, H. 1996. Peripheral nerve amyloidosis. *Brain Pathol*, 6, 163-77.
- REIXACH, N., DEECHONGKIT, S., JIANG, X., KELLY, J. W. & BUXBAUM, J. N. 2004. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 2817-22.
- RÖCKEN, C., ERNST, J., HUND, E., MICHELS, H., PERZ, J., SAEGER, W., SEZER, O., SPULER, S., WILLIG, F. & SCHMIDT, H. H. 2006. [Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses--published by the German Society of Amyloid Diseases ([www.amyloid.de](http://www.amyloid.de))]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131, S45-66.
- RÖCKEN, C., SCHWOTZER, E. B., LINKE, R. P. & SAEGER, W. 1996. The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice. *Histopathology*, 29, 325-35.
- SARAIVA, M. J. 2001. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat*, 17, 493-503.
- SARAIVA, M. J. 2002. Hereditary transthyretin amyloidosis: molecular basis and therapeutical strategies. *Expert Rev Mol Med*, 4, 1-11.
- SCHLANDER, M. & BECK, M. 2009. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Curr Med Res Opin*, 25, 1285-93.
- SOUSA, A., ANDERSSON, R., DRUGGE, U., HOLMGREN, G. & SANDGREN, O. 1993. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Hum Hered*, 43, 288-94.

- SOUSA, A., COELHO, T., BARROS, J. & SEQUEIROS, J. 1995. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet*, 60, 512-21.
- SOUSA, M. M., CARDOSO, I., FERNANDES, R., GUIMARAES, A. & SARAIVA, M. J. 2001. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am J Pathol*, 159, 1993-2000.
- SUHR, O., DANIELSSON, A., HOLMGREN, G. & STEEN, L. 1994. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*, 235, 479-85.
- SUHR, O. B., ANAN, I., AHLSTROM, K. R. & RYDH, A. 2003. Gastric emptying before and after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type (Val30Met). *Amyloid*, 10, 121-6.
- SUHR, O. B., HOLMGREN, G., STEEN, L., WIKSTROM, L., NORDEN, G., FRIMAN, S., DURAJ, F. F., GROTH, C. G. & ERICZON, B. G. 1995. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation*, 60, 933-8.
- TAKAHASHI, N., UENO, S., UEMICHI, T., FUJIMURA, H., YORIFUJI, S. & TARUI, S. 1992. Amyloid polyneuropathy with transthyretin Arg50 in a Japanese case from Osaka. *J Neurol Sci*, 112, 58-64.
- TASHIMA, K., ANDO, Y., TERAZAKI, H., YOSHIMATSU, S., SUHR, O. B., OBAYASHI, K., YAMASHITA, T., ANDO, E., UCHINO, M. & ANDO, M. 1999. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci*, 171, 19-23.
- TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS OUTCOME SURVEY 2011a. A Global, Multi-Center, Longitudinal, Observational Survey of Patients with Documented Transthyretin (TTR) Mutations or Senile Systemic Amyloidosis (SSA).
- TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS OUTCOME SURVEY 2011b. Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) - Interim Data EQ-5D.
- VINIK, E. J., HAYES, R. P., OGLESBY, A., BASTYR, E., BARLOW, P., FORD-MOLVIK, S. L. & VINIK, A. I. 2005. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*, 7, 497-508.
- WELKE, J., MÜLLER, T., GRÜNE, M., BOUSLOUK, M., RASCH, A. & REICHEL, A. 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. §8 (1) AM-NutzenV Beratungsanforderung Nr.:2011-B-021. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- WESTERMARK, P., SLETTEN, K., JOHANSSON, B. & CORNWELL, G. G., 3RD 1990. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 2843-5.
- YAMAMOTO, S., WILCZEK, H. E., NOWAK, G., LARSSON, M., OKSANEN, A., IWATA, T., GJERTSEN, H., SODERDAHL, G., WIKSTROM, L., ANDO, Y., SUHR, O. B. & ERICZON, B. G. 2007. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant*, 7, 2597-604.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Tafamidis (Vyndaqel)	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	oral: Einmal täglich eine 20 mg Weichkapsel	365 Weichkapseln (Dauerbehandlung)	365 Tage
<i>Best Supportive Care*</i>	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	kein einheitlicher Behandlungsmodus (s.u.)	(Dauerbehandlung)	365 Tage

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie, Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zu der symptomatischen *Best Supportive Care* gegeben.

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

Tafamidis ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit Transthyretin-Amyloidose und symptomatischer Polyneuropathie (TTR-FAP) im Stadium I zugelassen, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern, und wird oral einmal täglich, mit oder ohne Einnahme von Nahrung, in Form einer 20 mg Tafamidis Meglumine enthaltenden Weichkapsel eingenommen. Tafamidis ist als Dauerbehandlung vorgesehen (365 Tage/Jahr).

Die Einnahmedosierung basiert auf einem Modell, welches das pharmakokinetische Profil von Tafamidis mit den Resultaten eines TTR-Tetramerstabilisierungsassays (aus der Phase-I-Studie Fx-002) kombiniert. Hierbei wurde bei einem Verhältnis von Tafamidis zu TTR von

1,2-1,4:1 im Plasma für den pharmakodynamischen Effekt das Erreichen eines Plateaus beobachtet. Wenn man von einer Einzeldosis ausgehend die pharmakokinetischen Daten für Tafamidis auf den Gleichgewichtszustand hin extrapoliert, entspricht eine tägliche 20-mg-Dosis einer Exposition von zwischen 1,7 und 2,7 µg/mL des Wirkstoffes (mittlere  $C_{\max}$  bei Gleichgewichtszustand [95% KI=2,2-3,2]). Die entsprechende Tafamidis-zu-TTR-Stöchiometrie liegt dabei zwischen 1,2 und 2 und erreicht somit das Plateau für einen optimalen Effekt. Um dieses Verhältnis zu erreichen, lag die optimale Dosis Tafamidis bei 20 mg, was demzufolge für die weiteren Studien als Testdosis ausgewählt wurde. Oberhalb 30 mg Einnahmedosis wurde ein Sättigungseffekt hinsichtlich der Absorption beobachtet.

Für die zur Darstellung des Zusatznutzens als Vergleichstherapie herangezogene *Best Supportive Care* kann ein definierter Behandlungsmodus nicht beschrieben werden, da sich diese ganz nach den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten richtet. Im Vordergrund der Versorgung stehen symptomatische Therapien, die die direkt mit der Neuropathie verbundenen Symptome wie neuropathische Schmerzen und sensorische, motorische, und autonome Ausfälle des Nervensystems lindern, sowie unterstützende Behandlungen, die auf eine Verbesserung der sekundären Krankheitserscheinungen wie gastrointestinale Störungen, Malabsorption, Kachexie und den damit verbundenen schlechten Allgemeinzustand zielen (Benson, 2003). Die symptomatische Behandlung muss ebenfalls als Dauerbehandlung betrachtet werden.

Empirische Daten zur symptomatischen Behandlung von TTR-FAP-Patienten liegen für Deutschland nicht vor (Brösamle und Jänel, 2011). Zum Zwecke der Kostendarstellung der Vergleichstherapie wurden zwei unabhängige Erhebungen zur symptomatischen Therapie der TTR-FAP in Deutschland durchgeführt: eine Analyse von Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenkasse (Matusiewicz et al., 2011) und eine Stichprobenerhebung in zwei auf die Behandlung von TTR-FAP spezialisierten Zentren (Pfizer Pharma GmbH, 2011b). Bei beiden Analysen wurden TTR-FAP-Patienten bzw. die von ihnen verursachten Kosten über den ICD-10 Diagnosecode E85.1 identifiziert.

#### Analyse von Abrechnungsdaten einer Krankenkasse:

Abgerechnete Behandlungskosten einer Krankenkasse der GKV unter der Diagnoseziffer ICD E85.1 (Neuropathische erbliche Amyloidose) wurden zusammengefasst und auf einen Mittelwert eines hypothetischen Versichertenjahres berechnet (Matusiewicz et al., 2011). Dazu wurden Daten einer überregional tätigen Krankenkasse mit 3,2 Millionen Versicherten ausgewertet. Dies entspricht anteilig etwa 5% der gesetzlich Versicherten in Deutschland. Das Durchschnittsalter der gesamten Versichertenpopulation betrug im Jahre 2007 45,0 Jahre. Bezogen auf die Geschlechtsverteilung waren 61,3% der Versicherten weiblich.

Zum Einsatz kamen Analgetika (Opioide wie Oxycodon oder Tramadol und nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe wie Metamizol oder Uridin-Cytidin-Präparate), Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin) und Antidepressiva (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Citalopram). Unterstützend wurden Mittel zur Verbesserung der Magen-Darm-Funktion (Säureregulatoren, Diuretika, Laxativa), Vitamin- und Aufbaupräparate und in

schweren Fällen parenterale Ernährung eingesetzt. Hinzu kamen nach Bedarf Antibiotika zur Bekämpfung opportunistischer Infektionen (Matusiewicz et al., 2011).

#### Stichprobenanalyse in TTR-FAP-Zentren:

Ziel dieser Erhebung war es, anhand der klinischen Praxis ein möglichst umfassendes Bild über die Behandlung und die Kosten zu erhalten, die durch Patienten mit TTR-FAP in den Phasen nach Diagnosestellung bis zum Erhalt eines Lebertransplantates, während der Transplantation und in der darauf folgenden Zeit verursacht werden (Pfizer Pharma GmbH, 2011b). Dabei wurde berücksichtigt, welche Untersuchungen vorgenommen und welche Therapien und Medikationen sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich angewendet werden, um aus deren Preisen anschließend eine Summe zu bilden. Es sollte somit eine Schätzung der Therapiekosten für TTR-FAP-Patienten auf der Basis einer aggregierten Sammlung von routinemäßig erfassten Daten zu kostenrelevanten Faktoren angestellt werden.

Basierend auf den erhobenen Daten von Prozeduren, Untersuchungen, Hospitalisierungen sowie Medikationen wurden die Kosten errechnet, die den GKV für die Behandlung eines Patienten mit TTR-FAP ab Diagnosestellung entstehen. Es wurden dazu jeweils 3 zufällig ausgewählte Patienten (die drei zuletzt transplantierten) Patienten pro Zentrum betrachtet.

Bei der Betrachtung der symptomatischen Behandlung von nicht-transplantierten TTR-FAP Patienten zeigten sich sehr ähnliche Behandlungsformen wie zuvor schon aus den Krankenkassendaten. Im Zentrum stehen Behandlungen zur Schmerzbekämpfung, zur Verbesserung der Gastrointestinalfunktion, Unterstützung der Mobilität und Verbesserung der Ernährungssituation durch Nahrungssupplementation. Rezeptierte Medikamente waren entsprechend Opiod- und Nicht-Opioid-Analgetika, Mittel zur Unterstützung der Funktion des Gastrointestinaltraktes, Antiepileptika bzw. Antikonvulsiva und Antidepressiva, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel, Antibiotika, Präparate zur Modulierung der Funktion des autonomen Nervensystems, und Produkte zur künstlichen Ernährung (Pfizer Pharma GmbH, 2011b).

Als Prozeduren wurden vor allem diagnostische Prozeduren aus den Gebieten der Kardiologie, Gastroenterologie, Neurologie und Nephrologie erfasst. Als Hilfsmittel wurden ein Pflegebett, ein Rollstuhl, ein Rollator, Inkontinenzmaterial und Verbandsmaterial für einen Port angegeben (Pfizer Pharma GmbH, 2011b).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich eine lindernde und unterstützende Behandlung der vorwiegend neurologischen (Schmerzen, motorische und sensorische Einschränkungen) und gastroenterologischen Symptome, sehr ähnlich zu der in der wissenschaftlichen Literatur als Standardtherapie beschriebenen, ableiten (Benson, 2003).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch*

*bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
Tafamidis (Vyndaqel)	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	365 (Dauerbehandlung)
<i>Best Supportive Care*</i>	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	365 (Dauerbehandlung)

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zur symptomatischen *Best Supportive Care* gegeben.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Tafamidis (Vyndaqel)	DDD = 20 mg = 1 Weichkapsel à 20 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Weichkapseln/Patient (12,167 Packungen mit je 30 Weichkapseln)
<i>Best Supportive Care*</i>	siehe Text

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zu der symptomatischen *Best Supportive Care* gegeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Tafamidis stützen sich auf die empfohlene Tagesdosis von 20 mg und eine Packungsgröße von 30 Kapseln/Packung (Pfizer Pharma GmbH, 2011a). Da von einer Dauerbehandlung ausgegangen wird, werden pro Jahr 365 Kapseln oder 12,167 Packungen verbraucht

Für die *Best Supportive Care* ist durch die individuelle Variabilität der Therapie eine einheitliche Darstellung eines Jahresdurchschnittsverbrauchs einzelner Arzneimittel oder anderer Therapieformen nicht möglich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tafamidis (Vyndaqel)	18.617,08 €/Packung (N1, 30 Weichkapseln à 20 mg)	16.176,85 €/Packung (≈Monatsverbrauch)
<i>Best Supportive Care</i> *	nur individuell darstellbar	nur individuell darstellbar im Mittel 4.382 bis 7.108 € pro Patient u. Jahr (siehe Tabelle 3-14) (365,15 bis 592,33 €/pro Monat)

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zu der symptomatischen *Best Supportive Care* gegeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Herstellerabgabepreis (ApU) von Tafamidis beträgt 15.238,60 € pro Packung mit 30 Weichkapseln. Der Apothekenabgabepreis incl. MwSt. (AVP-B) beträgt laut Lauer-Taxe 18.617,08 € pro Packung. Daraus ergeben sich nach Abzug von 16% Herstellerrabatt berechnet vom ApU und 2,05 € Apothekenrabatt Kosten für die GKV in der Höhe von 16.176,85 € pro Packung. Dieser Preis stellt den Stand zum Einreichen des Dossiers dar. Durch Änderungen der Arzneimittelpreisverordnung zum 1. Januar 2012 werden sich Änderungen ergeben. In der gegenwärtigen Preisberechnung nach der geltenden Verordnung übersteigt der Großhandelsabschlag die Großhandelsmarge. Eine Anfrage um Stellungnahme diesbezüglich beim GKV-Spitzenverband ist noch unbeantwortet.

Die Vergleichstherapie *Best Supportive Care* ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die vielfältigen individuellen Symptome ausgerichtet ist (siehe Abschnitt 3.1.2). Dementsprechend wurde eine erhebliche Variabilität in den berechneten Kosten festgestellt und in den Angaben in den Tabellen als Streubreite dargestellt. Da weder die Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkasse (Matusiewicz et al., 2011) noch die erfassten Kosten der behandelnden Zentren (Pfizer Pharma GmbH, 2011b) eine Stratifizierung nach Krankheitsstadium erlauben, sind in der folgenden Berechnung möglicherweise auch Patienten der Stadien II und III enthalten, die laut Indikationsstellung für die Behandlung mit Tafamidis nicht in Frage kommen. Patienten dieser Stadien sind schwerer betroffen und verursachen demnach auch höhere Gesundheitskosten. In der Abschätzung der Kosten für die Vergleichstherapie einer Population im Stadium I kann deshalb von einer Überschätzung der Kosten ausgegangen werden.

Da die Krankheit ohne eine kausale Therapie unaufhaltsam fortschreitet und sich der Zustand des Patienten progressiv verschlechtert, werden sich die Kosten für die *Best Supportive Care*, bezogen auf den einzelnen Patienten, im Verlauf der Patientenkarriere erhöhen. Aus den vorliegenden, aggregierten Daten ist dieser Effekt jedoch nicht darstellbar.

#### Kostenanalyse aus den Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenkasse:

Zur Berechnung wurden die unter dem Diagnosecode ICD10 E85.1 abgerechneten Kosten von nicht-transplantierten Patienten in einer Krankenkassenpopulation ermittelt (Matusiewicz et al., 2011). Dabei wurden die Jahre 2006, 2007 und 2008 berücksichtigt (für das Jahr 2005 war die Kodierungsqualität unzureichend und im Jahr 2009 waren die Daten möglicherweise unvollständig). Um Verzerrungen durch außerordentlich hohe Kosten in den letzten Lebensmonaten zu minimieren, wurden in diesen Jahren Verstorbene von der Analyse ausgeschlossen. Die ermittelten Kosten in den Jahren 2006 bis 2008 betragen jeweils 7.513 €, 7.018 € und 6.793 € pro Versichertenjahr. **Daraus ergeben sich im Mittel Kosten von 7.108 € pro Versichertenjahr.**

#### Therapiekosten aus behandelnden Zentren:

In der Stichprobe von Patienten in behandelnden Zentren (Pfizer Pharma GmbH, 2011b) wurden abgerechnete Kosten von jeweils drei nicht-transplantierten Patienten der Jahre 2009 und 2010 erfasst. Für das Amyloidosezentrum der Universität Heidelberg ergaben sich dabei

Jahrestherapiekosten von 3.050,38 € pro Patient. Diese Kosten bestanden in erster Linie aus Kosten für verordnete Medikamente (2.967,51 € pro Patient und Jahr). Ein kleinerer Anteil wurde durch verordnete Untersuchungen verursacht (82,87 € pro Patient und Jahr).

Das Transplantationszentrum der Universitätsklinik Mainz errechnete für die Jahre 2009 und 2010 Jahrestherapiekosten von 5.714,15 € pro Patient. Davon entfielen 4.871,64 € auf Medikamentenkosten, 589,63 € auf stationäre Prozeduren und 252,89 € auf ambulante Prozeduren (eine genauere Analyse ergab, dass der Großteil dieser Medikamentenkosten durch die parenterale Ernährung eines einzelnen Patienten verursacht worden war. Wurden diese Kosten von der Analyse ausgeschlossen sanken die mittleren Jahrestherapiekosten auf 1.416,28 € pro Patient im Zentrum Mainz).

**Als Durchschnittswert aus beiden Zentren wurden 4.382,27 € pro Patient und Jahr ermittelt.**

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tafamidis (Vyndaqel)	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	<i>Best Supportive Care</i> als Basistherapie	nur individuell darstellbar	nur individuell darstellbar
<i>Best Supportive* Care</i>	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	keine		

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zu der symptomatischen *Best Supportive Care* gegeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für Patienten, die mit Tafamidis behandelt werden, wird weiterhin eine Behandlung im Sinne der *Best Supportive Care* als Basistherapie notwendig sein. Deshalb wird *Best Supportive Care* als zusätzlich notwendige GKV-Leistung bei mit Tafamidis behandelten Patienten angesetzt.

Die Darstellung der Vergleichstherapie schließt per Definition alle Leistungen zur Behandlung ein. Es werden dort deshalb keine weiteren Leistungen erforderlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
<i>Best Supportive Care</i>	4.382 € bis 7.108 € pro Patient und Jahr

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Da Tafamidis die Krankheit nicht heilt, sondern ein Fortschreiten verzögert, wird von einer ähnlichen *Best Supportive Care* wie im Falle ohne Tafamidis-Behandlung ausgegangen. Im Gegensatz zu *Best Supportive Care* als alleiniger Therapie kann durch die Stabilisierung des Gesundheitszustandes des Patienten durch Tafamidis eine geringere Steigerung oder eine Stabilisierung der Ausgaben für diese Basistherapie erwartet werden. Da dieser Effekt im Moment nicht quantifizierbar ist, werden die vollen Kosten angesetzt, die für nicht mit Tafamidis behandelte TTR-FAP-Patienten ermittelt wurden (Tabelle 3-12). Diese sind nur individuell darstellbar. Es wird deshalb die Spannweite der Kosten aus zwei unterschiedlichen Erhebungsmethoden dargestellt.

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
Tafamidis (Vyndaqel)	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	Best Supportive Care	4.382 bis 7.108 €	65.730 € bis 106.620 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen*

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Tafamidis (Vyndaqel)	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	Tafamidis Therapiekosten: 196.872,26 €	2.953.083,90 €
		Zusatzkosten: 4.382 bis 7.108 €	65.730 €bis 106.620 €
		<b>gesamt: 201.254,26 € bis 203.980,26 €</b>	<b>3.018.813,90 € bis 3.059.703,90 €</b>
<i>Best Supportive Care*</i>	Erwachsene Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ im Stadium I	<b>4.382 bis 7.108 €</b>	<b>65.730 €bis 106.620 €</b>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das zu bewertende Arzneimittel Tafamidis wird ergänzend zu der symptomatischen <i>Best Supportive Care</i> gegeben.</p>			

Die Jahrestherapiekosten der Tafamidis-Behandlung summieren sich bei 12,17 verbrauchten Packungen pro Jahr auf 196.872,26 € pro Patient. Dazu kommen Kosten für die *Best Supportive Care* von 4.382 € bis 7.108 €, resultierend in **201.254,26 € bis 203.980,26 € Jahrestherapiekosten pro Patient**. Für die Zielpopulation insgesamt (15 Patienten) entstehen Jahrestherapiekosten von **3.018.813,90 €bis 3.059.703,90 €**

In der Vergleichstherapie entstehen für die *Best Supportive Care* Kosten von 4.382 € bis 7.108 € pro Patient und Jahr. Daraus resultieren **65.730 €bis 106.620 €** Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie

*insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es steht momentan – von Tafamidis abgesehen – keine weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die das Fortschreiten der Polyneuropathie bei TTR-FAP verlangsamt oder verhindert. Es besteht ein großer Bedarf zur Behandlung und angesichts der äußerst ungünstigen Prognose der Erkrankung ohne Behandlung kann eine hohe Akzeptanz von Tafamidis bei den Patienten vorausgesetzt werden. Längerfristig kann davon ausgegangen werden, dass alle Patienten der Zielpopulation mit Tafamidis versorgt werden.

Für Tafamidis wurde in klinischen Studien eine gute Verträglichkeit gezeigt; einzige Kontraindikationen waren Unverträglichkeiten gegen Inhaltsstoffe des Präparats. Die Gesamtrate therapiebezogener unerwünschter Ereignisse, die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie zwischen der mit Tafamidis und der mit Placebo behandelten Gruppe nicht signifikant verschieden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Aus diesen Gründen wird nicht von einer signifikanten Verminderung der Versorgungsanteile wegen Kontraindikationen oder durch Therapieabbrüche ausgegangen. Da Tafamidis nur zur Behandlung im Stadium I zugelassen ist, wird von einer Versorgung in erster Linie im ambulanten Bereich ausgegangen.

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

Für die kommenden Jahre wird durch die Markteinführung von Tafamidis und einer damit einhergehenden größeren Bekanntheit der Erkrankung eine Steigerung der Diagnoserate innerhalb von ca. sechs Jahren auf 50% erwartet. Es wird davon ausgegangen, dass im Jahr 2016 28 Patienten (25 davon GKV-Versicherte) mit Tafamidis behandelt werden können (AMS GmbH, 2011).

Nach diesen Schätzungen werden 2011 bei 15 behandelten Patienten Jahrestherapiekosten von ca. 3,019 bis 3,060 Mio. € erwartet. Diese werden durch die beschriebene Steigerung der Diagnoserate bis zum Jahr 2015 bei 25 behandelten Patienten auf ca. 5,031 bis 5,100 Mio. € pro Jahr ansteigen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die systematische Literaturrecherche zur symptomatischen Behandlung der TTR-FAP in Deutschland (Brösamle und Jänel, 2011) wurde vom Antragsteller in Auftrag gegeben.

Die Übersichtsarbeit zum selben Thema (Benson, 2003) wurde durch eine nicht-systematische Literatursuche in der Medline Datenbank identifiziert.

Die zusammenfassende Übersichtsstudie zu Prävalenz und Inzidenz der TTR-FAP in Deutschland (AMS GmbH, 2011) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verwendung in diesem Dossier in Auftrag gegeben.

Die Kostenstudie der Universität Duisburg-Essen der TTR-FAP Patienten einer Krankenkasse (Matusiewicz et al., 2011) wurde vom Antragsteller in Auftrag gegeben.

Die Stichprobenanalyse zur Ermittlung der Behandlungskosten für Patienten mit TTR-FAP (Pfizer Pharma GmbH, 2011b) wurde vom Antragsteller als Sponsor und AMS Advanced Medical Services durchgeführt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

AMS GMBH 2011. Epidemiologie der TTR-FAP (Familiäre Amyloid Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in Deutschland. *Advanced Medical Services GmbH*.

BENSON, M. D. 2003. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17, 909-27.

BRÖSAMLE, C. & JÄNEL, G. 2011. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur symptomatischen Therapie der erblichen Transthyretin-Amyloidose (ATTR) in Deutschland: Studienprotokoll und Bericht. *Advanced Medical Services GmbH*, 1-10.

MATUSIEWICZ, D., LUX, G., NEUMANN, A. & WASEM, J. 2011. Kostenstudie für Versicherte mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose. *Gutachten Stiftungslehrstuhl Medizinmanagement Universität Duisburg-Essen*.

PFIZER PHARMA GMBH 2011a. Entwurf Fachinformation zu Vyndaqel (Tafamidis-Meglumin).

PFIZER PHARMA GMBH 2011b. Ermittlung der Behandlungskosten für Patienten mit Familiärer Amyloid Polyneuropathie (FAP) - Eine Stichprobenanalyse aus behandelnden Zentren

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

#### Qualitätsgesicherte Anwendung

##### Anwendungsgebiet:

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

##### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ erfahrenen Arzt begonnen werden und unter dessen Kontrolle verbleiben.

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tafamidis ist 1-mal täglich 20 mg per os.

##### Besondere Patientengruppen

###### *Kinder und Jugendliche*

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

###### *Ältere Patienten*

Daten zu älteren Patienten sind sehr limitiert.

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

###### *Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Tafamidis wurde nicht an Patienten

mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht, so dass bei diesen Patienten Vorsicht geboten ist.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Darreichungsform: Weichkapsel. Gebrochen weiße bis hellgelbe opake längliche (etwa 21,5 mm) Kapsel mit dem Aufdruck „FX 6A“ in schwarzer Tinte.

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

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

Für den Fall, dass die Einnahme von Tafamidis zum vorgesehenen Zeitpunkt vergessen wurde, empfiehlt die Gebrauchsinformation: „Nehmen Sie Ihre Kapsel ein, sobald Sie daran denken. Lassen Sie die vergessene Einnahme aber aus, wenn es fast Zeit für die nächste Dosis ist und nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.“

### Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Einnahme von Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen (siehe Abschnitt 4.6).

Tafamidis enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Tafamidis nicht einnehmen.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden bewirkte Tafamidis keine Induktion oder Inhibition von CYP3A4-Enzymen.

*In-vitro*-Daten weisen ebenfalls darauf hin, dass Tafamidis die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 nicht in signifikanter Weise hemmt.

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

## Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### *Frauen im gebärfähigen Alter*

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

### *Schwangerschaft*

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

### *Stillzeit*

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

### *Fertilität*

In nicht klinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tafamidis auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## Nebenwirkungen:

Die TTR-Amyloidpolyneuropathie ist eine seltene Erkrankung. Entsprechend spiegeln die im Folgenden beschriebenen klinischen Daten die Exposition von 127 Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie mit 20 mg Tafamidis wider, verabreicht 1-mal täglich über durchschnittlich 538 Tage (Spanne 15–994 Tage). Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt (sehr häufig:  $\geq 1/10$ ; häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Harnwegsinfekte

Häufig: Scheideninfektionen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhoe

Häufig: Oberbauchschmerzen

### Überdosierung

Es wurden keine Fälle von akuter Überdosierung beschrieben. In klinischen Studien mit gesunden Probanden betrug die höchste verabreichte Tafamidis-Dosis als Einzeldosis 120 mg und bei 1-mal täglicher Anwendung über 2 Wochen 60 mg. Unter diesen Dosen wurden bei gesunden Probanden vier behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse beschrieben: Kopfschmerzen (leicht), Schläfrigkeit (leicht), Myalgie (mäßig) und Schlaflosigkeit (leicht).

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Mitgliedsstaaten müssen sicherstellen, dass alle unten aufgeführten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden (Pfizer Pharma GmbH, 2011a):

Die Mitgliedsstaaten müssen sich vor dem Inverkehrbringen des Arzneimittels in ihrem Gebiet Zuständigkeitsbereich mit dem Zulassungsinhaber über das endgültige Lehrmaterial abstimmen.

Die Mitgliedsstaaten müssen sicherzustellen, dass der Zulassungsinhaber alle Ärzte, die Tafamidis voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, mit Lehrmaterial für Fachkreise versorgt, welches Folgendes enthält:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Das Schreiben zur Information der Ärzte

Das Schreiben zur Information der Ärzte soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Die Notwendigkeit, Patienten über wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Tafamidis-Therapie und geeignete Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Arzneimittels aufzuklären, insbesondere die Vermeidung einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption.
- Dass Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Arzt bei Nebenwirkungen kontaktieren und dass Ärzte/Apotheker vermutete Nebenwirkungen von Tafamidis berichten sollen, da aufgrund der Seltenheit einer Transthyretin-Amyloidose nur begrenzte Erfahrungen zur klinischen Sicherheit vorliegen.
- Dass Ärzte gebeten werden, darauf hinzuwirken, dass Patienten an der „*Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey*“ (THAOS)-Studie (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011, siehe auch Abschnitt 3.4.3) teilnehmen und dass sie mit Informationen versorgt werden, wie die Patienten in dieses internationale Krankheits-Register aufgenommen werden.
- Das Vorhandensein und der Umfang des „*Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes*“ (TESPO)-Programms sowie Angaben dazu, wie Schwangerschaften, die sich unter Einnahme von Tafamidis und in weiblichen Partnern von männlichen Patienten unter der Einnahme von Tafamidis einstellen, berichtet werden sollen

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch besonderem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Eine generelle Risikominimierung wird durch entsprechende Warn- und Sicherheitshinweise und der Darstellung der Nebenwirkungen in der Fach- und Gebrauchsinformation sichergestellt (Pfizer Pharma GmbH, 2011b).

Der EU-Risk-Management-Plan (Pfizer Pharma GmbH, 2011c) sieht folgende gezielte Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken vor:

<b>Risiko</b>	<b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>	<b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
Harnwegsinfektion	Routinemäßige Pharmakovigilanz <i>Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcomes Survey</i> (THAOS Register)	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation (SmPC) Sektion 4.8 und der Gebrauchsinformation.
Durchfall	Routinemäßige Pharmakovigilanz THAOS Register	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation (SmPC) Sektion 4.8 und der Gebrauchsinformation.
Oberbauchschmerzen	Routinemäßige Pharmakovigilanz THAOS Register	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation (SmPC) Sektion 4.8 und der Gebrauchsinformation.
Vaginalinfektion	Routinemäßige Pharmakovigilanz THAOS Register	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation (SmPC) Sektion 4.8 und der Gebrauchsinformation.
Lebertoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz unter Zuhilfenahme einer Datenerfassungsmaske Laufende Studien, THAOS Register	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation (SmPC) Sektionen 4.2 unter spezieller Mahnung zur Vorsicht bei schwerer Leberinsuffizienz (siehe auch Abschnitt 3.4.1) und 5.2
Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz unter Zuhilfenahme einer Datenerfassungsmaske Laufende Studien THAOS Register	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation (SmPC) Sektion 4.3, „Gegenanzeigen“ (siehe auch Abschnitt 3.4.1) und der Gebrauchsinformation.
Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz <i>Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes</i> (TESPO)	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf Risiken in der Fachinformation (SmPC) Sektion 4.6 und 5.3 (siehe auch Abschnitt 3.4.1) und der Gebrauchsinformation.
Gebrauch bei Patienten fortgeschrittenen Alters	Routinemäßige Pharmakovigilanz Laufende Studien THAOS Register	Keine
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Pharmakovigilanz Laufende Studien THAOS Register	Keine

In Fach- und Gebrauchsinformation werden Arzt und Patient über wichtige identifizierte Risiken und die Notwendigkeit, einer Schwangerschaft vorzubeugen, informiert. Diese Vorgehensweise wird als routinemäßige Maßnahme zur Risikominimierung für Tafamidis angesehen. Der Wortlaut von Fach- und Gebrauchsinformation wird laufend überprüft und gegebenenfalls angepasst, falls im Zuge von Pharmakovigilanz- oder Risikominimierungsmaßnahmen Hinweise auf mögliche Sicherheitsbedenken gefunden werden.

#### Routinemäßige Pharmakovigilanz:

Die Einhaltung routinemäßiger Pharmakovigilanz wird in Übereinstimmung mit Verordnung 726/2004 (insbesondere Titel 3, Artikel 21-29) (Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union, 2004) und Direktive 2001/83/EC *as amended* (insbesondere Titel IX, Artikel 101-108) (European Parliament and the Council of the European Union, 2001) gewährleistet. Routinemäßige Pharmakovigilanz beinhaltet zusätzlich die kritische Überprüfung von *Adverse Event Trending Reports* und regelmäßige *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) (anfänglich in sechsmonatigem Abstand) sowie *Annual Safety Reports* (ASRs).

#### Hilfsmittel zur Datenerhebung:

Bei Hinweisen auf eine mögliche intrauterine Exposition, Leberschädigung oder Unverträglichkeitsreaktion wird dem berichtenden Arzt ein spezifischer Fragebogen zu unerwünschten Ereignissen zugestellt, in welchem zusätzliche Fragen zum genauen Hergang gestellt werden, um eine möglichst detaillierte Erörterung des unerwünschten Ereignisses und dessen Zusammenhang mit der Medikation zu gewährleisten. Um diese speziellen potentiellen Risiken in einer so kleinen Patientenpopulation auf einem höheren Niveau zu verfolgen, sind die genannten Maßnahmen zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz vorgesehen. Berichte über die genannten Ereignisse sollen diskutiert und in PSURs und ASRs integriert werden. Dauerhafte Überwachungsmaßnahmen werden zusätzlich durchgeführt, damit eventuell notwendige Schritte zeitnah eingeleitet werden können, jedoch werden aufgrund von deren Unvorhersagbarkeit keine festen Zeitvorgaben gemacht.

#### TESPO Programm:

Im Falle der Schwangerschaft die sich unter Einnahme von Tafamidis und in weiblichen Partnern von männlichen Patienten unter der Einnahme von Tafamidis einstellen, wird dem verantwortlichen Arzt empfohlen, diese in das TESPO Programm aufzunehmen. Im Rahmen des TESPO werden Verlauf und Resultat der Schwangerschaft dokumentiert, um durch Erhebung relevanter Daten im Menschen die bereits vorliegenden Erkenntnisse zur toxischen Wirkung auf die Fruchtbarkeit im Tierversuch zu ergänzen. Das TESPO Programm ergänzt die routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen. Erhobene Daten werden als Bestandteil der PSURs zur Verfügung gestellt.

Laufende klinische Studie:

Studie **Fx1A-303** ist als Verlängerungsstudie zu den Studien Fx1A-201 und Fx-006 (siehe 3.2.2) konzipiert. Ziel ist die fortgesetzte Behandlung von Patienten, die von Tafamidis profitiert haben; so lange, bis das Produkt kommerziell erhältlich ist. Daten zur Sicherheit der Anwendung bei ATTR-Patienten werden in dieser Studie fortlaufend erhoben, eine Maßnahme, die die routinemäßigen und erweiterten Pharmakovigilanzaktivitäten ergänzen soll. In Übereinstimmung mit Artikel 17 der Direktive 2001/20/EG werden ASRs während der gesamten Laufzeit der Studie erstellt. Das Studienprotokoll definiert kein Studienende, wird jedoch beendet werden, sobald das Produkt kommerziell erhältlich ist; dies wird für Ende 2011 erwartet. Nach Beendigung der aktiven Studie wird ein klinischer Studienbericht zum Zweck der Einreichung bei den zuständigen Behörden erstellt werden.

THAOS Register:

Das THAOS Register (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, 2011) wurde zur Realisierung einer Reihe von Zielen eingerichtet, u. a. zur besseren Charakterisierung der ATTR und zur Verbesserung des Wissens über Verlauf und Behandlung der Erkrankung. Die Patienten werden regelmäßig, in durch den behandelnden Arzt festgelegten klinisch relevanten Intervallen, nach festgelegten Standards untersucht. Zusätzlich wird nach Beginn der Vermarktung von Tafamidis durch die Beobachtung von Patienten in THAOS auch die Erhebung und Dokumentation von Daten zu unerwünschten Ereignissen ermöglicht. Diese Vorgehensweise soll die routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen ergänzen und dient insbesondere der Erhebung von Daten zur Langzeiteffektivität von Tafamidis hinsichtlich Sicherheit und Überlebensrate. Die Erstellung eines jährlichen Berichts ist vorgesehen.

Aufgrund der Zulassung von Tafamidis unter „Außergewöhnlichen Umständen“ gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union, 2004) wurde Pfizer verpflichtet, innerhalb einer Substudie des THAOS-Registers die Wirkungen von Tafamidis auf den Krankheitsverlauf und dessen Langzeitsicherheit bei Non-Val30Met-Patienten gemäß eines mit dem CHMP vereinbarten Protokolls zu untersuchen und jährliche Aktualisierungen der gesammelten Daten im Rahmen der jährlichen Wiederbewertung einzureichen (European Medicines Agency, 2011, Pfizer Pharma GmbH, 2011b, Pfizer Pharma GmbH, 2011c, Pfizer Pharma GmbH, 2011d).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere*

*bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Tafamidis sollte in die Standardtherapie zur Behandlung von TTR-FAP-Patienten 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 Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch besonderem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ein European Public Assessment Report zu Tafamidis lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf dem *CHMP Assessment Report* der EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2011) und der Fachinformation zu Tafamidis (Pfizer Pharma GmbH, 2011b), welche vom pharmazeutischen Unternehmer stammt. Zitierte EU-Verordnungen und Direktiven wurden vom EUR-Lex Server (<http://eur-lex.europa.eu/>) bezogen.

### **3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) 2011. CHMP Assessment Report Vyndaqel. London: European Medicines Agency.

EUROPÄISCHES PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION 2004. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. In: EUROPÄISCHES

- PARLAMENT UND RAT DER EUROPÄISCHEN UNION (ed.). Straßburg: Amtsblatt der Europäischen Union.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances for Vyndaqel.
- EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION 2001. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *In: EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION (ed.). Straßburg: Amtsblatt der Europäischen Union.*
- PFIZER PHARMA GMBH 2011a. Anhang - Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels. *Anhang 127a.*
- PFIZER PHARMA GMBH 2011b. Entwurf Fachinformation zu Vyndaqel (Tafamidis-Meglumin).
- PFIZER PHARMA GMBH 2011c. Risk Management Plan for Tafamidis meglumine. 1.0 ed.
- PFIZER PHARMA GMBH 2011d. A THAOS Sub-Study Evaluating The Effects Of Tafamidis On Disease Progression In Patients With Non-V30M Mutations And Symptomatic Neuropathy. *B3461029 Non-Interventional Drug Study Protocol.*
- TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS OUTCOME SURVEY 2011. A Global, Multi-Center, Longitudinal, Observational Survey of Patients with Documented Transthyretin (TTR) Mutations or Senile Systemic Amyloidosis (SSA).