



IQWiG-Berichte – Nr. 1052

**Tafamidis  
(Transthyretin-Amyloidose mit  
Polyneuropathie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-101  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

30.11.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-101

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas Henze

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**

- Anne-Kathrin Petri
- Nadia Abu Rajab
- Katharina Biester
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Matthias Maiworm
- Regine Potthast

**Schlagwörter:** Tafamidis, Amyloidneuropathien, Nutzenbewertung

**Keywords:** Tafamidis, Amyloid Neuropathies, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>6</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>8</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	8
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>12</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	12
3.2.2 Verbrauch .....	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile .....	13
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>14</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>14</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>14</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>15</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>19</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>21</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tafamidis .....	3
Tabelle 3: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tafamidis .....	5
Tabelle 5: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 7: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	14
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATTR	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TTR	Transthyretin

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich mit Patisiran als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose (ATTR) und symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tafamidis

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern	Patisiran <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird vorausgesetzt, dass in den Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung der hereditären Transthyretin-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.  c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

#### Ergebnisse

Insgesamt legt der pU keine Daten für die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung vor.

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Fragestellung. Aus diesem Grund sucht der pU nach Studien für einen indirekten Vergleich. Die von ihm identifizierten Studien mit Tafamidis (Studie B3461020) und mit Patisiran (Studie APOLLO),

jeweils im Vergleich zu Placebo, eignen sich aus Sicht des pU nicht für einen indirekten Vergleich, da die Ähnlichkeit der Zielpopulationen nicht gegeben ist.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Da der pU keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich zu Patisiran bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTR und symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Tafamidis nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis.

Tabelle 3: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern	Patisiran <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird vorausgesetzt, dass in den Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hereditäre Transthyretin-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.  c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2011 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich mit Patisiran als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose (ATTR) und symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tafamidis

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern	Patisiran <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass in den Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung der hereditären Transthyretin-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tafamidis (Stand zum 15.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Tafamidis (letzte Suche am 15.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tafamidis (letzte Suche am 15.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tafamidis (letzte Suche am 15.10.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.10.2020)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Tafamidis (letzte Suche am 03.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante direkt vergleichende Studie für einen Vergleich zwischen Tafamidis und Patisiran.

Da keine direkt vergleichende Studie für die vorliegende Nutzenbewertung vorliegt, strebt der pU einen indirekten Vergleich an. Über seine Recherche identifiziert der pU 2 RCTs: 1 Studie mit Tafamidis und 1 Studie mit Patisiran, jeweils im Vergleich zu Placebo (Studie B3461020 [3], Studie APOLLO [4]).

Aus Sicht des pU ist ein indirekter Vergleich auf Basis dieser beiden Studien nicht möglich, da keine ausreichende Ähnlichkeit der Zielpopulationen anhand der verfügbaren Patientencharakteristika hinsichtlich Krankheitsstadium, vorliegender Mutation, Alter, Geschlechterverhältnis und Vorbehandlung zu Studienbeginn zwischen den beiden Studien besteht. Somit seien die Grundvoraussetzungen für einen methodisch tragfähigen indirekten Vergleich bei den identifizierten Studien nicht erfüllt.

Außerdem verweist der pU auf die Publikation Samjoo (2020) [5]. In dieser Studie sei die Heterogenität der beiden Studien B3461020 und APOLLO bewertet worden, und die Studien seien als ungeeignet zur Durchführung indirekter Vergleiche der Therapien mit Tafamidis und Patisiran bei Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) befunden worden.

Insgesamt legt der pU keine Daten für die vorliegende Fragestellung vor und er leitet keinen Zusatznutzen ab. Daher entfällt eine Kommentierung des Vorgehens des pU.

#### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt keine Daten zum Vergleich von Tafamidis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis im Vergleich zu Patisiran bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTR und symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern	Patisiran <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass in den Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hereditäre Transthyretin-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2011 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

### **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 ATTR-PN stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [6]. Demnach wird Tafamidis unter anderem angewendet zur Behandlung der ATTR bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an (zielgerichteten) Therapiemöglichkeiten, die eine langfristige Verzögerung der Krankheitsprogression ermöglichen und das Gesamtüberleben verbessern, mit wenigen Nebenwirkungen verbunden und breit und einfach einsetzbar sind.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] <sup>a, b</sup>	Ergebnis <sup>b</sup> (Patientenzahl)
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Dokumentation des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) in der GKV in Deutschland im Jahr 2017	-	673
2	Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 1, die eine Polyneuropathie aufweisen	ca. 75 %	ca. 505
3	Hochrechnung auf den GKV-Stand im Jahr 2019	Faktor ca. 1,01	ca. 511
4	Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die sich im Stadium 1 befinden	ca. 45 %	ca. 230

a. sofern nicht anders angegeben  
b. Die Angaben sind gerundet. Die Berechnungen und Ergebnisse basieren auf ungerundeten Werten.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Dokumentation des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 in der GKV in Deutschland im Jahr 2017**

Ausgangspunkt für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen Daten des GKV-Spitzenverbands für das Jahr 2017 dar, die in den Tragenden Gründen zu früheren Nutzenbewertungsverfahren (Inotersen und Patisiran) aufgeführt wurden [7,8]. Demnach wurde bei 673 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mindestens 1 gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose der neuropathischen heredofamiliären Amyloidose (Diagnosecode E85.1 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) dokumentiert.

### **Schritt 2: Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 1, die eine Polyneuropathie aufweisen**

Der pU legt eine Publikation von Hund et al. aus dem Jahr 2018 zugrunde, welche Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e. V. zum Management der ATTR in Deutschland und Österreich darstellt [9]. Laut einer Umfrage an deutschen und österreichischen Zentren, die sich mit der Diagnostik und Behandlung von TTR-Amyloidosen beschäftigten, zeigten zum Zeitpunkt Februar 2016 von ca. 350 bis 400 Patientinnen und Patienten mit TTR-Mutationen 30 % eine vorherrschende neurologische Symptomatik und 45 % eine gemischte Symptomatik (neurologische und kardiale Symptomatik). Der pU veranschlagt die Summe (ca. 75 %) für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 1, die eine Polyneuropathie aufweisen.

**Schritt 3: Hochrechnung auf den GKV-Stand im Jahr 2019**

Der pU rechnet die Angaben zur Patientenzahl auf einen aktuelleren GKV-Stand hoch. Hierzu ermittelt er aus den Daten zu den Kennzahlen und Faustformeln der GKV (Stand: Juli 2020) [10] einen Korrekturfaktor, indem er die Anzahl der Versicherten aus dem Jahr 2019 (73,053 Millionen) durch die Anzahl der Versicherten im Jahr 2017 (72,229 Millionen) teilt. Das Ergebnis (ca. 1,01) überträgt er auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2.

**Schritt 4: Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die sich im Stadium 1 befinden**

Im letzten Schritt werden laut pU die Patientinnen und Patienten identifiziert, die an einer ATTR-PN erkrankt sind und sich im Stadium 1 befinden. Hierfür greift der pU erneut auf die Publikation von Hund et al. (2018) zurück und entnimmt aus den deutschen bzw. österreichischen Umfragedaten, dass sich ca. 45 % der Patientinnen und Patienten mit familiärer ATTR-PN im Stadium 1 befunden haben [9]. Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 und weist somit ca. 230 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

***Zu Schritt 1***

Aus den Angaben des GKV-Spitzenverbands ist in den Tragenden Gründen zu den früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Inotersen und Patisiran zu entnehmen, dass die Grundgesamtheit auf Basis des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) ermittelt wurde [7,8]. Zwar wird darauf hingewiesen, dass der größte Teil davon eine hereditäre ATTR aufweist. Es liegen jedoch insbesondere keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten keine ATTR aufweisen und/oder bereits eine Lebertransplantation erhalten haben und somit auszuschließen sind. Zusätzlich ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender oder unzutreffender Diagnose nicht erfasst wurden.

***Zu Schritt 2 und 4***

Zur Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Polyneuropathie aufweisen und sich im Stadium 1 befinden, legt der pU eine Quelle zu den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e. V. zum Management der ATTR in Deutschland und Österreich [9] zugrunde. Die verwendeten Anteilswerte, die aus einer Umfrage an deutschen und österreichischen Zentren stammen, wurden hierbei zwar – wie auch vom pU berichtet – in der mündlichen Anhörung im Verfahren zu Patisiran von klinischen Experten als repräsentativ

eingeschätzt [11]. Allerdings liegen keine weiteren Daten vor, um bestehende Unsicherheiten, die im Folgenden beschrieben werden, auszuräumen.

Der pU weist korrekt darauf hin, dass nicht klar ist, auf welcher Datengrundlage die Stadienverteilung abgeschätzt wurde, und dass Doppelerfassungen von Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen werden könnten. Es liegen zusätzlich auch weder Angaben zur Rekrutierung, zur Auswahl und Anzahl der Zentren vor. Außerdem wurden in der Umfrage für 20 % der Patientinnen und Patienten keine Angaben zum Stadium gemacht. Das Vorgehen des pU impliziert, dass er für keine dieser Patientinnen und Patienten das Stadium 1 annimmt. Unter der Annahme, dass zumindest bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten das Stadium 1 vorliegt, könnte der Anteil auch höher liegen. Es ist jedoch zusätzlich zu beachten, dass sich die Angaben zum Stadium offenbar auf die 30 % der Patientinnen und Patienten mit vorherrschender neurologischer Symptomatik beziehen. Es ist unklar, inwieweit die Verteilung der Krankheitsstadien auf die 45 % mit gemischter Symptomatik, die der pU in Schritt 2 ebenfalls berücksichtigt, übertragbar ist. Weiterhin bleibt fraglich, wie viele der Patientinnen und Patienten mit einer gemischten Symptomatik der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnen sind.

Schließlich liegen im Modul 3 A keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten ggf. auszuschließen sind, für die eine Lebertransplantation in Betracht kommt.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass bei der Herleitung ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt worden sind, bei denen eine hereditäre ATTR-PN vorliegt. Angaben zur Wildtyp-ATTR-PN liegen nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Anteil gering ist.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung in den nächsten Jahren mit keiner wesentlichen Änderung der tatsächlichen Prävalenz der ATTR-PN zu rechnen ist. Zwar habe laut pU die Einführung neuer Therapiemöglichkeiten die Erkrankung möglicherweise mehr in das Bewusstsein von Ärzten gerückt und damit die Diagnoseprävalenz erhöht. Allerdings vermutet er, dass dieser Effekt – wegen der Verfügbarkeit der neuen Therapieoptionen seit mehreren Jahren – inzwischen stark abgeschwächt ist. Zur Inzidenz liegen laut pU hingegen keine Daten vor.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **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.

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Patisiran

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Tafamidis und Patisiran sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [6,12].

Da in den Fachinformationen [6,12] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tafamidis und Patisiran entsprechen den Fachinformationen [6,12]. Für Tafamidis beträgt die Dosis 1-mal täglich 1 Weichkapsel zu 20 mg Tafamidis-Meglumin.

Der Verbrauch von Patisiran richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [13] zugrunde.

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tafamidis und Patisiran geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2020 wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten den bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [14]).

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt für Tafamidis korrekt an, dass der Fachinformation [6] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind für Patisiran weitgehend nachvollziehbar. Allerdings veranschlagt der pU je Herstellung einer parenteralen Lösung mit Patisiran einen Zuschlag von 54,00 €. Dieser Zuschlag ist laut Anlage 3 der

Hilfstaxe [15] ausschließlich für Deferoxamin, Aldesleukin sowie parenterale Zubereitungen mit fettlöslichen Vitaminen abrechnungsfähig.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tafamidis Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 158 491,52 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für Patisiran ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 447 031,57 €. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Angaben des pU sind zu den Arzneimittelkosten plausibel und zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weitgehend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) stellen eine Überschätzung dar, da sie nicht zu veranschlagen sind (siehe Abschnitt 3.2.4).

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Zur Abschätzung der Marktanteile von Tafamidis 20 mg wurde laut pU eine Erhebung von abgerechneten GKV-Rezepten aus den Apothekenrechenzentren von öffentlichen Apotheken im Zeitraum Dezember 2017 bis September 2020 analysiert. Von Dezember 2017 bis September 2018 – also vor Markteinführung von Patisiran und Inotersen – lag der Absatz laut pU weitgehend konstant bei durchschnittlich ca. 72,5 Monatsdosen. Der pU nimmt an, dass dies näherungsweise für die ATTR-PN im Stadium 1 gilt. Zwar lag der Marktanteil laut pU im September 2020 in Bezug auf Monatsdosen bei ca. 62,3 % (Patisiran: 21,3 %, Inotersen: 16,4 %), jedoch geht der pU hierbei von einer nicht quantifizierbaren Unterschätzung aus, da die Mitbewerber Patisiran und Inotersen auch für Patientinnen und Patienten mit ATTR-PN im Stadium 2 zugelassen sind. Zudem geht der pU von keinen signifikanten Verminderungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen oder Therapieabbrüche aus. Der pU geht für Tafamidis von einer fast vollständig ambulanten Versorgung aus.

## 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 Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern	Patisiran <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird vorausgesetzt, dass in den Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hereditäre Transthyretin-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.  c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tafamidis	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose und mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1	ca. 230	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt maßgeblich darin begründet, dass sowohl zur Grundgesamtheit als auch zu allen vom pU veranschlagten Anteilswerten eingeschränkte Informationen vorliegen und somit die Übertragbarkeit der Anteilswerte unklar ist.
<p>a. Angabe des pU  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a, b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Tafamidis	erwachsene	158 491,52	0	0	158 491,52	Die Angaben sind plausibel.
Patisiran	Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose und mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1	445 677,86	414,11	939,60	447 031,57	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Angabe zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ist weitgehend nachvollziehbar. Die Angabe zu den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) stellt eine Überschätzung dar, da sie nicht zu veranschlagen sind.
<p>a. Angaben des pU  b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

##### **Anwendungsgebiet A: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1**

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

*Die empfohlene Dosierung von Tafamidis-Meglumin beträgt einmal täglich 20 mg per os. Tafamidis als freie Säure und Tafamidis-Meglumin sind auf der Basis der mg-Angabe nicht gegeneinander austauschbar.*

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

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

- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen. Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft sowie der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.*
- *Tafamidis sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit ATTR-PN hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.*
- *Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter*

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

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

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

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

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

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

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

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

*Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Organtransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach*

*Organtransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Organtransplantation erhalten, abgesetzt werden.*

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

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. NCT00409175 - Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis [online]. 2012. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00409175>.
4. NCT01960348 - APOLLO: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis [online]. 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960348>.
5. Samjoo IA, Salvo EM, Tran D et al. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(5): 799-808. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1725742>.
6. Pfizer. Vyndaqel 20 mg Weichkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 02.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf).
9. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Akt Neurol* 2018; 45(08): 605-616. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0649-0724>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Patisiran [online]. 2019 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-389/2019-02-11\\_Wortprotokoll\\_Patisiran\\_D-391.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-389/2019-02-11_Wortprotokoll_Patisiran_D-391.pdf).
12. Alnylam Netherlands. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Patisiran). Stand: Mai. 2020.
13. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
14. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
15. GKV-Spitzenverband. Anlage 3; Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 2015 [Zugriff: 16.10.2020]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_der\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01102015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf).

## **Anhang A Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **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 Nr. 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Henze, Thomas	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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