

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.12.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis Meglumin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung von Tafamidis Meglumin (Tafamidis) im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) bei erwachsenen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1.

Für die Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die Tafamidis in der Monotherapie oder in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein verglichen. Die Bewertung erfolgte durch den in der eingeschlossenen Studie durchgeführten Vergleich von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* (Tafamidis/BSC) mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein (Placebo/BSC). Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien sowie weitere Untersuchungen, eingegangen.

Ergebnisse

Für die Bewertung lagen 2 relevante Studien vor (Fx-005, Fx1A-201). Die Studie Fx-005 war eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), in der Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* mit Placebo in Kombination mit *best supportive care* verglichen wurde. Die Studie Fx1A-201 war eine offene nicht kontrollierte Studie, in der Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* gegeben wurde.

Die Ergebnisse konnten bereits aufgrund der Studiendesigns nicht in Meta-Analysen zusammengefasst werden. Die Aussagekraft der Studien ist aufgrund der Studienqualität unterschiedlich. Außerdem unterschieden sich die Patientenpopulationen der beiden Studien bezüglich der Mutation des TTR-Gens. Die RCT Fx-005 untersuchte ausschließlich Patienten mit einer Val30Met-Mutation, während in die nicht kontrollierte Studie Fx1A-201 Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation eingeschlossen wurden (eine Non-Val30Met-Mutation liegt weltweit in ca. 15 % der TTR-FAP Patienten vor). Die Übertragung der Ergebnisse der RCT auf die Non-Val30Met-Population ist in begrenztem Umfang möglich (es kann wahrscheinlich bei positiven Effekten von der gleichen Effektrichtung ausgegangen werden), für Ergebnisse zum Schaden bleibt die Übertragbarkeit jedoch unklar. Daher werden die Ergebnisse zu diesen Teilpopulationen gemäß Genotyp separat dargestellt.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Die RCT Fx-005 mit Patienten mit Val30Met-Mutation zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tafamidis/BSC und Placebo/BSC. In der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 mit Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation wurden keine Todesfälle beobachtet. Ein Zusatznutzen von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist für die Gesamtmortalität nicht ableitbar.

Morbidität

Neurologische Einschränkungen (NIS-LL Response)

Die neurologische Einschränkung der Patienten wurde mit der *Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs* (NIS-LL-)Skala gemessen. Der Anteil von Patienten, die im Verlauf der Studie keine Verschlechterung der neurologischen Einschränkung (kein Fortschreiten der Neurodegeneration) erlebten, war in der RCT Fx-005 (Patienten mit Val30Met-Mutation) unter Tafamidis/BSC höher als unter Placebo/BSC. Abhängig von der Ersetzungsstrategie fehlender Werte war der Unterschied in einer Auswertung statistisch signifikant, in einer anderen nicht. Insgesamt wird das Ergebnis als Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein in der Population der Patienten mit Val30Met-Mutation gewertet. In der eingeschlossenen Studienpopulation waren neurologische Einschränkungen nicht stark ausgeprägt, die gemessenen Einschränkungen in den unteren Skalenbereichen des NIS-LL können nicht als schwere Symptomatik eingestuft werden. Wegen der geringfügigen Effektstärke bei nicht schwerer Symptomatik wird aus dem Effekt kein Zusatznutzen für den Endpunkt neurologische Einschränkung abgeleitet.

Für die Non-Val30Met-Population wird für den Endpunkt neurologische Einschränkung von einer Übertragbarkeit der in der RCT beobachteten Effektrichtung ausgegangen, die Größe des Effekts bleibt allerdings unklar. Für Patienten mit Non-Val30Met-Mutation gibt es einen Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* für diesen Endpunkt. Ob der Effekt groß genug ist, um bezüglich der neurologischen Einschränkung einen Zusatznutzen für die Patienten mit Non-Val30Met-Mutation darzustellen, bleibt unklar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden eingeschlossenen Studien mit dem *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Score* (QOL-DN) erhoben. Die Studie Fx1A-201 erhob zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem SF-36-Fragebogen. Die RCT Fx-005 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tafamidis/BSC und Placebo/BSC für den QOL-DN. Auf Basis der Daten des SF-36 aus der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 allein ist keine Aussage zum Effekt von Tafamidis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität möglich. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Tafamidis in

Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht ableitbar.

Nebenwirkungen

In der randomisierten Studie Fx-005 mit Patienten mit Val30Met-Mutation zeigt der Vergleich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie der Gesamtrate gastrointestinaler Ereignisse bzw. Infektionen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist in der Val30Met-Population kein geringerer oder größerer Schaden von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für die oben genannten Endpunkte ableitbar. Aus der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 mit Patienten mit Non-Val30Met-Mutation können keine Aussagen zu Nebenwirkungen von Tafamidis in dieser Population abgeleitet werden.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ergibt sich aus der gesetzlichen Grundlage für die Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden.

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA.