



IQWiG-Berichte – Nr. 916

**Tafamidis
(Wildtyp- oder hereditäre
Transthyretin-Amyloidose mit
Kardiomyopathie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-03
Version: 1.0
Stand: 27.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tafamidis (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.02.2020

Interne Auftragsnummer

G20-03

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Prof. Dr. Karl-Josef Osterziel, Gemeinschaftspraxis für Kardiologie, Amberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nadia Abu Rajab
- Carolin Weigel
- Judith Gibbert
- Astrid Seidl

Schlagwörter: Tafamidis, Amyloidneuropathien – familiäre, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Tafamidis, Amyloid Neuropathies – Familial, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV.....	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATTR-CM	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TTR	Transthyretin

1 Hintergrund

Tafamidis ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Tafamidis ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Tafamidis angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM auf Basis der Inzidenz und Prävalenz mittels einer Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV. Diese fließen im Anschluss in eine Simulation ein, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu ermitteln. Dabei geht der pU wie folgt vor:

Schritt 1) Erwachsene Patientinnen und Patienten in den Jahren 2014 bis 2017

Der pU gibt zunächst an, dass Angaben zur Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, als auch dem Fehlen einheitlicher Meldesysteme, nur zu geringem und unklarem Maße verfügbar sind. Daher zieht er eine Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) heran [3]. Die Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. 7,2 Millionen Versicherten aus ca. 70 verschiedenen deutschen Krankenkassen.

Für seine Untersuchung legt der pU einen Studienzeitraum von 2014 bis 2017 zugrunde. Laut Definition des pU muss bei einer diagnostizierten ATTR-CM für jedes Studienjahr eine Baselineperiode von 2 Jahren verfügbar sein, sodass zusätzlich für das Jahr 2014, die Daten der Jahre 2012 und 2013 berücksichtigt werden. Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM grenzt der pU zunächst alle Patientinnen und Patienten ein, die folgende Kriterien erfüllen:

- am 01.01. des betreffenden Studienjahres (2014 bis 2017) ≥ 18 Jahre alt
- vor dem betreffenden Studienjahr bereits mindestens 2 Jahre (Baselineperiode) und in dem betreffenden Studienjahr durchgängig bis zum Jahresende versichert oder verstorben
- kein Erhalt einer Chemotherapie oder Stammzelltherapie

Der pU ermittelt unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien eine Stichprobe von 3 413 871 erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Schritt 2) Inzidenz und Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM in den Jahren 2014 bis 2017

Da es laut pU keine eindeutige Diagnose der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) gibt, verwendet er als Proxy die Kombination von separat gestellten Diagnosen, die eine Amyloidose und eine Kardiomyopathie enthalten. Der pU benennt eine enge, mittlere und breite Definition der Erkrankung. Zur Ermittlung der Zielpopulation zieht er ausschließlich die breite Definition heran, die jeweils alle infrage kommenden ICD-10-GM-Codierungen inklusive der weniger spezifischen Codierungen für Amyloidose und Kardiomyopathie umfasst. Nach Definition des pU liegt eine neu diagnostizierte ATTR-CM vor, wenn innerhalb von 2 Jahren unabhängig von der Reihenfolge, die Diagnose einer Amyloidose, als auch die einer Kardiomyopathie dokumentiert ist. Zur Inzidenz zählt der pU demnach Betroffene, wenn die 2. Diagnose (Amyloidose oder Kardiomyopathie) im jeweiligen Studienjahr erstmalig gestellt wurde und darüber hinaus diagnostische Maßnahmen der ATTR-CM abgerechnet wurden, von denen mindestens 1 im selben Quartal wie die Diagnose der Amyloidose durchgeführt worden sein musste. Die Prävalenz der ATTR-CM lässt sich laut pU folglich ermitteln, wenn beide Diagnosen gleichzeitig im Quartal eines Studienjahres dokumentiert wurden. Der pU berücksichtigt im Folgenden ausschließlich die Prävalenz für das Jahr 2014 sowie die Inzidenz der Jahre 2014 bis 2017, da diese die Grundlage seiner Simulation bilden. Unter Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer Amyloidose zählt der pU folgende ICD-10-GM-Codierungen:

- E85.0, E85.1, E85.2, E85.4, E85.8, E85.9

Für die Diagnose einer Kardiomyopathie berücksichtigt der pU folgende ICD-10-GM-Codierungen:

- I42.2, I42.5, I42.8, I42.9, I43.1

Laut pU muss zur Ermittlung der Inzidenz zusätzlich eine diagnostische Maßnahme, die der ATTR-CM zuzuordnen ist, im selben Quartal wie die Diagnose der Amyloidose erfolgen. Als diagnostische Maßnahmen der ATTR-CM definiert der pU die im folgenden aufgeführten Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS):

- 1-497.0, 1-497.1, 1-497.2, 3-034, 3-052, 3-05 g.2, 3-704, 3-705, 3-803, 3-824

Als Ergebnis gibt der pU für die Stichprobe der Versichertendaten der GKV eine Inzidenz von 16 (im Jahr 2014), 19 (im Jahr 2015), 12 (im Jahr 2016) und 14 (im Jahr 2017) Patientinnen und Patienten an, die die genannten Kriterien im Sinne der breiten Definition einer ATTR-CM erfüllen. Für die Prävalenz des Jahres 2014 ermittelt der pU auf Basis der hier betrachteten Kohorte für die Stichprobe eine Anzahl von 23 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3) Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands in den Jahren 2014 bis 2017

Auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamts [4] rechnet der pU die Inzidenz aus Schritt 2 auf die erwachsene Bevölkerung für die Jahre 2014 bis 2017 hoch. Als Ergebnis der Hochrechnung werden für die einzelnen Studienjahre Inzidenzen der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM in Höhe von 372 (im Jahr 2014), 442 (im Jahr 2015), 282 (im Jahr 2016) und 328 (im Jahr 2017) Patientinnen und Patienten angegeben. Analog zu dem Vorgehen der Inzidenz bestimmt der pU die Prävalenz für das Jahr 2014 und ermittelt 534 Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM.

Schritt 4) Simulation der Prävalenz für das Jahr 2020

Laut pU sind die Ergebnisse der Routinedatenanalyse mit Unsicherheit behaftet. Daher simuliert er mithilfe eines Multistate-Modells und der Inzidenzen und Prävalenz aus Schritt 3 die zeitliche Entwicklung der Prävalenz für 50 Jahre, um damit die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung zu bestimmen. Die Prävalenz jedes Simulationsjahres ergibt sich laut pU durch die Inzidenz des zu betrachtenden Studienjahres und der Prävalenz des Vorjahres unter Berücksichtigung einer Sterbewahrscheinlichkeit pro Jahr, die der pU mit 20 % beziffert. Die Sterbewahrscheinlichkeit, die der Hazard Rate entspricht, entnimmt der pU dem Placeboarm der Zulassungsstudie ATTR-ACT [5,6]. Im Rahmen der Simulation trifft der pU hierbei die Annahme, dass die ermittelten Inzidenzen für die Folgejahre als prävalente Fälle nachverfolgt werden.

Als Ausgangswert der Simulation legt der pU die Prävalenz für 2014 (534) zugrunde. Für die Simulationsjahre 2015 bis 2017 nutzt er die Inzidenzen aus Schritt 3 und verwendet für die weitere Simulation ab 2018 den Mittelwert dieser Inzidenzen (351). Laut pU stabilisiert sich die Prävalenz nach 27 Simulationsjahren, sodass er jenen Wert als Prävalenz der Zielpopulation zugrunde legt. Auf Basis dieses Modells ermittelt der pU für das Jahr 2020 eine Anzahl von ca. 1920 Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung, die an einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM erkrankt sind. Zudem gibt der pU ein Konfidenzintervall von 1864 bis 1976 Patientinnen und Patienten an, das er durch ein Bootstrapping-Verfahren mit 500 Iterationen ermittelt.

Schritt 5) Anwendung des GKV-Anteils

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,7 % [4,7], ermittelt der pU eine Anzahl von 1634 bis 1732 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM für das Jahr 2020.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Der pU legt eine umfangreiche Analyse zur Berechnung der Zielpopulation vor. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 2)

Der pU operationalisiert die Prävalenz anhand des simultanen Vorliegens einer Amyloidose und einer Kardiomyopathie innerhalb eines Quartals. Der pU begründet in diesem Zusammenhang nicht, weshalb das Vorliegen der entsprechenden Diagnose in nur 1 Quartal bereits ausreichend ist. Dies gilt analog für die vom pU aufgestellte Definition der Inzidenz. Wie vom pU bereits aufgegriffen, wird die ATTR-CM in der Praxis nicht immer korrekt diagnostiziert oder korrekt codiert, sodass beim ausschließlichen Berücksichtigen eines Quartals Unsicherheiten bezüglich des Umfangs der Studienpopulation bestehen. Zur Identifikation der Inzidenz zieht der pU OPS-Codierungen heran, deren Auswahl er nicht erläutert. Überdies scheint er keine diagnostischen Maßnahmen im vertragsärztlichen Bereich anzusetzen. Daher besteht Unklarheit über die Vollständigkeit der diagnostischen Maßnahmen, die zu weiteren Unsicherheiten führen.

Zudem begründet der pU nicht, weshalb er für die Identifikation der Inzidenz ausschließlich einen jeweils vorhergehenden Betrachtungszeitraum von 2 Jahren zugrunde legt. Generell könnten durch diese Operationalisierung Patientinnen und Patienten vernachlässigt worden sein, die beispielsweise die Diagnose einer Transthyretin[TTR]-Amyloidose mit Polyneuropathie vorweisen und erst im Laufe der Zeit an einer Kardiomyopathie erkranken. Hierzu erwähnt der pU, dass bei einer hereditären TTR-Amyloidose beide Organmanifestationen betroffen sein können. Somit könnten die Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, bei denen kardiale Erkrankungsformen erst nach 2 Jahren auftreten. Auf der anderen Seite können Patientinnen und Patienten fälschlicherweise in die Analyse aufgenommen worden sein, die zwar an einer hereditären TTR-Amyloidose mit Polyneuropathie erkrankt sind, aber Begleiterkrankungen am Herzen aufweisen [8].

Zu Schritt 4)

Für die Simulation zieht der pU Angaben aus einer von ihm durchgeführten Zulassungsstudie zu Tafamidis heran [5,6]. Aufgrund ihrer spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eignen sich klinische Studien jedoch nur bedingt für die Ableitung epidemiologischer Kennzahlen. Da die angesetzte Sterbewahrscheinlichkeit von 20 % im Kontrollarm der Zulassungsstudie einen erheblichen Einfluss auf den Output der Simulation hat, bleiben Unsicherheiten bestehen. Zudem führt der pU weitere Quellen auf, bei denen die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose bei ca. 2 bis 5 Jahren liegt [9-12]. Unter Berücksichtigung einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit im Rahmen einer Spanne ergibt sich eine niedrigere Untergrenze für die Prävalenz, als vom pU über die Simulation ausgewiesen.

Grundsätzlich weist der pU darauf hin, dass sich zum einen aufgrund einer neuen Therapieoption zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM und der damit verbundenen Bekanntheit im klinischen Alltag zukünftig die Anzahl der Patientinnen und Patienten erhöhen könnte. Zum anderen könnte die Verfügbarkeit einer neuen wirksamen Therapieoption zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen und dadurch die Prävalenz erhöhen. Dies ist nachvollziehbar.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Betrachtungsjahr unsicher, da sich aus den Kritikpunkten gegenläufige Effekte in nicht bekannter Größenordnung ergeben könnten. Für die Untergrenze ist jedoch auf Basis der Simulation von einer tendenziellen Überschätzung auszugehen, da die Sterbewahrscheinlichkeit auch höher liegen kann, als vom pU in der Simulation angesetzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt davon aus, dass sich die Prävalenz durch den Markteintritt einer neu zugelassenen Therapieoption der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM erhöhen wird. Während er für die jährliche Inzidenzrate eine konstante Entwicklung vermutet, zieht er für die Prävalenz erneut sein Multistate-Modell heran. Mit einer reduzierten Sterbewahrscheinlichkeit von 13 % abgeleitet aus dem Tafamidis-Arm der ATTR-ACT-Studie [5,6] und der Prävalenz aus dem Jahr 2020, prognostiziert der pU für das Jahr 2025 eine Prävalenz von 2064 GKV-versicherten Patientinnen und Patienten [95 %-Konfidenzintervall: 2018 bis 2108].

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation und sind plausibel [2]. Der pU nimmt eine kontinuierliche Therapie an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tafamidis entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach beträgt die Dosis 1-mal täglich 1 Weichkapsel zu 61 mg Tafamidis.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tafamidis geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020, der erstmaligen Listung dieser Wirkstärke, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tafamidis Jahrestherapiekosten in Höhe von 328 553,41 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Anteilen der mit Tafamidis behandelten Patientinnen und Patienten. Er gibt an, dass bei älteren, als auch multimorbiden Patientinnen und Patienten bereits weitere Arzneimittel verordnet sein können und dies einen negativen Einfluss auf die Adhärenz von Tafamidis haben kann. Zudem verweist der pU unter anderem auf Kontraindikationen sowie auf Therapieabbrüche.

Des Weiteren verweist der pU darauf, dass die Jahrestherapiekosten aufgrund der multimorbiden Patientinnen und Patienten, der fraglichen Adhärenz und der anspruchsvollen Diagnostik überschätzt sein könnten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Betrachtungsjahr unsicher, da sich aus den Kritikpunkten gegenläufige Effekte in nicht bekannter Größenordnung ergeben könnten. Für die Untergrenze ist jedoch auf Basis der Simulation von einer tendenziellen Überschätzung auszugehen, da die Sterbewahrscheinlichkeit auch höher liegen kann, als vom pU in der Simulation angesetzt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tafamidis ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tafamidis	Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM	1634–1732	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Betrachtungsjahr unsicher, da sich aus den Kritikpunkten gegenläufige Effekte in nicht bekannter Größenordnung ergeben könnten. Für die Untergrenze ist jedoch auf Basis der Simulation von einer tendenziellen Überschätzung auszugehen, da die Sterbewahrscheinlichkeit auch höher liegen kann, als vom pU in der Simulation angesetzt.

a. Angabe des pU
ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Tafamidis	Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM	328 553,41 €	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer Europe. Fachinformation Vyndaqel 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Februar. 2020.
3. Pfizer Deutschland. Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM in Deutschland für Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 auf Grundlage der Studie: Epidemiology and care of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CM) in Germany; Protocol Number: B3461076. 2019.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. [Zugriff: 04.09.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1579863478472&code=12411>.
5. Pfizer. Full clinical study report B3461028 (ATTR-ACT): a multicenter, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in comparison to placebo in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM). 2018.
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1007-1016.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; 2019 [online]. [Zugriff: 24.07.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
8. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis: progress and hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(11): 991-1004.
9. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2): e000098.
10. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017; 135(14): 1357-1377.

11. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation* 2016; 133(3): 282-290.
12. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10): 1014-1020.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Osterziel, Karl- Josef	ja	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?