

IQWiG-Berichte – Nr. 122

**Tafamidis Meglumin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-31
Version: 1.0
Stand: 13.03.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.12.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-31

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

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas Henze, Rehabilitationsklinik für Neurologie-Geriatrie-Urologie, Nittenau

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Stefanie Reken
- Elke Hausner
- Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Stefan Lhachimi
- Carolin Weigel
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Tafamidis, Amyloidneuropathien – familiäre, Nutzenbewertung

Keywords: Tafamidis, Amyloid Neuropathies – Familial, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	22
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	26
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	27
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	27
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	27
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	28
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	28
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	31
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	31
2.7.2.3.2 Studienpool	32
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	34
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	34
2.7.2.4.3 Ergebnisse	35
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	43

2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	43
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	43
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	45
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	45
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	46
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	46
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	46
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	47
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	47
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	47
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	50
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	53
3.2.1	Behandlungsdauer	53
3.2.2	Verbrauch	53
3.2.3	Kosten.....	53
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	54
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	55
3.2.6	Versorgungsanteile	55
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	55
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	57

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	57
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	57
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	58
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	58
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	58
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
6	Literatur	63
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	3
Tabelle 2: Studienpool – Studien mit Tafamidis.....	8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit Tafamidis.....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den Studien mit Tafamidis	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen in den Studien mit Tafamidis	12
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Studien mit Tafamidis	13
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte für Studien mit Tafamidis	14
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für Studien mit Tafamidis.....	15
Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte) aus Studien mit Tafamidis	17
Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (stetige Endpunkte) aus Studien mit Tafamidis	19
Tabelle 11: Tafamidis + <i>best supportive care</i> vs. <i>best supportive care</i> bei Patienten mit TTR-FAP – Zusammenfassung der Effekte auf Endpunktebene.....	23
Tabelle 12: Ergänzende Darstellung von Messwerten der Gesamt- und Subskalen des NIS-LL – Studie Fx-005, Tafamidis/BSC vs. Placebo/BSC.....	38
Tabelle 13: mBMI, Surrogateigenschaften impliziert durch pU, und zugehörige Zitate.....	48
Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	59
Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive care
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GID	Gastrointestinal Disorders
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
mBMI	Modifizierter Body-Mass-Index
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QOL-DN	Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Score
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short-Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR-FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ
UE	Unerwünschtes Ereignis
Val30Met-Mutation	Mutation des TTR-Gens durch Austausch der Aminosäure Valin gegen Methionin an Position 30 der Aminosäuresequenz
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung 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 des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 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.

2.2 Fragestellung

Tafamidis ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a SGB V gilt für diese Arzneimittel der Zusatznutzen mit der Zulassung belegt. Es müssen aber Nachweise für Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, vorgelegt werden. Dazu muss das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis bewertet werden.

Der pU hat sich der Festlegung des G-BA angeschlossen und *best supportive care* als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung in seinem Dossier gewählt.

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.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Es sind sowohl direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien als auch weitere Untersuchungen (nicht kontrollierte Studien) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 17.11.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Tafamidis (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Tafamidis (letzte Suche am 17.11.2011, Recherche des pU)
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Tafamidis in Studienregistern am 05.01.2012 zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Die identifizierten Studien entsprachen dem Studienpool des pU. Allerdings wurden nicht alle Studien in die Bewertung einbezogen, da nicht alle Studien die jeweils beste verfügbare Evidenz für die zu beantwortende Fragestellung bildeten.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – Studien mit Tafamidis

Indikation Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
Randomisierte kontrollierte Studie			
Fx-005	ja	ja	nein
Weitere Untersuchungen: nicht kontrollierte Studie			
Fx1A-201	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			

Der Studienpool von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Nutzenbewertung entspricht dem Studienpool von RCTs des pU. Der Studienpool weiterer Untersuchungen weicht dahin gehend vom Studienpool des pU ab, dass die Studie Fx-006 nicht berücksichtigt wurde. Der Grund für den Ausschluss der nicht kontrollierten Extensionsstudie Fx-006 aus der Bewertung ist, dass für die untersuchte Teilpopulation (Patienten mit familiärer Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ [TTR-FAP] mit Val30Met-Mutation) eine randomisierte kontrollierte Studie (Fx-005) vorlag. Somit war kein Informationsgewinn von der unkontrollierten Extensionsstudie für die Bewertung von Tafamidis zu erwarten (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben das Design der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Die erste Studie (Fx-005) ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, in der erwachsene Patienten mit einer Diagnose der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) mit Tafamidis + *best supportive care* oder mit Placebo + *best supportive care* behandelt wurden. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit einer Val30Met-Mutation des TTR-Gens eingeschlossen (diese Mutation führt an Position 30 der Aminosäuresequenz des Transthyretin-Gens zu einem Austausch der Aminosäure Valin gegen Methionin).

Die zweite Studie (Fx1A-201) ist eine nicht kontrollierte Studie, in der erwachsene Patienten mit einer Diagnose der familiären Amyloid-Polyneuropathie mit Tafamidis behandelt wurden.

In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit einer anderen als der Val30Met-Mutation des TTR-Gens (Non-Val30Met) eingeschlossen.

Der pU leitet Aussagen zum Zusatznutzen von Tafamidis in der Gesamtpopulation der Patienten mit TTR-FAP primär aus der RCT ab und stützt diese Aussagen ergänzend durch die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie für Patienten mit Non-Val30Met-Mutation.

Patienten mit Val30Met-Mutation unterscheiden sich wie folgt von Patienten mit anderen, Non-Val30Met-Mutationen:

- Die Val30Met-Mutation ist häufiger als die Non-Val30Met-Mutation. Darüber hinaus ist die Häufigkeit der einzelnen Genotypen in endemischen und nicht endemischen Regionen sehr unterschiedlich [3].
- Die verschiedenen Genotypen führen zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Erkrankung (Unterschiede in der Amyloid-Ablagerung in bestimmten Geweben [z. B. Herz und Zentralnervensystem], im Manifestationsalter, in der Dauer der Erkrankung bei Diagnosestellung, im zeitlichen Verlauf der Symptomatik).

Diese Unterschiede werfen die Frage auf, inwieweit die Ergebnisse aus der RCT mit Patienten mit Val30Met-Mutation auf Patienten mit Non-Val30Met-Mutation übertragen werden können.

Auf Basis der Unterlagen im Dossier kann das Institut dem pU dahin gehend folgen, dass mögliche positive Effekte von Tafamidis in den Patientenpopulationen mit Val30Met-Mutation in der Population mit Non-Val30Met-Mutation gleichgerichtet sind. Aus Sicht des Instituts können aber aus den Ergebnissen in der Val30Met-Teilpopulation keine Schlussfolgerungen bezüglich der Größe der positiven Effekte in der Non-Val30Met-Teilpopulation abgeleitet werden. Zu negativen Effekten sind auf Basis der Ergebnisse für Patienten mit Val30Met-Mutation weder Schlussfolgerungen zur Effektrichtung noch zur Effektgröße bei Patienten mit Non-Val30Met-Mutation möglich (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Die beiden Teilpopulationen werden deshalb getrennt betrachtet.

In der Studie Fx-005 wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Tafamidis oder Placebo zugewiesen. Darüber hinaus war in beiden Gruppen die Gabe von Begleitmedikation möglich. Es wurde nur der Gebrauch von NSAIDs in einem gewissen Rahmen eingeschränkt, gleichzeitig bestand diese Einschränkung aber nicht für alle NSAIDs (siehe Tabelle 4). Dieses Therapieregime wird als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen, um als *best supportive care* zu gelten.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit Tafamidis

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Randomisierte kontrollierte Studie						
Fx-005	RCT, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, multizentrisch	Patienten (ohne Lebertransplantation) mit TTR-FAP mit Val30Met-Mutation und positiver Biopsie	Tafamidis 20 mg einmal täglich (N = 65) Placebo (N = 63) jeweils + <i>best supportive care</i>	18 Monate	Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Portugal, Schweden, Spanien, UK, USA Zeitraum: 01/2007–05/2009	Primär: Ansprechen (NIS-LL), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Norfolk QOL-DN) Sekundär: Neurologische Einschränkungen (NIS-LL), unerwünschte Ereignisse
Weitere Untersuchungen: nicht kontrollierte Studie						
Fx1A-201	Nicht kontrolliert, offen, multizentrisch	Patienten mit TTR-FAP mit Non-Val30Met-Mutation	Tafamidis 20 mg einmal täglich (N = 21) + <i>best supportive care</i>	12 Monate	Deutschland, Frankreich, Italien, USA Zeitraum: 06/2008–01/2010	Primär: TTR-Stabilisation in Woche 6, verglichen mit dem Ausgangswert Sekundär: Neurologische Einschränkungen (NIS-LL), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Norfolk QOL-DN, SF-36), unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs; QOL-DN: Quality of life – Diabetic Neuropathy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR-FAP: familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ; Val30Met: Austausch von Valin gegen Methionin an Position 30 der Aminosäuresequenz.</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den Studien mit Tafamidis

Studie	Tafamidis	Placebo
Randomisierte kontrollierte Studie		
Fx-005	20 mg Tafamidis einmal täglich oral	Placebo einmal täglich oral
Begleitmedikation (in beiden Armen): Begleitmedikation konnte gemäß Entscheidung der Prüferärzte eingesetzt werden. Medikamente mit enger therapeutischer Breite (wie Warfarin und Digoxin) sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Die folgenden Behandlungen waren nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Einnahme von NSAIDs (definiert als Einnahme > 3- bis 4-mal pro Monat); erlaubt waren aber folgende NSAIDs: Acetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indomethicin, Ketoprofen, Nabumetone, Naproxen, Nimesulide, Piroxicam, Sulindac. ▪ Lebertransplantation (Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, haben die Studie abgebrochen) 		
Weitere Untersuchung: nicht kontrollierte Studie		
Fx1A-201	20 mg Tafamidis einmal täglich oral über 12 Monate	–
Begleitmedikation: Begleitmedikation konnte eingesetzt werden. Die folgenden Behandlungen waren nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Einnahme von NSAIDs (definiert als Einnahme > 3- bis 4-mal pro Monat); erlaubt waren aber folgende NSAIDs: Acetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indomethicin, Ketoprofen, Nabumetone, Naproxen, Nimesulide, Piroxicam, Sulindac. ▪ Lebertransplantation (Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, haben die Studie abgebrochen) 		
NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.		

Die koprimären Endpunkte der Studie Fx-005 waren Ansprechen (gemessen anhand eines prädefinierten Responsekriteriums auf der Skala des NIS-LL zur Messung neurologischer Einschränkungen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des Norfolk QOL-DN). Der primäre Endpunkt der Studie Fx1A-201 war die Stabilisation des TTR-Tetramers in Woche 6, verglichen mit dem Ausgangswert.

Die Studiendauer betrug 18 Monate in der randomisierten Studie Fx-005 und 12 Monate in der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201.

Die erlaubten Begleitmedikationen waren in beiden Studien ähnlich.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen in den Studien mit Tafamidis

Studie Gruppe	Mutation	N	Studien- abbrecher n (%)	Alter in Jahren MW (SD) Median [Spann- weite]	Geschlecht w / m (%)	Dauer der TTR-FAP Symptome in Monaten MW (SD) Median [Spannweite]	Ausgangs- wert NIS- LL MW (SD) Median [Spann- weite]
Randomisierte kontrollierte Studie							
Fx-005							
Tafamidis/BSC	Val30Met	64 ^a	18 (28)	40 (13) 36 [25;74]	50 / 50	47 (48) 28 [3;268]	8,4 (11,4) 4,0 [0;54]
Placebo/BSC		61 ^a	19 (30)	38 (13) 34 [22;71]	57 / 43	35 (33) 21 [2;133]	11,4 (13,5) 6,0 [0;57]
Weitere Untersuchung: nicht kontrollierte Studie							
Fx1A-201							
Tafamidis/BSC	Non- Val30Met	21 ^b	3 (14)	63 (10) 64 [44;77]	38 / 62	65 (61) 46 [5;253]	27,6 (24,7) 18,0 [0;70]
a: Anzahl Patienten in der ITT-Auswertung. b: Anzahl eingeschlossener Patienten. BSC: best supportive care; ITT: Intention-to-treat; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs; SD: Standardabweichung; TTR-FAP: familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ; Val30Met: Austausch von Valin gegen Methionin an Position 30 der Aminosäuresequenz; w: weiblich.							

Die RCT Fx-005 schloss ausschließlich Patienten mit Val30Met-Mutation ein, während die nicht kontrollierte Studie Fx1A-201 Patienten mit Non-Val30Met-Mutationen untersuchte.

Die Anzahl der Studienabbrecher ist in der RCT zwar in beiden Armen vergleichbar, insgesamt jedoch hoch. Der pU gibt an, dass die Studie zumeist aufgrund von Lebertransplantationen (in jedem Arm erhielten jeweils 13 Personen ein Lebertransplantat) abgebrochen wurde. Auch in der nicht kontrollierten Studie stellten die Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, den größten Anteil der Studienabbrecher (2 von 3 Abbrechern). Der Einfluss der Studienabbrecher wegen einer Lebertransplantation auf die Ergebnisse wird im Kontext der Ersetzungsstrategien in Abschnitt 2.7.2.4.2 diskutiert.

Die Patienten in der Studie Fx-005 waren im Mittel etwa 40 Jahre alt. In die nicht kontrollierte Studie wurden deutlich ältere Patienten eingeschlossen. In der Studie Fx-005 war die mittlere Dauer der TTR-FAP Symptome im Tafamidisarm länger als im Placeboarm. Die neurologische Einschränkung, gemessen mit dem NIS-LL, war dagegen im Placeboarm stärker ausgeprägt. In der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 war die Dauer der Symptome länger und die neurologische Einschränkung fortgeschrittener als in der RCT. Die Patientenpopulationen in den beiden Studien unterschieden sich insgesamt deutlich.

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Studien mit Tafamidis

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Randomisierte kontrollierte Studie							
Fx-005	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Weitere Untersuchungen: nicht kontrollierte Studie							
Fx1A-201				hoch ^a			
a: Nicht kontrollierte Studie, siehe Abschnitt 2.7.2.7.							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die RCT als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU im Dossier.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der nicht kontrollierten Studie konnte nicht anhand derselben Methodik wie die für vergleichende Studien erfolgen. Generell ist bei nicht vergleichenden Studien von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Der pU gibt keine Gründe für eine Abweichung von dieser generellen Einschätzung zum Verzerrungspotenzial von nicht kontrollierten Studien für die Studie Fx1A-201 an. Er selbst stuft die Aussagekraft seiner nicht kontrollierten Studien als „gering“ ein (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2 im Dossier).

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie 4.3.2.1.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1, 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur genaueren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Neurologische Einschränkungen (NIS-LL Response)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Score (QOL-DN), Short-Form 36 (SF-36)*

- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, gastrointestinale Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, Infektionen

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte zur Morbidität heranzog und keine Angaben zu den besonderen unerwünschten Ereignissen machte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl von Endpunkten durch das Institut).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte für Studien mit Tafamidis

Studie	Gesamtmortalität	Neurologische Einschränkungen (NIS-LL Response) ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-DN)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Gastrointestinale Ereignisse	Infektionen
Randomisierte kontrollierte Studie									
Fx-005	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Weitere Untersuchungen: nicht kontrollierte Studie									
Fx1A-201	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Messwert interpretiert als Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Neurodegeneration, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3. b: In der nicht kontrollierten Studie wurde lediglich die stetige Auswertung der NIS-LL-Daten durchgeführt. NIS-LL: Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs; QOL-DN: Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy; SF-36: Short-Form 36.									

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für Studien mit Tafamidis

Studie	Studienebene	Endpunkt								
		Gesamtmortalität	Neurologische Einschränkungen (NIS-LL Response) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Gastrointestinale Ereignisse	Infektionen	
Randomisierte kontrollierte Studie										
Fx-005	niedrig	hoch ^a	hoch ^c	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Weitere Untersuchungen: nicht kontrollierte Studie										
Fx1A-201				hoch ^d						
<p>a: Alle berichteten Todesfälle traten nach Lebertransplantation auf, wobei unklar ist, ob alle Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, systematisch nachbeobachtet wurden.</p> <p>b: Anteil der Patienten mit Response, interpretiert als Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Neurodegeneration, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.</p> <p>c: Unterschiedliche Ersetzungsstrategien der fehlenden Werte zu Studienende für die 26 Patienten (20 %), die wegen einer Lebertransplantation die Studie vorzeitig abbrechen mussten, führen zu unterschiedlichen Aussagen bezüglich der statistischen Signifikanz.</p> <p>d: Nicht kontrollierte Studie, siehe Abschnitt 2.7.2.7.</p> <p>NIS-LL: Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs.</p>										

Das Verzerrungspotenzial der in der RCT erhobenen Endpunkte wurde für die meisten Endpunkte vom Institut als niedrig eingeschätzt. Für die Gesamtmortalität und die neurologischen Einschränkungen (NIS-LL Response) wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft (Begründung siehe Tabelle 8).

Der pU hat das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in der RCT generell als „niedrig“ eingeschätzt. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität legt der pU nicht vor, weil er diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung eingeschlossen hat. Die Bewertung des Instituts weicht demnach für den anhand des NIS-LL gemessenen Endpunkt von der Bewertung des pU ab. Für eine Diskussion der Ergebnisse zu neurologischen Einschränkungen, gemessen anhand des NIS-LL, und zum Responsekriterium siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Für die nicht kontrollierte Studie schätzt der pU Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene (Verblindung Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte) ein. Es wird u. a. der Einfluss einer auf das Anwendungsgebiet zugeschnittenen Validierung der Instrumente diskutiert. Obwohl sich inhaltlich eine hilfreiche Diskussion zu den Endpunkten findet, kann dieser Methodik insgesamt so nicht gefolgt werden. Das Verzerrungspotenzial ist auf Studien- und Endpunktebene bei nicht kontrollierten Studien per se als „hoch“ einzuschätzen (siehe Abschnitt 2.7.2.7 dieses Berichts).

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl sowie zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tafamidis/BSC und Placebo/BSC bei erwachsenen Patienten mit einer Diagnose der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) zusammen. Es ist zu beachten, dass in die randomisierte kontrollierte Studie Fx-005 ausschließlich Patienten mit einer Mutation vom Typ Val30Met eingeschlossen wurden, während die nicht kontrollierte Studie Fx1A-201 TTR-FAP-Patienten mit anderen, also Non-Val30Met-Mutationen, untersuchte.

Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen des Instituts ergänzt. Aufgrund der unterschiedlichen Designs der beiden eingeschlossenen Studien konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 erläutert, wird für die Bewertung von Tafamidis als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens die Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Effektrichtung positiver Effekte zwischen Patienten mit Val30Met-Mutation und Non-Val30Met-Mutation berücksichtigt. Die in Tabelle 9 dargestellten Ergebnisse für die RCT Fx-005 mit Patienten mit Val30Met-Mutation stellen somit die Grundlage für die Bewertung von Tafamidis dar, wobei die mit dem beschriebenen Vorgehen verbundene Unsicherheit in Bezug auf die Beurteilung von Tafamidis bei der Behandlung von Patienten mit Non-Val30Met-Mutation berücksichtigt werden muss. Eine Diskussion der Interpretation der nicht kontrollierten Studie befindet sich in Abschnitt 2.7.2.7 dieses Dokuments.

Die Ergebnisse werden gruppiert nach Mortalität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen präsentiert. Dichotome und kontinuierliche Daten werden in separaten Tabellen gezeigt.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte) aus Studien mit Tafamidis

Endpunkt Studie	Tafamidis/BSC		Placebo/BSC		Tafamidis/BSC vs. Placebo/BSC	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamt mortalität						
Fx-005	65	1 (1,5) ^b	63	3 ^c (4,8) ^b	0,32 [0,04; 3,02] ^b	0,320 ^b
Fx1A-201	21	0 (0)				
Morbidität						
Neurologische Einschränkungen (Response)^d						
NIS-LL Response (ITT-LOCF) ^e						
Fx-005	64	29 (45,3)	61	18 (29,5)	1,54 [0,96; 2,46] ^b	0,073 ^b
Fx1A-201	21		Endpunkt nicht untersucht			
NIS-LL Response, Sensitivitätsanalyse (ITT-LOCF) ^f						
Fx-005	64	35 (54,7)	61	22 (36,1)	1,52 [1,02; 2,27] ^b	0,037 ^b
Fx1A-201	21		Endpunkt nicht untersucht			
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse (UEs)						
Fx-005	65	60 (92,3)	63	61 (96,8)	0,95 [0,88; 1,04] ^b	0,270 ^b
Fx1A-201	21	17 (81,0)		–	–	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)						
Fx-005	65	6 (9,2)	63	5 (7,9)	1,16 [0,37; 3,62] ^b	0,845 ^b
Fx1A-201	21	8 (38,1)		–	–	–
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
Fx-005	65	4 (6,2)	63	3 (4,8)	1,29 [0,30; 5,54] ^b	0,805 ^b
Fx1A-201	21	1 (4,8)		–	–	–
Unerwünschte Ereignisse: gastrointestinale Ereignisse ^g						
Fx-005	65	35 (53,8)	63	39 (61,9)	0,87 [0,65; 1,17] ^b	0,517 ^b
Fx1A-201	21	7 (33,3)		–	–	–
Unerwünschte Ereignisse: Infektionen ^g						
Fx-005	65	43 (66,2)	63	33 (52,4)	1,26 [0,94; 1,69] ^b	0,123 ^b
Fx1A-201	21	8 (38,1)		–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte) aus Studien mit Tafamidis (Fortsetzung)

a: Anzahl der ausgewerteten Patienten.
b: Berechnung des Instituts: Prozentwerte, relatives Risiko bzw. p-Wert aus unbedingtem exakten Test, CSZ-Methode nach [4].
c: Ein Todesfall ist erst nach Datenbankabschluss berichtet worden.
d: Responsekriterium: Änderung < 2 Punkte auf der NIS-LL Skala; d. h. kein Fortschreiten der neurologischen Einschränkung (s. Abschnitt 2.7.2.4.3).
e: Patienten mit vorzeitigem Abbruch wegen Lebertransplantation (N = 26) wurden als Nonresponder ausgewertet, die fehlenden Werte der Patienten mit vorzeitigem Abbruch aus anderen Gründen (N=11) wurden mit der LOCF-Methode ersetzt.
f: Fehlende Werte zu Studienende der Patienten mit vorzeitigem Abbruch wegen Lebertransplantation (N = 26) wurden durch ein logistisches Regressionsmodell ersetzt (die Wahrscheinlichkeit einer Response für diese Abbrecher in den jeweiligen Behandlungsgruppen wurde für beide Behandlungen mit dem medianen Baseline NIS-LL der Patienten, die eine Transplantation erhielten, geschätzt), die fehlenden Werte der Patienten mit vorzeitigem Abbruch aus anderen Gründen (N = 11) wurden mit der LOCF-Methode ersetzt.
g: Ereignisse kodiert mit MedDRA System Organ Class-Definitionen („Gastrointestinal disorders“ und „Infections and infestations“).
BSC: Best supportive care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (stetige Endpunkte) aus Studien mit Tafamidis

Studie Skala Intervention	N ^a	Wert bei Studienanfang MW (SD)	Änderung zu Studienende MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Norfolk QOL-DN					
Fx-005					
Tafamidis/BSC	64	27,3 (24,17)	2,7 (2,83) ^b	-5,1 [-13,1; 2,9] ^b	0,209 ^b
Placebo/BSC	61	30,8 (26,72)	7,8 (2,86) ^b		
Fx1A-201					
Tafamidis/BSC	21	47,8 (35,14)	0,1 (18,01) ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36					
Fx-005					
Endpunkt nicht untersucht					
Fx1A-201					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Tafamidis/BSC	21	36,2 (11,90)	-0,4 (8,47) ^c		
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Tafamidis/BSC	21	47,0 (10,96)	3,0 (11,11) ^c		
a: Anzahl der ausgewerteten Patienten.					
b: LS Mean, SE bzw. KI und p-Wert aus einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen basierend auf linearen gemischten Modellen (repeated measures analysis of variance).					
c: Werte für Observed Cases zu Studienende (n = 18), in Klammern Standardabweichung.					
BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square (Kleinste Quadrate); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; QOL-DN: Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form 36.					

Mortalität

Die randomisierte Studie Fx-005 mit Patienten mit Val30Met-Mutation zeigte für den Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wurden nur wenige Todesfälle dokumentiert. Alle Todesfälle traten nach einer Lebertransplantation auf. In der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 mit Patienten mit Non-Val30Met-Mutation wurden keine Todesfälle beobachtet.

Insgesamt ist kein Zusatznutzen von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für den Endpunkt Gesamtüberleben ableitbar.

Der pU legt in Modul 4 des Dossiers keine Daten zur Mortalität vor und zieht folglich keine Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Tafamidis bezüglich dieses Endpunkts.

Morbidität

Neurologische Einschränkungen (NIS-LL Response)

Für den Endpunkt neurologische Einschränkung, gemessen mit dem NIS-LL, wurde eine Responderauswertung für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Begründung siehe

Abschnitt 2.7.2.4.3). In dieser Analyse ist Response definiert als ein Anstieg von weniger als 2 Punkten des NIS-LL-Gesamtscores. Diese Definition bedeutet, dass entweder keine Veränderung der neurologischen Befunde (Änderung von 0 Punkten) stattgefunden hat oder dass bei dieser in der Regel symmetrisch fortschreitenden Erkrankung ausschließlich einseitig eine Änderung um 1 Punkt diagnostiziert wurde. Unter Berücksichtigung der geringen Ausprägung der neurologischen Einschränkung in der Patientenpopulation mit TTR-FAP im frühen Krankheitsstadium erscheint diese Responseudefinition aus Sicht des Instituts geeignet, in der vorgelegten Studie den Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Neurodegeneration zu bestimmen. In der vorliegenden Konstellation (wenig ausgeprägte Symptomatik, Verzögerung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit als Therapieziel) wird diese Responderauswertung des NIS-LL als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Ergebnisse der Responderauswertung lagen ausschließlich aus der randomisierten kontrollierten Studie Fx-005 vor. Für die Nutzenbewertung wurden 2 Auswertungen herangezogen, in denen zusätzlich zur LOCF-Auswertung bei Patienten, die aus anderen Gründen als einer Lebertransplantation die Studie vorzeitig abbrachen, verschiedene Ersetzungsstrategien für Patienten, die die Studie wegen einer Lebertransplantation abbrachen, angewendet wurden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Der Anteil von Patienten, die im Verlauf der Studie keine Verschlechterung der neurologischen Einschränkung (kein Fortschreiten der Neurodegeneration) erlebten, war in beiden Auswertungen unter Tafamidis/BSC höher als unter Placebo/BSC. Eine der Auswertungen (Ersetzung der fehlenden Werte bei Lebertransplantation durch Non-Response) zeigte zu einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die zweite Auswertung (Ersetzung der fehlenden Werte bei Lebertransplantation aus logistischer Regression) ergab einen statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten ohne Fortschreiten der Neurodegeneration in der Gruppe, die Tafamidis erhielt. Zusätzlich existiert eine von der EMA für die Zulassung geforderte Analyse der Responderdaten, in der die Unsicherheit, die durch die Ersetzung hervorgerufen wird, durch eine „Multiple-Imputation-Methode“ berücksichtigt wurde. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,125$) zwischen den beiden Behandlungsgruppen [3]. In der Zusammenschau werden diese Ergebnisse als Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein eingestuft. In der eingeschlossenen Studienpopulation ist die Symptomatik der neurologischen Einschränkungen nicht stark ausgeprägt, die Einschränkung kann nicht als schwere Symptomatik eingestuft werden. Wegen der geringfügigen Effektstärke bei nicht schwerer Symptomatik wird aus dem Effekt kein Zusatznutzen für den Endpunkt neurologische Einschränkungen abgeleitet.

In die Studie Fx-005 wurden ausschließlich Patienten mit Val30Met-Mutation eingeschlossen, der Anhaltspunkt für einen Effekt bezüglich der neurologischen Einschränkungen gilt deshalb zunächst nur für diese Patienten. Auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten geht das Institut davon aus, dass positive Effekte von Tafamidis in den Patientenpopulationen mit Val30Met-Mutation in der Population mit Non-Val30Met-Mutation in die gleiche Richtung gehen. Es bleibt aber unklar, ob von einer vergleichbaren Effektgröße bei positiven Effekten

ausgegangen werden kann (bei negativen Effekten bleibt sowohl die Effektrichtung als auch die Effektgröße unklar, siehe Abschnitt 2.7.2.7 dieses Dokuments).

Obwohl für die Studie Fx1A-201 keine Responderauswertung des NIS-LL durchgeführt wurde, scheint aufgrund der vorliegenden stetigen Daten die Annahme der gleichen Effektrichtung für neurologische Einschränkungen bei Patienten mit Non-Val30Met-Mutation gerechtfertigt. Aus den Ergebnissen der Studie Fx-005 wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* bei Patienten mit Non-Val30Met-Mutation für den Endpunkt neurologische Einschränkungen abgeleitet. Ob der Effekt groß genug ist, um bezüglich der neurologischen Einschränkung einen Zusatznutzen bezüglich der neurologischen Einschränkung für die Patienten mit Non-Val30Met-Mutation darzustellen, bleibt unklar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde in beiden Studien mit einem für die diabetische Neuropathie validierten und für die TTR-FAP Population als angemessen eingestuften Instrument (Norfolk QOL-DN 35-Item-Fragebogen) erhoben. Die randomisierte Studie mit Patienten mit Val30Met-Mutation zeigte im Verlauf der Studie in beiden Behandlungsgruppen im Mittel eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Vergleich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der nicht kontrollierten Studie mit Patienten mit Non-Val30Met-Mutation blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Norfolk QOL-DN, im Mittel unverändert. Auch die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 zeigte im Mittel keine ausgeprägten Änderungen.

Damit kann für Patienten mit TTR-FAP kein Zusatznutzen von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

Die randomisierte Studie Fx-005 mit Patienten mit Val30Met-Mutation zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tafamidis/BSC und Placebo/BSC für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie für die Gesamtrate gastrointestinaler Ereignisse und Infektionen.

In der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 mit Patienten mit Non-Val30Met-Mutation war die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Tafamidis/BSC höher als in der RCT. Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen des Gastrointestinaltrakts bzw. mit Infektionen war dagegen geringer als in der RCT. Da die Studie Fx1A-201 keine Kontrollgruppe hat, bleibt unklar, ob die beobachteten unerwünschten Ereignisse mit der

Behandlung mit Tafamidis zusammenhängen. Die Studie erlaubt keine Aussagen zum Schaden von Tafamidis/BSC bei Patienten mit Non-Val30Met-Mutation.

Damit ist ein geringerer / größerer Schaden von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für die oben genannten Endpunkte nicht ableitbar.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu den Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.7 und 2.7.2.9.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

Einschätzung des Zusatznutzens durch den pU

Der pU stellt in einer Präambel zu Abschnitt 4.4.4 des Dossiers dar, dass der G-BA aus seiner Sicht einem Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden unterhalb einer Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro stets das höchste Maß an Zusatznutzen zuzusprechen habe, weil der Gesetzgeber gemäß § 35a SGB V die Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden in der Nutzenbewertung und den darauf folgenden Preisverhandlungen privilegiere. Aus Sicht des pU ist ein erheblicher Zusatznutzen von Tafamidis belegt. Darüber hinaus beschreibt der pU in einer endpunktbezogenen Quantifizierung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers den Zusatznutzen für die Endpunkte NIS-LL-Originalskala, NIS-LL-Responderanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität und mBMI als erheblich. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Daten zu Nebenwirkungen macht der pU nicht.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden werden die Effekte von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* für die beiden Teilpopulationen (nach Mutationsstatus) auf Endpunktebene zusammengefasst (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Tafamidis + *best supportive care* vs. *best supportive care* bei Patienten mit TTR-FAP – Zusammenfassung der Effekte auf Endpunktebene

Endpunkt Mutationstyp ^a		Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Tafamidis/BSC vs. Placebo/BSC p-Wert Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Gesamt mortalität	TTR-Mutationstyp Val30Met	RR 0,32 [0,04; 3,02] 1,5 % vs. 4,8 % p = 0,320
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Voraussichtlich gleiche Effektrichtung wie in der Teilpopulation mit Val30Met-Mutation; Effektgröße aber unklar
Morbidität		
Neurologische Einschränkung (Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Neuro- degeneration)	TTR-Mutationstyp Val30Met	Ergebnisse aus den Auswertungen mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien für Patienten mit Lebertransplantation, die gleichwertig in die Zusammenschau eingehen ^b : RR 1,54 [0,96; 2,46] RR 1,52 [1,02; 2,27] RR 0,65 [0,41; 1,04] ^c RR 0,66 [0,44; 0,99] ^c 45,3 vs. 29,5 % 54,7 % vs. 36,1 % p = 0,073 p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Voraussichtlich gleiche Effektrichtung wie in der Teilpopulation mit Val30Met-Mutation; Effektgröße aber unklar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Norfolk QOL-DN	TTR-Mutationstyp Val30Met	Mittelwertdifferenz -5,1 [-13,1; 2,9] Punkte p = 0,209
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Voraussichtlich gleiche Effektrichtung wie in der Teilpopulation mit Val30Met-Mutation; Effektgröße aber unklar
SF-36	TTR-Mutationstyp Val30Met	Keine Daten erhoben
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Effektgröße unklar
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	TTR-Mutationstyp Val30Met	RR 0,95 [0,88; 1,04] 92,2 % vs. 96,8 % p = 0,270
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Effektrichtung und Effektgröße unklar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	TTR-Mutationstyp Val30Met	RR 1,16 [0,37; 3,62] 9,2 % vs. 7,9 % p = 0,845
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Effektrichtung und Effektgröße unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Tafamidis + *best supportive care* vs. *best supportive care* bei Patienten mit TTR-FAP – Zusammenfassung der Effekte auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Endpunkt Mutationstyp ^a		Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Tafamidis/BSC vs. Placebo/BSC p-Wert
Nebenwirkungen		
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	TTR-Mutationstyp Val30Met	RR 1,29 [0,30; 5,54] 6,2 % vs. 4,8 % p = 0,805
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Effektrichtung und Effektgröße unklar
Unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts	TTR-Mutationstyp Val30Met	RR 0,87 [0,65; 1,17] 53,8 % vs. 61,9 % p = 0,517
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Effektrichtung und Effektgröße unklar
Unerwünschte Ereignisse: Infektionen	TTR-Mutationstyp Val30Met	RR 1,26 [0,94; 1,69] 66,2 % vs. 52,4 % p = 0,123
	TTR-Mutationstyp Non-Val30Met	Effektrichtung und Effektgröße unklar
<p>a: Getrennte Darstellung der Teilpopulationen nach Mutationstyp wegen unterschiedlicher Populationscharakteristika und unterschiedlicher Evidenzbasis für die Nutzenbewertung (zur genaueren Begründung s. Abschnitt 2.7.2.7).</p> <p>b: In einer Auswertung wurden Patienten mit vorzeitigem Abbruch wegen Lebertransplantation durch Nonresponse, in einer Sensitivitätsanalyse mithilfe eines logistischen Regressionsmodells ersetzt. Es war keine eindeutige Hierarchisierung der Adäquatheit der Ersetzungsstrategien möglich.</p> <p>c: Berechnungen des Instituts, Ereignisanteil Placebo/Tafamidis (umgedrehte Effektrichtung zur Einschätzung der Effektgröße).</p> <p>BSC: <i>best supportive care</i>; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SF-36: Short-Form 36; Val30Met: Mutation führt an Position 30 der Aminosäuresequenz des Transthyretin-Gens zu einem Austausch der Aminosäure Valin gegen Methionin.</p>		

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.

Ergänzender Kommentar des IQWiG

Eine Bewertung der vorliegenden Daten nach den Methoden des IQWiG hätte auf Basis der Responderauswertung des NIS-LL aus der RCT Fx-005 zunächst zu einem Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein bezüglich des Fortschreitens der neurologischen Degeneration bei Patienten mit TTR-FAP geführt. Die Effektgröße hätte jedoch nicht ausgereicht, bei der in

der RCT-Studienpopulation vorliegenden, nicht schwer ausgeprägten Symptomatik von einem Zusatznutzen bezüglich dieses Endpunkts zu sprechen.

Selbst wenn das Institut für die vorliegende Bewertung (in Anlehnung an einen Vorschlag des NICE zu einer Ultra-Orphan-Definition) eine erhöhte Unsicherheit akzeptieren würde (Signifikanzniveau $\alpha = 0,10$), würden sich in den beiden Auswertungen des NIS-LL keine Effektgrößen ergeben, die bei der nicht schwer ausgeprägten Symptomatik als Zusatznutzen interpretiert werden könnten (RR [90 %-KI] Placebo/BSC vs. Tafamidis/BSC: 0,65 [0,44; 0,97] für die primäre Auswertung; 0,66 [0,47; 0,92] für die Sensitivitätsanalyse).

Weitere statistisch signifikante Effekte von Tafamidis bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte wurden in der vorliegenden Bewertung nicht identifiziert.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie Fx-005

European Medicines Agency. Vyndagel: EMEA/H/C/002294; rapporteurs' day 180 joint response assessment report [unveröffentlicht]. 2011.

FoldRx Pharmaceuticals. Safety and efficacy of orally administered tafamidis (Fx-1006A) in patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study: study Fx-005; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

FoldRx Pharmaceuticals. Safety and efficacy of orally administered tafamidis (Fx-1006A) in patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study: study Fx-005; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2006.

FoldRx Pharmaceuticals. Safety and efficacy of orally administered tafamidis (Fx-1006A) in patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP): a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study: study Fx-005; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2008.

Packman J. Safety and efficacy study of Fx-1006A in patients with familial amyloidosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2011 [Zugriff: 07.11.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409175>.

Packman J. Safety and efficacy study of Fx-1006A in patients with familial amyloidosis [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00409175>.

Studie Fx1A-201

European Medicines Agency. Vyndagel: EMEA/H/C/002294; rapporteurs' day 180 joint response assessment report [unveröffentlicht]. 2011.

FoldRx Pharmaceuticals. The effects of Fx-1006A on transthyretin stabilization and clinical outcome measures in patients with non-V30M transthyretin amyloidosis: study Fx1A-201; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

FoldRx Pharmaceuticals. The effects of Fx-1006A on transthyretin stabilization and clinical outcome measures in patients with non-V30M transthyretin amyloidosis: study Fx1A-201; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2009.

FoldRx Pharmaceuticals. The effects of Fx-1006A on transthyretin stabilization and clinical outcome measures in patients with non-V30M transthyretin amyloidosis: study Fx1A-201; clinical protocol amendment 2 [unveröffentlicht]. 2008.

Pfizer. The effects of Fx-1006A on transthyretin stabilization and clinical outcome measures in patients with non-V30M transthyretin amyloidosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.06.2011 [Zugriff: 07.11.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00630864>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Der pU gibt *best supportive care* als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Er folgt somit dem Beratungsergebnis des G-BA, der für die Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie des Stadiums 1 *best supportive care* als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt.

Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (wie z. B. Behandlung symptomatisch auftretender Schmerzen einer Polyneuropathie [z. B. Amitriptylin, Gabapentin]).

Das Institut schließt sich der Wahl des pU bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU eingeschlossenen Studien (sowie ggf. zusätzlich identifizierte Studien) wurden daraufhin überprüft, ob sie Tafamidis (ggf. in Kombination mit *best supportive care*) im Vergleich zu einer Behandlung mit *best supportive care* untersuchen. Studien, die diesen Vergleich nicht vornehmen, wurden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

Tafamidis Meglumin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Nach § 35a SGB V müssen für diese Arzneimittel keine Nachweise für den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht überstieg. Der Zusatznutzen gilt mit der Zulassung als belegt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden.

Im Dossier ist deshalb zunächst begründet darzulegen, welches Ausmaß der Zusatznutzen des Arzneimittels hat. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu benennen.

Der pU beschreibt den Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß sowie Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers. Dieser Abschnitt ist für die Angabe dieser Information bei

Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens vorgesehen. Zusätzlich verwendet der pU weitere Abschnitte des Moduls 4 sowie die anderen Module, um Informationen entsprechend darzustellen.

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Die Fragestellung im Dossier entspricht dem Anwendungsgebiet und den Angaben zur Intervention in der Zulassung. Die benannte Vergleichstherapie folgt der Empfehlung des G-BA. Die Einschränkung der Studiendauer auf mindestens 1 Jahr ist im medizinischen Kontext der Indikation mit Unsicherheit behaftet. Der pU gibt ferner eine Einschränkung auf Studien an, die mindestens 1 von 4 genannten Endpunkten (NIS-LL, Norfolk QOL-DN, mBMI und unerwünschte Ereignisse) berichten. Diese Einschränkung ist nicht nachvollziehbar, da weitere patientenrelevante Endpunkte für die Untersuchung der Effekte von Tafamidis vorstellbar sind (z. B. Symptomskalen). Das Institut schließt sich den Einschlusskriterien diesbezüglich nicht an. Abschnitt 2.7.2.4.3 enthält eine ausführliche Diskussion der vom pU benannten Endpunkte.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die inhaltliche Prüfung der Einschlusskriterien zur Zusammenstellung des Studienpools erforderte eine Nachselektion der Studien des pU und der Treffer aus der Recherche in Studienregistern.
- Eine inhaltliche Prüfung der vom pU benannten Endpunkte war Gegenstand der Nutzenbewertung.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Abschnitt 4.2.4 im Dossier.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs, Nicht-RCTs und unkontrollierte Studien. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

In der Auflistung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene sind die in der Regel zu bewertenden „sonstigen Aspekte“ nicht genannt. In der Auflistung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene wird der Punkt „sonstige Aspekte“ abweichend von den Angaben des pU in Anhang 4-G durch den Zusatz „Behandlung fehlender Werte und Studienabbrecher (Drop-Outs)“ genauer spezifiziert. Das Vorliegen bzw. die adäquate Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten sollte bereits unter dem Punkt „Umsetzung des ITT-Prinzips“ beurteilt werden. Unter „sonstige Aspekte“ können beispielsweise relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet werden.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der nicht kontrollierten Studien im Dossier (hauptsächlich Abschnitte 4.3.2.3.2.2 und 4.3.2.3.3.1) wird in Abschnitt 2.7.2.7 des vorliegenden Berichts kommentiert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dokuments.

Meta-Analysen: Da die im Dossier (Modul 4) zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens identifizierten Studien unterschiedliche Designs hatten (nicht kontrolliert, RCT), konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Demzufolge sind keine Angaben zur Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen im Dossier enthalten.

Sensitivitätsanalysen: Der pU gibt an, dass keine Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Variation meta-analytischer Methodik durchgeführt werden konnten, da auf Basis der im Dossier identifizierten Studien keine Meta-Analyse durchführbar war. Weiter gibt der pU an, dass die in den eingeschlossenen Einzelstudien durchgeführten und in den Studienberichten referenzierten Sensitivitätsanalysen, insbesondere hinsichtlich der Variation bei der Handhabung fehlender Werte, dargestellt werden. Im Ergebnisteil des Dokuments wird jedoch die in der Studie Fx-005 für die Responderauswertung des Endpunktes NIS-LL präspezifizierte Sensitivitätsanalyse zur Ersetzung der fehlenden Werte für die Patienten, die aufgrund einer Lebertransplantation die Studie vorzeitig abgebrochen haben, nicht dargestellt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Die Wahl der Subgruppenanalysen folgt den in der Studie Fx-005 a priori geplanten Subgruppenanalysen (Subgruppen nach Geschlecht und Alter [≤ 65 Jahre, > 65 Jahre]). Das Dossier enthält die Angabe, dass die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter unabhängig von den jeweiligen Ergebnissen der Interaktionstests im Dossier dargestellt werden. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse nach

Erkrankungsalter post hoc durchgeführt. Für die Subgruppenanalysen nach Alter fehlen die geforderten Begründungen für die Wahl der Trennpunkte vollständig, bei den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsalter wird die Wahl mit einem Verweis auf Literatur begründet, ohne dass die entsprechende Literatur zitiert wird.

Die Subgruppenanalysen wurden nur für die Endpunkte NIS-LL und QOL-DN sowie teilweise für den mBMI durchgeführt. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte jedoch nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da sie für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll ist. Es bleibt unklar, ob für alle Subgruppenanalysen ein Interaktionstest durchgeführt und das Ergebnis dargestellt werden sollte. Auch die Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen enthält nur teilweise Ergebnisse von Interaktionstests.

Effektmodifikation durch den Mutationstyp des TTR-Gens

Die Population der Patienten mit TTR-FAP wird in Patienten mit Val30Met-Mutation und Non-Val30Met-Mutation aufgeteilt (siehe Abschnitt 2.3.2). Für die vorliegende Bewertung war deshalb die Effektmodifikation durch die Mutationsvariante des TTR-Gens von besonderer Bedeutung. Es war nicht möglich, diese Effektmodifikation mit einem Interaktionstest zu untersuchen. Die beiden eingeschlossenen Studien waren zwar jeweils in Populationen mit unterschiedlichen Genmutationstypen durchgeführt worden, sie konnten jedoch aufgrund des unterschiedlichen Designs nicht gemeinsam in einer Meta-Analyse untersucht werden.

Der pU macht im Dossier Aussagen zum Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation und begründet dieses Vorgehen mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT mit Patienten mit Val30Met-Mutation auf die Patienten mit Non-Val30Met-Mutation. Die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde vom Institut überprüft. Diese Prüfung ist in Abschnitt 2.7.2.7 in diesem Dokument dargestellt. Die Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse befinden sich in den Abschnitten 4.4.4 und 4.5.2 des Dossiers.

Indirekte Vergleiche: Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die im Studienbericht der Studie Fx-005 für die Responderauswertung des Endpunktes NIS-LL präspezifizierte Sensitivitätsanalyse zur Ersetzung der fehlenden Werte für die Patienten, die aufgrund einer Lebertransplantation die Studie vorzeitig abgebrochen haben, wird in der Nutzenbewertung seitens des Instituts berücksichtigt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 sowie in Anhang 4-B des Dossiers. Der Hersteller hat eine gemeinsame Recherche für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und weitere Untersuchungen durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Tafamidis war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Der pU hat eine Suche nach Studien mit Tafamidis in Studienregistern durchgeführt. Die Prüfung der Suche in Studienregistern ergab Inkonsistenzen in der Nennung der Studienregister sowie der Darstellung von Trefferzahlen: So wird unter 4.2.3.3 im Dossier nur das Studienregister ICTRP Search Portal genannt, in Anhang 4-B des Dossiers werden jedoch alle geforderten Studienregister dargestellt. Außerdem wird in Anhang 4-B in der Dokumentation für das ICTRP Search Portal sowie für ClinicalTrials.gov jeweils 1 Studie weniger angegeben, als sich in der Auflistung darunter befinden (ICTRP Search Portal 4 vs. 5; ClinicalTrials.gov 6 vs. 7).

Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde seitens des Instituts eine Suche in ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Tafamidis identifiziert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Diese Schlussfolgerung bezieht sich auf die abschließende Bewertung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung. Inhaltliche Kritikpunkte an der Studienselektion und deren Folgen werden im nachfolgenden Abschnitt adressiert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Abschnitt 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der pU bezieht 3 Studien in die Nutzenbewertung ein: eine randomisierte kontrollierte Studie (Fx-005) sowie 2 nicht kontrollierte offene Studien (Fx-006, Fx1A-201). Des Weiteren zieht der pU eine Korrelationsstudie heran, um die Auswahl der Endpunkte zu stützen (Fx1A-OS-001). Es wurden die folgenden Schritte zur inhaltlichen Prüfung des Studienpools vorgenommen:

- Nachselektion der Studien des pU und der Treffer aus der Recherche in den Studienregistern
- Prüfung der in den eingeschlossenen Studien eingesetzten Behandlungen, um festzustellen, ob die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie *best supportive care* eingesetzt wurde
- Prüfung der Studienrelevanz unter Berücksichtigung weiterer Aspekte, z. B. Studiendesign und Aussagekraft für die Bewertung

Aus der inhaltlichen Prüfung der Einschlusskriterien ergaben sich Diskrepanzen zwischen der Bewertung des Instituts und der des pU (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Das sich daraus ergebende Screening der Studien des pU und der Treffer einer durch das Institut durchgeführten Registerrecherche ergab keine zusätzlich einzuschließenden Studien.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Korrelationsstudie Fx1A-OS-001 keine Ergebnisse zur Fragestellung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert. Die Verwendbarkeit der Informationen aus dieser Studie bei der Berücksichtigung der Endpunkte wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 in diesem Dokument erörtert.

Der vom pU identifizierte Studienpool ist nachvollziehbar. Nach einer Prüfung der Studienrelevanz unter Berücksichtigung weiterer Aspekte wie Studiendesign und Aussagekraft für die Bewertung schließt sich das Institut wie folgt dem pU an: Für die Population TTR-FAP Stadium 1 werden die RCT (Fx-005) für die Teilpopulation der Patienten mit Val30Met-Mutation sowie die unkontrollierte offene Studie (Fx1A-201) für die Teilpopulation der Patienten mit Non-Val30Met-Mutation eingeschlossen, da sie die breiten Einschlusskriterien bezüglich der Population und Intervention erfüllen. Die nicht kontrollierte Studie Fx-006 mit Patienten mit Val30Met-Mutation wird abweichend vom Vorgehen des pU nicht eingeschlossen, weil für diese Teilpopulation eine aussagekräftigere RCT zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Des Weiteren wurde die in der eingeschlossenen vergleichenden Studie eingesetzte Medikation geprüft, um festzustellen, ob in der Studie die vom pU in Übereinstimmung mit dem G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie *best supportive care* eingesetzt wurde

(Modul 4, Abschnitt 4.2.2). In den Angaben im Dossier zu den randomisierten kontrollierten Studien des pU findet sich die Angabe „Placebo“ als Kontrolle zum Tafamidisarm (Tabellen 4-4 und 4-8 des Dossiers). Auch in den Studienberichten wurde die Vergleichstherapie nicht als *best supportive care* beschrieben. Die Sichtung der Prüf- und Begleitmedikation der eingeschlossenen Studie ergab aber, dass nur wenige Einschränkungen bezüglich der Begleitmedikation bestanden (siehe Tabelle 4 des vorliegenden Berichts). Nach Einschätzung des Instituts können diese Therapieoptionen als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse der Patienten anpassbar angesehen werden, um als *best supportive care* zu gelten. Das Institut folgt damit der Einschätzung des pU in Abschnitt 4.2.2 des Dossiers, in dem dargestellt wird, dass aufgrund einer fehlenden Therapiealternative im Anwendungsgebiet die symptomatische Behandlung in den Studien sowohl die aktuelle medizinische Praxis widerspiegeln als auch eine individuelle Medikation zur Symptomkontrolle erlaube. Daher sei der Placeboarm als mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie übereinstimmend anzusehen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Da die Begleitmedikation in der RCT Fx-005 sowohl im Placeboarm als auch im Tafamidisarm gegeben wurde, vergleicht die Studie Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* mit *best supportive care* allein. Die Begleitmedikation in der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 war mit der RCT vergleichbar. Auch in dieser Studie wurde also Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* eingesetzt.

Generelle Anmerkung zu den Studienpopulationen und Patientencharakteristika in den eingeschlossenen Studien

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien unterschieden sich bezüglich der untersuchten Patientenpopulationen. Zwar wurden in beiden Studien Patienten mit TTR-FAP untersucht, in RCT Fx-005 wurden allerdings ausschließlich Patienten mit einer bestimmten Mutation des TTR-Gens untersucht (Patienten mit einer Val30Met-Mutation), während in der nicht kontrollierten Studie Patienten mit anderen Mutationen beobachtet wurden (Patienten mit einer Non-Val30Met-Mutation). Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der Erkrankung bei Patienten mit Val30Met- und Non-Val30Met-Mutation (siehe Abschnitt 2.3.2) und wegen des unterschiedlichen Studiendesigns werden die Studien zu den unterschiedlichen Genotypen im vorliegenden Bericht wie auch im Dossier getrennt dargestellt.

Der pU fasst Aussagen zum Zusatznutzen für die gesamte Population der Patienten mit TTR-FAP, d. h. über die Teilpopulationen der Mutationsvarianten hinweg, zusammen. Dabei diskutiert der pU primär die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT mit Patienten mit Val30Met-Mutation auf die Teilpopulation der Patienten mit Non-Val30Met-Mutation. Eine Begründung für die angenommene Übertragbarkeit der Aussagen zu Patienten mit Val30Met-Mutation auf andere Genotypen befindet sich in den Abschnitten 4.4.4 und 4.5.2 des Dossiers. Die Übertragbarkeit der Aussagen auf die Teilpopulationen mit unterschiedlichen Genotypen (Val30Met, Non-Val30Met) ist Gegenstand der Nutzenbewertung des Instituts.

Es ergeben sich insgesamt folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Zur Beschreibung der Effekte von Tafamidis werden die Studien Fx-005 und Fx1A-201 eingeschlossen. Da diese Studien Patienten mit unterschiedlichen Mutationen des TTR-Gens einschließen, und weil wegen des unterschiedlichen Studiendesigns eine Meta-Analyse (ggf. mit Überprüfung der Interaktion) nicht möglich war, werden die Studien getrennt dargestellt. Die Übertragbarkeit der Aussagen zwischen den Patienten mit den verschiedenen Mutationen des TTR-Gens war Gegenstand der Nutzenbewertung des Instituts.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich hauptsächlich in den Abschnitten 4.2.5.2, 4.4.4 und 4.5.2 des Dossiers.

Es wurden ausschließlich TTR-FAP Patienten mit einer dokumentierten Val30Met-Mutation in die RCT Fx-005 eingeschlossen. Daher kann die Evidenz nur für diese Teilpopulation der Patienten herangezogen werden, es sei denn, es kann begründet von einer Übertragbarkeit von Effekten in einer Gruppe auf die restlichen Mutationsvarianten ausgegangen werden. Diese Fragestellung wird in Abschnitt 2.7.2.7 diskutiert und mögliche, sich daraus ergebende Konsequenzen für die Nutzenbewertung werden dort erläutert.

In den Tabellen 4-10 und 4-11 des Dossiers wird zur Charakterisierung der Studienpopulation sowohl das Alter, das Geschlecht als auch die Dauer der TTR-FAP Symptome beschrieben. Hierbei fällt auf, dass bei ähnlichem Alter (Tafamidis vs. Placebo: mittleres Alter 40 vs. 38 Jahre) die Dauer der TTR-FAP Symptome im Tafamidisarm im Mittel etwa 12 Monate länger war (Tafamidis vs. Placebo: mittlere Dauer 47 vs. 35 Monate, Median [Spannweite] 28 [3 bis 268] vs. 21 [2 bis 133] Monate). Der Median zeigt, dass ein Teil des Unterschieds durch die Verteilungsschiefe und Ausreißer erklärt werden kann. Der Ausgangswert des NIS-LL als Maß für die Ausprägung der neurologischen Einschränkung war dagegen im Tafamidisarm niedriger als im Placeboarm (Tafamidis vs. Placebo: mittlerer Gesamtscore 8,4 vs. 11,4).

Es ergeben sich an dieser Stelle keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.2, für jeden Endpunkt in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Die in Modul 4, Anhang 4-G und Abschnitt 4.3.1.2.2 im Dossier enthaltene Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die RCT Fx-005 ist vollständig und

nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle betrachteten Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung kann für den NIS-LL nicht gefolgt werden. Unterschiedliche Ersetzungsstrategien (primäre Analyse und Sensitivitätsanalyse des Studienberichts) für fehlende Werte zu Studienende für die 26 Patienten (ca. 20 %), die wegen einer Lebertransplantation die Studie vorzeitig abbrechen mussten, führen zu unterschiedlichen Aussagen bezüglich der statistischen Signifikanz. Das Institut schätzt die Ergebnisse dieses Endpunkts deshalb als potenziell hoch verzerrt ein.

Die in Anhang 4-F beschriebene Methodik der eingeschlossenen Studie ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ergebnisse der Studie Fx-005 sind für den Endpunkt neurologische Einschränkungen gemessen anhand der *Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs* (NIS-LL)-Skala potenziell hoch verzerrt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu den Studienergebnissen befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

Aus den vorherigen Bewertungsabschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 ergibt sich die folgende Anforderung an die Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse:

- Weiter gehende Prüfung der Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte anhand der Ergebnisse aufgrund der Unklarheiten bezüglich dieser Aspekte im Methodikteil des Dossiers

Schlussfolgerungen zu diesen Aspekten werden im Rahmen der Konsequenzen für die Nutzenbewertung am Ende dieses Abschnitts dargestellt.

Berücksichtigte Endpunkte

Der pU begründet seine Wahl der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2 seines Dossiers. Die Verwendung der für die diabetische Neuropathie validierten Instrumente NIS-LL (Progressionserfassung) und Norfolk QOL-DN (gesundheitsbezogene Lebensqualität) stützt sich auf die Vergleichbarkeit des progressiven neurodegenerativen Verlaufs und der Pathogenese (in beiden Fällen sensorische, motorische und autonome Nervenfasern betroffen). Zudem sei eine Validierung von Instrumenten für seltene Leiden aufgrund der kleinen Fallzahlen nur erschwert durchführbar. Die Wahl des mBMI wird nicht näher begründet, es finden sich jedoch Argumentationen zur Validität und Patientenrelevanz der jeweiligen Endpunkte, auch des mBMI. Die Argumentationen werden in den nachfolgenden Prüfungen der Endpunkte näher betrachtet und diskutiert.

Mortalität

Der pU macht in Modul 4 des Dossiers keine Angaben zur Mortalität. Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben wurden vom Institut in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Morbidität

Neurologische Einschränkungen

Der pU schließt den Endpunkt neurologische Einschränkungen, gemessen anhand der *Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs* (NIS-LL)-Skala, in seine Bewertung ein. Eine Rationale zur Relevanz dieser Zielgröße, sowohl operationalisiert als kontinuierliche Veränderung als auch binär anhand eines Responsekriteriums, findet sich im Dossier in den Abschnitten 4.2.5.2, 4.3.1.3.1.1 und 4.4.4.

Das Krankheitsbild der TTR-FAP entsteht aus den Amyloid-Ablagerungen des mutationsbedingt instabilen TTR-Proteins in unterschiedlichen Geweben (z. B. Nervenzellen, Muskelgewebe, Darminnenwand). Welche Gewebe hauptsächlich betroffen sind, hängt auch mit der jeweiligen Genmutation zusammen. Beispielsweise sind neurologische Einschränkungen häufig die ersten Anzeichen einer Erkrankung bei Val30Met-Mutationen, können aber auch bei anderen Mutationsvarianten evtl. zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Diese neurologischen Einschränkungen führen im Verlauf zur Symptomatik der Polyneuropathie, welche sich in einem Taubheitsgefühl, Brennen, Parästhesien, einem Schwächegefühl, Krämpfen und Schmerzen (vgl. *Neuropathy Symptom Score* und *Diabetic Neuropathy Symptom Score* [5,6]) äußert. In der Folge können auch bei Patienten mit TTR-FAP Komplikationen der Polyneuropathie auftreten [7].

Der pU belegt im Dossier den Zusatznutzen von Tafamidis nicht mit Daten aus Symptomfragebögen, die eine von den Patienten im Alltag erlebte Symptomatik direkt erheben. Er beschreibt vielmehr den Einfluss von Tafamidis auf neurologische Einschränkungen, die im Rahmen einer neurologischen Untersuchung mithilfe des NIS-LL dokumentiert werden. Der NIS-LL ist ein neurologischer Test und enthält eine Auswahl von Tests des *Neuropathy Impairment Scores* (NIS), die ausschließlich die unteren Extremitäten betreffen. Der NIS-LL misst die neurologische Funktionalität in den unteren Extremitäten anhand von 3 Subskalen (verminderte Muskelkraft, Reflexausfälle, Empfindungsstörungen). Der Gesamtscore des Instruments reicht von 0 Punkte für keine Einschränkung bis 88 Punkte für den Verlust aller motorischen und sensorischen Fähigkeiten (verminderte Muskelkraft 0 bis 64, Reflexausfälle 0 bis 16, Empfindungsstörungen 0 bis 8 Punkte).

Für die Entscheidung, ob der NIS-LL in der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung finden kann, ergaben sich folgende Fragestellungen:

- 1) Ist der NIS-LL, der für die diabetische Polyneuropathie entwickelt wurde, geeignet, neurologische Einschränkungen bei Patienten mit TTR-FAP zu messen?
- 2) Bilden die mit dem NIS-LL gemessenen neurologischen Einschränkungen in der Population der Patienten mit TTR-FAP eine patientenrelevante Symptomatik ab?
- 3) Sind die in den Studien des pU beobachteten Änderungen des NIS-LL patientenrelevant bzw. bildet die Responderauswertung ein patientenrelevantes Maß ab?

Ad 1): Das Institut folgt den Ausführungen des pU zur Verwendung des NIS-LL in Studien zur TTR-FAP wegen einer ausreichenden Vergleichbarkeit der neurodegenerativen Prozesse bei diabetischer peripherer Neuropathie und TTR-FAP. Darüber hinaus zeigt der pU durch Untersuchungen zur Korrelation von Ergebnissen des NIS-LL mit den Stadien der Erkrankung, dass der NIS-LL zwischen den Krankheitsstadien der TTR-FAP differenzieren kann und das Fortschreiten der neurodegenerativen Einschränkungen abbildet. Die Verwendung des NIS-LL erscheint auch unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten der Entwicklung von Instrumenten für die Untersuchung von Arzneimitteln für seltene Leiden vertretbar.

Ad 2): Die durch den NIS-LL abbildbaren neurologischen Befunde reichen von geringfügigen Einschränkungen wie einer 25 % Verminderung der Muskelkraft einzelner Muskeln, deren Patientenrelevanz unklar ist, bis zu weitgehenden Einschränkungen wie dem vollständigen Verlust sensorischer Fähigkeiten, die zweifellos patientenrelevant sind [8]. Die Patientenrelevanz von Ergebnissen des NIS-LL hängt also davon ab, in welchem Bereich der durch das Instrument abbildbaren Einschränkungen diese Ergebnisse liegen.

In der randomisierten kontrollierten Studie, die der pU zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafamidis vorlegt, wurden zu Studienbeginn Werte im unteren Bereich des Gesamtscores des NIS-LL gemessen (Median: 4 bzw. 6 von 88 möglichen Punkten in den jeweiligen Behandlungsgruppen, siehe Tabelle 12). Die Betrachtung der Werte in den Subskalen des NIS-LL zeigt, dass die Einschränkungen zu Studienbeginn primär auf der sensorischen Subskala auftraten. Diese Befunde entsprechen dem frühen Krankheitsstadium der eingeschlossenen Patienten [7]. Im Verlauf der Studie wurden die größten Änderungen auf der Subskala der Muskelkraft gemessen, verblieben aber auch dort im unteren Bereich (Median: 0 bzw. 0 von 64 Punkten). Es bleibt unklar, ob die vorliegenden Befunde zu einer für die Patienten im Alltag spürbaren Symptomatik führen. Damit bleibt auch die Patientenrelevanz der in der Studie gemessenen Ausprägungen des NIS-LL unklar.

Tabelle 12: Ergänzende Darstellung von Messwerten der Gesamt- und Subskalen des NIS-LL – Studie Fx-005, Tafamidis/BSC vs. Placebo/BSC

Studie Instrument	N ^a	Wert bei Studienanfang MW (SD) / M	Wert bei Studienende MW (SD) / M	Änderung zu Studienende MW (SE) / M	Mittelwert- differenz [95 %-KI]	p-Wert
NIS-LL (Gesamtskala)						
Tafamidis/BSC	64	8,4 (11,4) / 4,0	9,4 (13,1) / 5,8 ^b	2,8 (1,0) ^c / 1,0	-3,0 [-5,7; -0,3] ^c	0,027 ^c
Placebo/BSC	61	11,4 (13,5) / 6,0	16,4 (19,3) / 9,5 ^b	5,8 (1,0) ^c / 3,0		
NIS-LL (Subskalen)						
Verminderte Muskelkraft						
Tafamidis/BSC	64	2,9 (7,4) / 0,0	3,0 (8,7) / 0,0 ^b	0,8 (0,7) ^c / 0,0	-2,6 [-4,6; -0,6] ^c	0,013 ^c
Placebo/BSC	61	4,2 (9,3) / 0,0	7,3 (14,0) / 0,0 ^b	3,4 (0,7) ^c / 0,0		
Reflexausfälle						
Tafamidis/BSC	64	1,2 (2,0) / 0,0	1,4 (2,3) / 0,0 ^b	0,5 (0,2) ^c / 0,0	-0,3 [-0,7; 0,2] ^c	0,261 ^c
Placebo/BSC	61	1,7 (2,2) / 0,5	2,4 (2,7) / 2,0 ^b	0,8 (0,2) ^c / 0,0		
Empfindungsstörungen						
Tafamidis/BSC	64	4,3 (3,4) / 4,0	5,0 (3,9) / 4,0 ^b	1,3 (0,4) ^c / 0,8	-0,2 [-1,3; 0,8] ^c	0,637 ^c
Placebo/BSC	61	5,6 (3,8) / 5,0	6,8 (4,6) / 6,0 ^b	1,6 (0,4) ^c / 2,0		
a: Anzahl der ausgewerteten Patienten.						
b: Werte am Studienende für die beobachteten Patienten (Observed Cases), Tafamidis/BSC: N = 48; Placebo/BSC: N = 47.						
c: LS Mean, SE bzw. KI und p-Wert aus einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen basierend auf linearen gemischten Modellen (repeated measures analysis of variance).						
BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square (Kleinste Quadrate); M: Median; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs; SE: Standardfehler.						

Ad 3): Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafamidis zieht der pU 2 verschiedene Auswertungen der Daten des NIS-LL heran. Zum einen vergleicht der pU die mittlere Änderung des NIS-LL Gesamtscores von Studienbeginn bis Studienende zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Darüber hinaus legt er eine Responderauswertung vor, in der ein Responder als Patient mit einem Anstieg des NIS-LL von weniger als 2 Punkten und ein Nonresponder als Patient mit einer Änderung von 2 Punkten oder mehr definiert wurde.

Wie oben beschrieben bleibt unklar, ob die Ergebnisse des NIS-LL in der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie in einem Bereich liegen, der mit einer für die Patienten spürbaren Symptomatik verbunden ist. Auch die Frage, ob die gemessenen mittleren Änderungen des NIS-LL patientenrelevante Änderungen darstellen, kann aus Sicht des Instituts nicht beantwortet werden. Der pU selbst beschreibt im Dossier, dass die Neurodegeneration zunächst ohne zwangsläufigen Funktionsverlust verlaufe, dass oberhalb einer kritischen Grenze aber auch kleine Änderungen zu wahrnehmbaren Einschränkungen führen könnten. Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Änderungen oberhalb

einer solchen kritischen Grenze lagen. Die Patientenrelevanz der mittleren Änderungen des NIS-LL in der eingeschlossenen Studie kann deshalb nicht beurteilt werden.

Unabhängig von der Patientenrelevanz der mittleren Änderung des NIS-LL stellt sich die Frage, ob die vorgelegte Responderauswertung eine Möglichkeit bietet, patientenrelevante Effekte von Tafamidis zu prüfen. Die Definition von Non-Response (Änderung ≥ 2 Punkte) ist aus Sicht des Instituts aus den oben genannten Gründen nicht dafür geeignet zu zeigen, wie viele Patienten eine relevante Verschlechterung der Erkrankung erlebten. Es ist unklar, ob die zur Definition von Non-Response verwendeten 2 Punkte in allen Bereichen der Skala eine für den einzelnen Patienten spürbare Verschlechterung abbilden. Der vom pU zitierte *Consensus Report of the Peripheral Nerve Society on diabetic polyneuropathy* beschreibt diese 2 Punkte gerade nicht als kleinste für den einzelnen Patienten wahrnehmbare Veränderung, sondern lediglich als kleinste Veränderung, die auf der Skala abbildbar ist [9]. Darüber hinaus schlägt der Consensus Report die 2 Punkte nicht als MID für einen individuellen Patienten im Sinne eines Responsekriteriums vor, sondern als anzustrebende minimale mittlere Differenz zwischen 2 Behandlungsgruppen.

Es verbleibt die Frage, ob der Anteil der Patienten mit Response einen patientenrelevanten Aspekt des Krankheitsgeschehens beschreiben kann. Response ist definiert als ein Anstieg von weniger als 2 Punkten auf der NIS-LL. Diese Definition bedeutet, dass entweder keine Veränderung der neurologischen Befunde (Änderung von 0 Punkten) stattgefunden hat oder dass bei dieser in der Regel symmetrisch fortschreitenden Erkrankung ausschließlich einseitig eine Änderung um 1 Punkt diagnostiziert wurde. Unter Berücksichtigung der geringen Ausprägung der neurologischen Einschränkung in der Patientenpopulation mit TTR-FAP im frühen Krankheitsstadium erscheint diese Responsedefinition aus Sicht des Instituts geeignet, in der vorgelegten Studie den Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Neurodegeneration zu bestimmen. In der vorliegenden Konstellation (wenig ausgeprägte Symptomatik, Verzögerung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit als Therapieziel) wird die Responderauswertung des NIS-LL als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. In der Nutzenbewertung wurde deshalb für den NIS-LL ausschließlich die Responderauswertung herangezogen.

Das Institut hat bei der Bewertung der Responderauswertung des NIS-LL sowohl die in der Studie primär definierte Auswertung als auch eine Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Die Auswertungen unterschieden sich in der Ersetzungsstrategie der fehlenden Werte zu Studienende für die 26 Patienten (20 %), die wegen einer Lebertransplantation die Studie vorzeitig abbrechen mussten. Die fehlenden Werte der 11 Patienten, die aus anderen Gründen als einer Lebertransplantation die Studie vorzeitig abbrachen, wurden in beiden Auswertungen mit der LOCF-Methode ersetzt. In der primären Auswertung wurden Patienten mit vorzeitigem Abbruch wegen einer Lebertransplantation als Nonresponder ausgewertet, wohingegen in der Sensitivitätsanalyse fehlende Werte aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs wegen einer Lebertransplantation mithilfe eines logistischen Regressionsmodells ersetzt wurden (die Wahrscheinlichkeit einer Response für die Abbrecher in den jeweiligen

Behandlungsgruppen wurde für beide Behandlungen mit dem medianen Baseline NIS-LL der Patienten, die eine Transplantation erhielten, geschätzt). Es war keine eindeutige Hierarchisierung der Adäquatheit der Ersetzungsstrategien möglich, weshalb beide Auswertungen in der Nutzenbewertung berücksichtigt und diskutiert werden. Aufgrund des großen Einflusses der Ersetzungsstrategie der fehlenden Werte auf die Ergebnisse dieses Endpunkts wurde zusätzlich eine von der EMA nachträglich geforderte Responderauswertung, in der die Unsicherheit, die durch die Ersetzung hervorgerufen wird, durch eine „Multiple-Imputation-Methode“ berücksichtigt wurde, herangezogen.

Der pU beschreibt im Dossier zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit Patienten mit voller Behandlungsdauer, unter Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie aufgrund einer Transplantation abgebrochen hatten (Efficacy Evaluable Population). Diese Analyse schließt nur 68 % der randomisierten Patienten ein, sodass sie nicht mehr als aussagekräftig angesehen werden kann und damit nicht in die Bewertung seitens des Instituts einfließt.

Modifizierter Body-Mass-Index

Der pU begründet die Berücksichtigung des mBMI für die Nutzenbewertung in Abschnitt 4.2.5.2 und 4.4.4 des Dossiers.

Aus den Ausführungen des pU ergibt sich sowohl ein Anspruch auf Patientenrelevanz des mBMI über die Lebertransplantationsfähigkeit, als auch die implizierte Surrogateigenschaft für eine Reihe von Konstrukten / Folgekomplikationen. Explizit macht der pU keine Angaben zu Surrogaten (Dossier Abschnitt 4.5.4). Aus Sicht des Instituts ist der mBMI auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht als Surrogat validiert (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Insgesamt wird der Messwert mBMI nicht als Endpunkt für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Angaben des pU zur Validität und Patientenrelevanz des Instruments zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2 und 4.4.4 des Dossiers. Der pU schließt die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*-Fragebogens (QOL-DN), in seine Bewertung ein. Bezogen auf die TTR-FAP benennt der pU den QOL-DN-gemessenen Endpunkt *Total Quality of Life* (TQoL). Im vorliegenden Bericht wird der Endpunkt weiterhin als „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, ggf. mit dem Zusatz „gemessen anhand des QOL-DN“, bezeichnet.

Der pU gibt an, dass der QOL-DN als 47-Item-Instrument für Patienten mit diabetischer Neuropathie validiert sei. Dem kann so gefolgt werden. Eine Begründung für die Kürzung des Instruments auf 35-Items wird nicht genannt. Es fallen zum Beispiel Fragen zur Harninkontinenz und sexuellen Dysfunktion weg, die aufgrund der Beschreibung der Symptomatik für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit

Neuropathie relevant sein könnten. Allerdings ist auch diese verkürzte Version des QOL-DN für die diabetische Neuropathie validiert und kann somit akzeptiert werden.

Des Weiteren wird eine Rationale für die Validität des QOL-DN in der TTR-FAP Population im Dossier angeführt. Vinik (2011) zitiert auf einem im Dossier enthaltenen Kongressposter die eigene Validierungsarbeit zum 35-Item-Instrument in der TTR-FAP-Population [10]. Das Poster enthält Angaben zu einer Untersuchung, die die Eigenschaften des QOL-DN bei Patienten mit TTR-FAP und Patienten mit diabetischer Neuropathie vergleicht. Die Datengrundlage für die TTR-FAP Population scheint die Korrelationsstudie des pU zu liefern (gleiche Patientenzahl in allen Armen). Aus der Untersuchung werden von den Autoren die folgenden Eigenschaften des Instruments abgeleitet: (1) bereits kleine neurologische Veränderungen (gemessen anhand des NIS) abbilden zu können, (2) Korrelation mit anderen Parametern (z. B. mit NIS- und NIS-LL-Subskalen), (3) Korrelation mit der Krankheitsschwere. Insbesondere in frühen Krankheitsstadien sei der Norfolk QOL-DN sensitiver als die neurologischen Messwerte auf der Skala des NIS-LL. Insgesamt schlussfolgern die Autoren, dass der Norfolk QOL-DN ein klinisch relevantes Instrument zur Messung der Auswirkungen der Erkrankung / des Schweregrads sei. Zusammen mit der Argumentation des pU zur Methodik der Wahl der Endpunkte (siehe oben) wird der Endpunkt als adäquat für den Einschluss in die Nutzenbewertung eingestuft.

Es wird die vom pU primär angeführte ITT-Analyse aus einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen, basierend auf linearen gemischten Modellen (repeated measures analysis of variance) auf der Basis der mittleren (LS-Mittelwert) Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen. Die vom pU als Sensitivitätsanalyse berichtete ITT-Analyse, in der fehlende Werte durch die LOCF-Methode ersetzt wurden, lieferte keine widersprüchlichen Ergebnisse und wird nicht in die weitere Bewertung seitens des Instituts aufgenommen. Der pU beschreibt im Dossier zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit Patienten mit voller Behandlungsdauer unter Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie aufgrund einer Transplantation abgebrochen hatten (Efficacy Evaluable Population). Diese Analyse schließt nur 68 % der randomisierten Patienten ein, sodass sie nicht mehr als aussagekräftig angesehen werden kann und damit nicht in die Bewertung seitens des Instituts einfließt.

Unerwünschte Ereignisse

Die Angaben aus dem Dossier zum Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen und mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zum Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen, fließen in die Nutzenbewertung des Instituts ein.

Weitere Nebenwirkungen

Infektionen und gastrointestinale Ereignisse werden als besondere Nebenwirkungen in die Nutzenbewertung vom Institut eingeschlossen. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden als häufig und sehr häufig auftretende

Nebenwirkungen in der Fachinformation beschrieben. Die Verwendung der System Organ Class aus dem MedDRA-System scheint die Vielfalt der Symptome sinnvoll abzubilden und hat nicht den Nachteil möglicher Mehrfachnennungen, der in anderen Auswertungen auftreten kann. Der pU macht zu diesen Endpunkten keine Angaben in Modul 4.

Subgruppenanalysen

Die Angaben des pU zu Subgruppenanalysen befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers. Der pU stellt für die Studie Fx-005 Subgruppenanalysen für die Endpunkte NIS-LL (stetiger Score und Responderauswertung) und QOL-DN nach Geschlecht und Alter sowie Erkrankungsalter dar. Für den Endpunkt mBMI wird nur eine Subgruppenanalyse nach Erkrankungsalter vorgelegt. Für die für diese Bewertung relevanten Auswertungen (QOL-DN und Responderauswertung des NIS-LL) ergibt sich weder für das Alter noch für das Geschlecht eine signifikante Interaktion ($p > 0,2$). Für das Erkrankungsalter gibt der pU kein Ergebnis eines Interaktionstests an. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Gruppen und der damit verbundenen großen Streuung ist jedoch auch hier davon auszugehen, dass keine präzise Schätzung der Effekte in den Subgruppen möglich ist. Der pU gibt an, die Werte der Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, nicht ersetzt zu haben. Dieser Angabe widerspricht jedoch die Anzahl der in den Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter zu Monat 18 betrachteten Patienten (≥ 117).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der NIS-LL wird als Endpunkt in der dichotomen Auswertung (Responderauswertung) für die Bewertung von Tafamidis gegenüber *best supportive care* berücksichtigt; die kontinuierliche Auswertung hingegen wird nicht berücksichtigt.
- Das Institut schließt sich dem pU an und berücksichtigt den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des 35-Item-QOL-DN) in der Bewertung von Tafamidis gegenüber *best supportive care*.
- Es werden die folgenden vom pU eingeschlossenen Endpunkte betrachtet:
 - Neurologische Einschränkung (Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Neurodegeneration anhand der Responderauswertung)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führen
- Zusätzlich werden die weiteren Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt:
 - Gesamtmortalität
 - Weitere Nebenwirkungen (Infektionen, gastrointestinale Ereignisse)

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafamidis eingesetzt.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafamidis herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen Studienpool

Im Dossier des pU wurden Informationen aus weiteren Untersuchungen herangezogen. Die Studien Fx-006 und Fx1A-201 sind nicht kontrollierte Studien, die Tafamidis in Patienten mit TTR-FAP untersuchten.

Die Studie Fx-006 ist als Verlängerung der RCT Fx-005 mit Patienten mit der Val30Met-Mutation durchgeführt worden. Patienten, die die letzte Visite (Monat 18) der Studie Fx-005 beendet und keine Lebertransplantation zwischen dem Ende der Laufzeit der RCT und dem Beginn der Extensionsstudie erhalten hatten, konnten in die Extensionsstudie eingeschlossen werden. In dieser Studie wurden alle Patienten mit Tafamidis behandelt. Der pU begründet die Relevanz dieser Studie mit zusätzlichen Informationen zur langfristigen Sicherheit und zu den klinischen Endpunkten von Tafamidis. Aufgrund des Studiendesigns und der dadurch eingeschränkten Aussagekraft der Nachweise können aus Sicht des Instituts keine zusätzlichen relevanten Informationen aus dieser Studie abgeleitet werden, da für die Population bereits Ergebnisse einer RCT herangezogen werden können. Daher schließt sich das Institut dem Einschluss dieser Studie des pU nicht an.

Die Studie Fx1A-201 hingegen wurde mit Patienten durchgeführt, die eine der selteneren Non-Val30Met-Mutationen aufwiesen. Für diese Teilpopulation liegt keine RCT vor. Die Begründung des pU für die Relevanz dieser Studie für die Bewertung von Tafamidis fußt auf der erschwerten Durchführbarkeit von RCTs mit dieser kleinen Teilpopulation von Patienten mit TTR-FAP. Das Institut kann diese Begründung nachvollziehen. Da keine anderen Untersuchungen zu dieser Teilpopulation der Patienten mit Non-Val30Met-Mutation vorliegen, schließt sich das Institut dem Einschluss der Studie in die Nutzenbewertung an. Angaben zur Berücksichtigung der Studie Fx1A-201 finden sich in Abschnitt 2.7.2.3.2 des vorliegenden Berichts.

Verzerrungsaspekte

Der pU extrahiert auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der nicht kontrollierten Studien die in Abschnitt 4.2.4 angeführten endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen

Aspekte und bewertet diese als „niedrig“ oder „hoch“. Diese Verzerrungsaspekte sind auf nicht kontrollierte Studien nicht anwendbar. Den Ausführungen des pU in Anhang 4-G zu der Verzerrungspotenzialbewertung zu den nicht kontrollierten Studien kann so nicht gefolgt werden. Bei nicht kontrollierten Studien ist per se von einem hohen Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene auszugehen. Dies entspricht der Aussage des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene bezogen auf „weitere Untersuchungen“, die den angeführten Studien eine geringe Aussagekraft attestieren (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Der pU argumentiert jedoch, dass es möglich sein solle, mithilfe nicht vergleichender Studien „zu einigermaßen belastbaren Aussagen über den Nutzen einer Therapie“ zu gelangen, da es sich bei dem relevanten Anwendungsgebiet (besonders bei Patienten mit TTR-FAP mit einer Non-Val30Met-Mutation) um ein sehr seltenes Leiden handle. In einer vom pU zitierten Publikation zum Thema haben sich die Autoren jedoch für prospektiv vergleichende Studien auch in diesen besonderen medizinischen Situationen ausgesprochen [11].

Die Berücksichtigung der Verzerrungsaspekte beeinträchtigt nicht die Einschätzung des Instituts bezüglich der Berücksichtigung der Studie Fx1A-201, wie oben erläutert.

Aussagekraft der Studien

Die Prüfung der Aussagekraft auf Studien- und Endpunktebene war Gegenstand der Nutzenbewertung. Teil dessen war die Prüfung der Argumentation des pU zur Übertragbarkeit (Dossier Abschnitt 4.4.1, 4.4.4 und 4.5.2) von Informationen aus den Ergebnissen der RCT mit Patienten mit Val30Met-Mutation (Fx-005) auf Patienten mit Non-Val30Met-Mutation. Im Einzelnen führt der pU den Wirkmechanismus von Tafamidis an. So sei für Tafamidis eine Stabilisierung des TTR-Tetramers gezeigt worden. Dieser Wirkmechanismus über die Stabilisierung des TTR-Tetramers sei in Patienten mit unterschiedlichen Genotypen vergleichbar. Daraus leitet der pU eine gleichgerichtete Effektrichtung für die Wirksamkeit von Tafamidis ab [12,13]. Weitere Untersuchungen (z. B. Daten aus dem THAOS-Register) haben bislang keine widersprüchlichen Daten gezeigt. Obgleich auf Basis des Wirkmechanismus (Stabilisierung Tetramer) die Richtung der Wirksamkeit von Tafamidis als gleichgerichtet eingeschätzt werden kann, bleibt unklar, inwieweit die Effektgröße übertragbar ist. Die Effektrichtung und die Effektgröße sind bei Schadenendpunkten gänzlich unklar. Bei der Bewertung von Tafamidis zur Behandlung eines seltenen Leidens wird die Übertragbarkeit der Effektrichtung bei Nutzenendpunkten berücksichtigt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die zusätzlich zur RCT Fx-005 vorliegende, unkontrollierte Studie Fx-006 mit der Teilpopulation TTR-FAP mit Val30Met-Mutation wird nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.

- In Übereinstimmung mit dem pU wird die unkontrollierte Studie Fx1A-201 mit der Teilpopulation TTR-FAP mit Non-Val30Met-Mutation für die Nutzenbewertung herangezogen.
- Die einzelnen Aspekte der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte werden für nicht kontrollierte Studien als nicht bewertbar angesehen und das Verzerrungspotenzial per se als „hoch“ bewertet.
- Bei der Bewertung von Tafamidis zur Behandlung eines seltenen Leidens wird die Übertragbarkeit der Effektrichtung bei Nutzenendpunkten berücksichtigt. Die Effektgröße und Effektrichtung bei Schadenendpunkten bleiben jedoch gänzlich unklar. Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien insgesamt ist Gegenstand der Nutzenbewertung.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Abschnitt 4.4.1 und 4.4.4 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [14].

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Dieser Grundsatz wird beim Vorgehen des IQWiG zur Abbildung einer Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt, wobei die Ergebnissicherheit eine Teilinformation bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln darstellt.

Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers beinhalten Aussagen zur Studienqualität (insbesondere vor dem Hintergrund des seltenen Leidens, das das Anwendungsgebiet darstellt) und zur Gültigkeit von Nachweisen aus weiteren Untersuchungen (nicht kontrollierten Studien).

Im Dossier werden Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns eingeschlossen. Die Betrachtung einer unkontrollierten Studie wird mit der Nichtdurchführbarkeit von vergleichenden Studien im Kontext des Anwendungsgebiets begründet. Da für die in der nicht kontrollierten Studie Fx1A-201 untersuchte Population mit Non-Val30Met-Mutation keine weitere Studie vorliegt, wird die Studie Fx1A-201 für diese Teilpopulation für die Nutzenbewertung des Instituts berücksichtigt. Die unterschiedliche Studienqualität für die Teilpopulation der Patienten mit Non-Val30Met-Mutation und die Teilpopulation mit Val30Met-Mutation (RCT Fx-005) muss allerdings bei der Beurteilung der Aussagekraft und der Gültigkeit der Nachweise berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der Gültigkeit der Nachweise beansprucht der pU die Übertragbarkeit der Nachweise aus der RCT mit Patienten mit Val30Met-Mutation auf Patienten mit Non-Val30Met-Mutation. Hier stützt er sich auf den Wirkmechanismus von Tafamidis, und führt die Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten, die in der nicht kontrollierten Studie beobachtet wurden, im Vergleich zu den Effekten der RCT an. Insgesamt kann das Institut sich dem pU insofern anschließen, als von einer gleichen Effektrichtung bei positiven Effekten der Behandlung mit Tafamidis bei Patienten mit beiden Genotypen ausgegangen werden kann. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit die Effektgröße bei positiven Effekten übertragbar ist. Bei negativen Effekten (Schadenendpunkten) bleibt sowohl die Effektrichtung als auch die Effektgröße unklar, weil zum einen der Wirkmechanismus nicht primär relevant ist und zum anderen die RCT und die unkontrollierte Studie inkonsistente Ergebnisse zeigen. Die Unsicherheit, die mit der Übertragung der Studienergebnisse der RCT verbunden ist, wird im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der unterschiedlichen Aussagekraft der Nachweise aus den Studien Fx-005 (RCT) und Fx1A-201 (nicht kontrollierte Studie) wurde vom Vorgehen des pU dahingehend abgewichen, dass die in den Studien jeweils untersuchte Teilpopulation explizit dargestellt wurde.
- Die Gültigkeit der Nachweise im Zusammenhang mit der Übertragbarkeit der Effektrichtung bei positiven Effekten wird für die Nutzenbewertung akzeptiert.
- Die mit dem Vorgehen zur Übertragbarkeit der Nachweise verbundene Unsicherheit wird in der Bewertung von Tafamidis berücksichtigt.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

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.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Bewertung von Tafamidis vorgelegt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen. Der pU begründet die Berücksichtigung weiterer Untersuchungen (unkontrollierter Studien) hauptsächlich in Abschnitt 4.4.4 und 4.5.2 des Dossiers.

Der pU benennt im Dossier 2 Gründe, die den Einschluss der offenen einarmigen Studien (Fx-006, Fx1A-201) trotz ihrer Limitationen aufgrund des Studiendesigns rechtfertigen sollen:

- 1) Der primäre Endpunkt sei ein objektiv messbarer pharmakodynamischer Laborparameter zur Erfassung der TTR-Stabilisation.
- 2) Aufgrund der Seltenheit der Non-Val30Met-Mutation innerhalb des Gesamtanwendungsgebiets des seltenen Leidens TTR-FAP (ca. 15 % der TTR-FAP Population weltweit) können nicht ausreichend Patienten für eine RCT rekrutiert werden.

Zu Argument 2) fügt der pU hinzu, dass die Ergebnisse der Studie Fx1A-201, die in der Non-Val30Met-Population durchgeführt wurde, im Kontext der RCT Fx-005 betrachtet werden könnten. Es wird eine Ähnlichkeit der vom Genotyp unabhängigen neurologischen Progression reklamiert. Zugleich sei der Wirkmechanismus über die TTR-Stabilisierung unabhängig vom Genotyp vergleichbar. Hieraus wird abgeleitet, dass die Effektrichtung vergleichbar ist (die Progression wird verlangsamt).

In Abschnitt 2.7.2.7 dieses Dokuments wurde bereits die Einschätzung der Relevanz von weiteren Studien sowie der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus diesen Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens diskutiert. Insgesamt kann der Rationale des pU zum Einschluss weiterer Untersuchungen insofern gefolgt werden, als für die (kleine) Teilpopulation, zu der keine vergleichende Studie vorliegt, die nicht kontrollierte Studie herangezogen wird (für die vollständige Diskussion siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Es ergeben sich keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen) vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der pU gibt an, keine Surrogatendpunkte verwendet zu haben. Die Prüfung der Endpunkte durch das Institut erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Insbesondere zum modifizierten Body-Mass-Index (mBMI) macht der pU jedoch Angaben, die eine Surrogateigenschaft des mBMI für eine Reihe von Endpunkten implizieren. Zu nennen sind Konstrukte / Folgekomplikationen wie „Ernährungszustand“, „Gewichtsverlust“, „autonome Magen-Darm-Funktion“, „Funktion des autonomen Nervensystems“, „Überleben“, „Erfolg Lebertransplantation“, „Überleben nach Lebertransplantation“ sowie „Fortschreiten der Erkrankung“ / „Progression“. Der pU gibt nur für eine Auswahl dieser Endpunkte Zitate an, die auf ihre Aussagekraft geprüft wurden (siehe Tabelle 13) und nachstehende Diskussion).

Tabelle 13: mBMI, Surrogateigenschaften impliziert durch pU, und zugehörige Zitate

Konstrukt, für das der mBMI Surrogateigenschaft haben soll	Zitat im Dossier, wo vorhanden
Überleben	[15]
Überlebenszeit und neurodegenerative Symptome	[16,17]
Todesursache TTR, inkurrente Infektionen und extreme Unterernährung	[7,18]
Ernährungszustand; Symptomatik (autonomer Nervenfunktionsverlust, GID) führt zu Verschlechterung von Ernährungs- und Allgemeinzustand bis Kachexie und Marasmus, Amyloid-Ablagerungen an autonomen Nervenbahnen erwirken GIDs, Verschlechterung Ernährungszustand, Mangelerscheinungen bis Kachexie; mBMI wird zur Beurteilung des Ernährungszustands herangezogen	-
Gewichtsverlust	-
Autonome Magen-Darm-Funktion	-
Progressionshemmung durch Vermeidung einer Kachexie	-
Rationale für Einbeziehung der Ödembildung in die Messgröße (Albuminsenkung, osmotischer Druckabfall, Flüssigkeitsansammlung)	-
Erfolg Lebertransplantation und Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation	[16,17,19]
Korrelation Krankheitsdauer und mBMI	Studie des pU (Fx1A-OS-001), kein Volltext im Dossier, Angaben aus [3]
GID: gastrointestinal disorders; mBMI: modifizierter Body-Mass-Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine adäquate Validierung notwendig. Für die Validierung ist eine Korrelation

zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen.

Für den mBMI hat der pU keine Unterlagen vorgelegt, die den mBMI als Surrogatparameter für die oben aufgeführten Konstrukte / Folgekomplikationen validieren. Eine Prüfung der vom pU zitierten Publikationen ergab keinen Nachweis einer Korrelation zwischen den Interventionseffekten auf den mBMI und den zugehörigen patientenrelevanten Endpunkt. Die vorgelegten Daten sind damit für eine Validierung des mBMI als Surrogat für die oben genannten Konstrukte nicht geeignet.

Darüber hinaus schlägt der pU explizit die Patientenrelevanz aufgrund des mit dem Ernährungszustand korrelierenden Therapieerfolgs der Lebertransplantation vor, die er mit der Richtlinie der Bundesärztekammer zu untermauern sucht. Inwieweit eine etwaige Verbesserung durch einen Therapieeffekt auf den Ernährungszustand im vorliegenden Anwendungsgebiet (Stadium 1) von klinischer Relevanz ist, verbleibt unklar. Die Betrachtung der mBMI-Werte aus der Fx-005-Studie zeigt weitaus höhere Werte als die zitierte Schwellenangabe von ≥ 700 Einheiten.

Es wird auch angeführt, dass anhand des mBMI eine mögliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung zu weiteren Schweregraden abgeschätzt werden könne. Die Transplantierfähigkeit soll bei denjenigen Patienten verbessert werden, die durch die Behandlung mit Tafamidis erst später zum nächsten Stadium 2 fortschreiten. Ob anhand des mBMI-Messwerts gleichzeitig eine Stadieneinteilung / Progression eingeschätzt werden kann, ist innerhalb dieser Bewertung nicht im Einzelnen zu untersuchen, erscheint aber fraglich.

Insgesamt kann eine Patientenrelevanz des nicht validierten Messwerts mBMI auf dieser Grundlage nicht nachvollzogen werden. Das Ausmaß, in dem der stetig operationalisierte Messwert für den Patienten spürbar ist, wird nicht geklärt.

Es ergeben sich insgesamt folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der mBMI wird als Endpunkt nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU gibt einen umfassenden und verständlichen Überblick über die Erkrankung. Die Zielpopulation ist entsprechend der Fachinformation [20] definiert als erwachsene, an Transthyretin-Amyloidose erkrankte Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf wird vom pU nachvollziehbar dargestellt. Die derzeit einzige Möglichkeit, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten, ist die Lebertransplantation.

Tafamidis soll laut pU eingesetzt werden, um während der Wartezeit vor einer Transplantation die Krankheitsprogression der Polyneuropathie zu verzögern. Dies bedeute für die meisten Patienten die Schaffung optimaler Voraussetzungen für eine erfolgreiche Lebertransplantation. Laut pU kann Tafamidis auch bei nicht transplantierfähigen Patienten die Progression der Polyneuropathie verlangsamen.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zur Schätzung der Prävalenz der TTR-FAP in der BRD legt der pU die Zahl des europäischen Orphanet-Report von 1,1 pro 100 000 Einwohner zugrunde [21]. Für die BRD bedeutet dies 895 an TTR-FAP Erkrankte bei einer für das Jahr 2011 angenommenen Einwohnerzahl von 81 374 000. Die Berechnung des Orphanet Report zur Prävalenz seltener Krankheiten basiert auf systematischen Literaturrecherchen. In der Publikation findet sich der Hinweis, dass die Validität der eingeschlossenen Studien nicht bewertet wird.

Die jährliche Inzidenz von tatsächlich diagnostizierten Patienten leitet der pU über die Meldungen der Lebertransplantationen bei Patienten mit ICD-10 Diagnose E85.1 ab und kreuzvalidiert diese Angaben mit den Zahlen der sogenannten Dominotransplantation, die als Lebertransplantation aktuell nur bei Patienten mit TTR-FAP durchgeführt wird. Daraus ableitend gibt der pU für die diagnostizierte Inzidenz 6 bis 7 Patienten jährlich an.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Das Institut folgt der Annahme des pU, dass aufgrund der genetischen Prädisposition keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz bzw. Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich der pU zunächst auf die europäische Prävalenzrate des Orphanet-Report [21]. Der pU schränkt die daraus resultierende Ausgangsschätzung von 885 Erkrankten für Deutschland in mehreren Schritten ein, um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen. Aufgrund der Zulassungsbeschränkung für das Stadium 1 der Erkrankung beschränkt sich der pU zunächst auf Patienten in diesem Stadium. Hierzu argumentiert der pU mit der durchschnittlichen Verweildauer in den einzelnen Stadien, als Datenmaterial verwendet er eine Publikation aus Portugal aus dem Jahr 1980 [7]. Auf Grundlage dieser Publikation geht der pU davon aus, dass sich 44 % der Patienten in Stadium 1 befinden und somit 394 Patienten in der Betrachtung verbleiben. Für die Diagnoserate in Deutschland wird vom pU ein Wert von 25 % angesetzt; diese Angabe stammt aus einem vom pU in Auftrag gegebenen Gutachten [22], welches jedoch keine schlüssige Begründung oder Quellen angibt. Es verbleiben somit 98 Erkrankte in der Berechnung. Eine letzte Annahme ist die Anzahl der bereits transplantierten Patienten in Stadium 1. Hier geht der pU von 83 % transplantierten Patienten aus; diese Angabe stammt aus einer vom pU durchgeführten Expertenbefragung [23] und ist aus der Sicht des Instituts nicht schlüssig nachvollziehbar. Diese Annahme reduziert die Anzahl der potenziellen Patienten auf 17. Bezogen auf die Patienten innerhalb der GKV errechnet der pU auf dieser Basis eine GKV-Population von ca. 15 Patienten.

Bewertung

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ist aus Sicht des Instituts schlecht. Dadurch sind die Vorgehensweisen des pU zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation und somit auch das Ergebnis mit großer Unsicherheit behaftet. Der Hersteller gibt keine Spannweite an und führt keine Sensitivitätsanalyse durch.

Die tatsächliche Zahl der GKV-Zielpopulation konnte vom Institut nicht geschätzt werden, jedoch soll die Größenordnung der Unsicherheit in der Herleitung des pU kurz skizziert werden:

- Die Durchschnittsprävalenz kann regional stark schwanken; so sind in einzelnen Regionen Europas schon deutlich größere Prävalenzraten berichtet worden.
- Die Annahme, dass sich 43 % der Patienten im Stadium 1 der Polyneuropathie befinden, basiert auf einer portugiesischen Studie von 1980 [7], mithin um Angaben mit geringer Aktualität und ungeklärter Übertragbarkeit auf Deutschland.
- Die Diagnoserate von 25 % wird vom pU nicht hinreichend belegt.
- Die Annahme zur Anzahl der noch nicht transplantierten TTR-FAP Patienten (17 %) wird vom pU nicht hinreichend nachvollziehbar begründet.

Eine leichte Variation in diesen Annahmen ist bereits geeignet, die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation stark zu beeinflussen. So führt zum Beispiel eine relative Abweichung

in den numerischen Werten um jeweils 20 % für die 4 oben genannten Annahmen, die zur Herleitung der Zielpopulation verwandt worden sind, rechnerisch zu einer Verdoppelung der vom pU genannten GKV-Zielpopulation.

Das Institut hat Anlass, die vom pU angegebene Zahl von 15 GKV-Patienten in der Zielpopulation als Unterschätzung anzusehen. In einem für den pU erstellten Gutachten [24], welches eine Sekundäranalyse von nicht näher spezifizierten GKV-Kassendaten mit 3 182 112 Patienten (Jahr 2007) zum Gegenstand hat, lassen sich Patientenzahlen mit der ICD-10 Diagnose E85.1 in einer Größenordnung von 18,55 Versichertenjahren (Jahr 2005) bis 46,00 Versichertenjahren (Jahr 2007) pro Jahr ablesen (Tabelle 3 in [24]). Ein Versichertenjahr bedeutet, dass rechnerisch 18,55 Versicherte in dem Kalenderjahr 2005 1 Jahr lang durchgehend versichert waren (bzw. 46 im Jahr 2007). Ausgehend von einer in dem Kalenderjahr durchgehenden Krankenkassenzugehörigkeit bedeutet dies, hochgerechnet auf die gesamte GKV, eine durchschnittliche GKV-Population von 400 bis 1100 Patienten mit der ICD-10 Diagnose E85.1. Unter diese Diagnose können jedoch auch Patienten fallen, die nicht zum Zulassungsgebiet von Tafamidis gehören (z. B. andere Krankheitsstadien bzw. keine [manifeste] begleitende Polyneuropathie oder bereits Lebertransplantierte); auch sind Fehldiagnosen bzw. Fehlkodierungen nicht auszuschließen. Jedoch ist diese Spannweite deutlich höher als die ca. 220 diagnostizierten GKV-Patienten, welche die Annahmen des pU implizieren, d. h. 885 Erkrankte in Deutschland als Ausgangsschätzung, von denen lediglich 25 % diagnostiziert sind.

Auch scheint es aus Sicht des Instituts möglich, dass die vom pU angegebene Inzidenz von ca. 6 bis 7 Patienten pro Jahr eine Unterschätzung darstellt. Der pU setzt die Aufnahme auf die Warteliste für eine Lebertransplantation mit der diagnostizierten Inzidenz gleich, jedoch kann für bestimmte Patienten eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation vorliegen [25]. Diese werden durch dieses Vorgehen nicht erfasst.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU gibt die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen mit 15 an. Er nimmt hierbei keine weitere Aufteilung nach dem TTR-Mutationstyp Val30Met bzw. Non-Val30Met vor (siehe Abschnitt 2.3.2 dieses Berichts).

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Im Folgenden wird deshalb nicht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, sondern die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (d. h. in der Population gemäß Zulassung) beschrieben. Die tatsächliche Zahl der GKV-Zielpopulation konnte auf Basis der vom pU vorgelegten Daten vom Institut nicht geschätzt werden. Das Institut hat jedoch Anlass, die vom pU angegebene Zahl von 15 GKV-Patienten in der Zielpopulation als Unterschätzung anzusehen (siehe Abschnitt 3.1.3).

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Das Institut teilt die Auffassung des pU, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ergänzend zu Tafamidis gegeben werden soll. Tafamidis ist somit ein add-on zum gegenwärtigen Behandlungsstandard. Die Angaben des pU in Abschnitt 3.3 – insbesondere in den Tabellen – erfolgen jedoch nicht durchgängig anhand dieser Einschätzung. Aus Sicht des Instituts sind bei allen Angaben zum bewertenden Arzneimittel zusätzlich zu Tafamidis entsprechend auch die Angaben zu BSC aufzuführen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zum Behandlungsmodus bzw. zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels mit einer DDD von 20 mg sind plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation. Es ist allerdings zu beachten, dass noch keine DDD-Festlegung für Tafamidis vom WiDO erfolgt ist.

Laut pU können die Angaben zum Verbrauch von Arzneimitteln bzw. zu anderen Therapieformen für BSC aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der Therapie nicht dargestellt werden. Das Institut folgt dem pU in seiner Einschätzung. Für die weitere Darstellung stützt sich der pU auf 2 Gutachten [24,26], die von ihm in Auftrag gegeben wurden.

3.2.3 Kosten

Die Kosten für Tafamidis werden vom pU mit 16 176,84 Euro pro Packung (N1, 30 Weichkapseln) nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte korrekt angegeben.

Zur Berechnung der Kosten für BSC führt der pU 2 von ihm beauftragte Gutachten an: zum einen eine Kostenerhebung an 2 deutschen Lebertransplantationszentren [26], zum anderen eine Kostenanalyse von Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenkasse [24]. Aus den Ergebnissen der beiden Erhebungen berechnet der pU eine Spanne von 4382 Euro bis 7108 Euro pro Patient und Jahr bzw. 365,15 Euro bis 592,33 Euro pro Patient pro Monat.

Im Rahmen der Kostenerhebung an 2 Lebertransplantationszentren [26], welche jeweils zu einem Universitätsklinikum gehören, wurden anhand der Patientenakten und Abrechnungsunterlagen für jeweils 3 Patienten in den Jahren 2009 und 2010 alle kostenrelevanten Daten vor dem Transplantationszeitpunkt erfasst. Die Analyse weist 3050,38 Euro pro Patient und Jahr für das Amyloidosezentrum des Universitätsklinikums

Heidelberg und 5714,15 Euro pro Patient pro Jahr für das Transplantationszentrum der Universitätsklinik Mainz aus. Der pU gibt auf Basis dieser Daten 4382,27 Euro pro Patient und Jahr als unteren Wert der Spanne für die Kosten von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie an.

In der Kostenanalyse [24] wurden alle Kosten für Patienten mit der ICD-10 Diagnose E85.1 einer deutschen gesetzlichen Krankenversicherung mit 3,2 Millionen Versicherten ausgewertet. Für die Jahre 2006 bis 2008 wurden durchschnittliche Kosten in Höhe von 7108 Euro pro Versichertenjahr ermittelt, und diese bilden die obere Grenze der vom pU angegebenen Spanne. Der Wert basiert jedoch augenscheinlich auf einem Übertragungsfehler des pU. Auf Basis der angeführten Quelle sind aus Sicht des Instituts stattdessen durchschnittliche Kosten in Höhe von 7131 Euro anzusetzen. Die falsche Angabe des pU führt zu einem Folgefehler in einer Größenordnung von 23 Euro pro Patient und Jahr für alle Werte, in die die durchschnittlichen Kosten pro Versichertenjahr aus der Kostenanalyse fließen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Auswirkung dieses Fehlers hat das Institut darauf verzichtet, alle weiteren falschen Werte zu berichtigen.

Bewertung

Laut den Angaben des pU ist nicht auszuschließen, dass in beiden Erhebungen zur Abschätzung der Kosten für BSC [23,24] auch Patienten der Stadien 2 und 3 enthalten sind. Das Institut stellt fest, dass aus dem Bericht zur Kostenerhebung in den Transplantationszentren explizit hervorgeht, dass sich nur 3 der 6 Patienten im betrachteten Zeitraum in Stadium 1 befanden, jedoch 2 Patienten in Stadium 2 und 1 Patient in Stadium 3. Tafamidis ist lediglich für Patienten in Stadium 1 zugelassen. Des Weiteren wird im Bericht zur Kostenerhebung darauf verwiesen, dass keine Angaben zum Mutationsstatus der betrachteten Patienten vorliegen. Die angesetzten Arzneimittelpreise entsprechen laut Gutachten nicht den Kosten, die der GKV tatsächlich entstanden sind, da keine Rabatte berücksichtigt und auch nicht erstattungsfähige Kosten einbezogen wurden. Im Bericht selbst wird zudem richtigerweise darauf hingewiesen, dass aufgrund der geringen Patientenzahl und der Heterogenität der Patienten die ermittelten Kosten nur als Anhaltspunkt dienen können. Zusätzlich findet sich in dem Dokument ein Verweis auf eine unvollständige und uneinheitliche Dokumentation in den Zentren, die der Ermittlung der Kosten zugrunde liegt. Aufgrund dieser Limitierungen ist die vom pU ermittelte Kostenspanne als sehr unsicher einzustufen und es ist aus Sicht des Instituts nicht klar, ob von einer Unter- oder Überschätzung der Kosten ausgegangen werden kann.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt in Tabelle 3-12 BSC als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Tafamidis an. Dies ist aus Sicht des Instituts missverständlich, da an dieser Stelle Kosten für zusätzliche Leistungen anzugeben sind, die entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Dies ist bei Tafamidis nicht der Fall. Da BSC für die Behandlung von TTR-FAP

Patienten nicht definiert ist und keine regelhaften Leistungen ermittelt werden können, teilt das Institut die Einschätzung des pU, dass an dieser Stelle auch für BSC keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anzugeben sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt die Jahrestherapiekosten für Tafamidis mit 196 872,26 Euro pro Patient an. Aufgrund einer divergierenden Rundungsregelung errechnet das Institut Jahrestherapiekosten von 196 818,34 Euro pro Patient. Zusätzlich sind die geschätzten Kosten für BSC als Teil der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels (anstatt, wie vom pU angegeben, als zusätzliche GKV-Leistungen) in Höhe von 4382 bis 7108 Euro zu berücksichtigen. Daher entstehen aus Sicht des Instituts Jahrestherapiekosten für Tafamidis von 201 200,34 bis 203 926,34 Euro pro Patient.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sich die Versorgungsanteile in naher Zukunft erhöhen werden. Aufgrund der Markteinführung, so der pU, werde sich der Bekanntheitsgrad der Erkrankung erhöhen und die Diagnoserate somit auf 50 % steigen. Das führe zu einer Verdoppelung der GKV-Zielpopulation. Dies ist aus Sicht des Instituts denkbar, wird aber letztlich nicht schlüssig vom pU begründet.

Darüber hinaus gibt das Institut zu bedenken, dass sich die Versorgungsanteile aufgrund eines veränderten Transplantationsverhaltens ändern könnten. Zum einen könnte eine erfolgreiche Behandlung mit Tafamidis von Patienten in Stadium 1 zu einer Posterisierung der Lebertransplantationen führen. Zum anderen mehrten sich die Hinweise, dass für bestimmte Patientengruppen eine Lebertransplantation keine positive Wirkung aufweist [27,28]. Allerdings ist das Institut derzeit nicht in der Lage, diese Effekte auf Grundlage der vorhandenen Daten zu quantifizieren.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Sowohl die Angaben des pU bezüglich der GKV-Patienten in der Zielpopulation als auch bezüglich der ermittelten Kosten für BSC sind mit großen Unsicherheiten behaftet.

Aus Sicht des Instituts gibt es Anhaltspunkte dafür, sowohl die vom pU angegebene Zahl von 15 GKV-Patienten in der Zielpopulation als auch die vom pU angegebene Inzidenz von ca. 6 bis 7 Patienten pro Jahr als Unterschätzung anzusehen.

Das Institut teilt die Auffassung des pU, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ergänzend zu Tafamidis gegeben werden soll. Tafamidis ist somit ein add-on zum gegenwärtigen Behandlungsstandard. Aus Sicht des Instituts sind bei allen Angaben zum bewertenden Arzneimittel zusätzlich zu Tafamidis entsprechend auch die Angaben zu BSC aufzuführen.

Die Angaben zu den Kosten für das Arzneimittel Tafamidis sind plausibel. Die vom pU ermittelte Kostenspanne für BSC als Teil der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels bzw. als zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus Sicht des Instituts aufgrund der beschriebenen Limitierungen als sehr unsicher einzustufen und es kann nicht abgeschätzt werden, ob von einer Unter- oder Überschätzung der Kosten ausgegangen werden muss.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 werden Angaben zum Wirkmechanismus von Tafamidis gemacht. Es sind keine alternativen medikamentösen Therapien für das Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassen. Als einzig verfügbare alternative Behandlungsoption wird die Lebertransplantation genannt, jedoch an dieser Stelle nicht detailliert erläutert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie Zulassungsstatus international erscheinen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem *Risk-Management-Plan*, dem *European Public Assessment Report*) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben erscheinen im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tafamidis Meglumin ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Ergänzender Kommentar des IQWiG

Eine Bewertung der vorliegenden Daten nach den Methoden des IQWiG hätte auf Basis der Responderauswertung des NIS-LL aus der RCT Fx-005 zunächst zu einem Anhaltspunkt für einen positiven Effekt von Tafamidis in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein bezüglich des Fortschreitens der neurologischen Degeneration bei Patienten mit TTR-FAP geführt. Die Effektgröße hätte jedoch nicht ausgereicht, bei der in der RCT-Studienpopulation vorliegenden, nicht schwer ausgeprägten Symptomatik von einem Zusatznutzen bezüglich dieses Endpunkts zu sprechen.

Selbst wenn das Institut für die vorliegende Bewertung (in Anlehnung an einen Vorschlag des NICE zu einer Ultra-Orphan-Definition) eine erhöhte Unsicherheit akzeptieren würde (Signifikanzniveau $\alpha = 0,10$), würden sich in den beiden Auswertungen des NIS-LL keine Effektgrößen ergeben, die bei der nicht schwer ausgeprägten Symptomatik als Zusatznutzen interpretiert werden könnten (RR [90 %-KI] Placebo/BSC vs. Tafamidis/BSC: 0,65 [0,44; 0,97] für die primäre Auswertung; 0,66 [0,47; 0,92] für die Sensitivitätsanalyse).

Weitere statistisch signifikante Effekte von Tafamidis bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wurden in der vorliegenden Bewertung nicht identifiziert.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ist aus Sicht des Instituts schlecht. Dadurch sind die Vorgehensweisen des pU zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation und somit auch das Ergebnis mit großer Unsicherheit behaftet. Der Hersteller gibt keine Spannweite an und führt keine Sensitivitätsanalyse durch. Schon leichte Variationen in den Annahmen des pU sind geeignet, die Zahl der GKV-Patienten in

der Zielpopulation stark zu beeinflussen. So führt beispielsweise eine relative Abweichung in den numerischen Werten um jeweils 20 % in den verwandten Annahmen rechnerisch zu einer Verdoppelung der vom pU errechneten GKV-Zielpopulation. Die tatsächliche Zahl der GKV-Zielpopulation konnte vom Institut nicht geschätzt werden, jedoch hat das Institut Anlass, die vom pU angegebene Zahl von 15 GKV-Patienten in der Zielpopulation als Unterschätzung anzusehen.

Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts				
Tafamidis	*Zielpopulation TTR-FAP Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 15 [†] davon: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: top; margin-left: 20px;"> <tr> <td>a) TTR-Mutations- typ Val30Met</td> <td>Keine aussagekräftigen Angaben im Dossier</td> </tr> <tr> <td>b) TTR-Mutations- typ Non-Val30Met</td> <td>Keine aussagekräftigen Angaben im Dossier</td> </tr> </table>	a) TTR-Mutations- typ Val30Met	Keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	b) TTR-Mutations- typ Non-Val30Met	Keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind mit großer Unsicherheit behaftet. Dennoch gibt der pU keine Spannweite an und führt keine Sensitivitätsanalyse durch. Das Institut hat Anlass, die vom pU angegebene Zahl von 15 GKV-Patienten in der Zielpopulation als Unterschätzung anzusehen, und hält eine doppelt bis dreifach so große Zielpopulation für nicht unwahrscheinlich.
a) TTR-Mutations- typ Val30Met	Keine aussagekräftigen Angaben im Dossier					
b) TTR-Mutations- typ Non-Val30Met	Keine aussagekräftigen Angaben im Dossier					
Bezeichnungen markiert mit a) und b): Teilpopulationen, die sich aus den unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung ergeben (siehe Abschnitt 2.3.2 dieses Dokuments). Bezeichnungen markiert mit *: Definition der Patientenpopulation laut pU; [†] : Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.						

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Das Institut teilt die Auffassung des pU, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ergänzend zu Tafamidis gegeben werden soll. Tafamidis ist somit ein add-on zum gegenwärtigen Behandlungsstandard. Aus Sicht des Instituts sind bei allen Angaben zum bewertenden Arzneimittel zusätzlich zu Tafamidis entsprechend auch die Angaben zu BSC aufzuführen.

Aufgrund der oben ausgeführten zahlreichen Limitierungen der beiden Gutachten, die der pU zur Ermittlung der durchschnittlichen Kosten für BSC heranzieht, ist die vom pU ermittelte Kostenspanne als sehr unsicher einzustufen und es ist aus Sicht des Instituts nicht klar, ob von einer Unter- oder Überschätzung der Kosten ausgegangen werden kann.

Der pU gibt die Jahrestherapiekosten für Tafamidis mit 196 872 Euro pro Patient an. Aus Sicht des Instituts sind 196 818 Euro pro Patient anzusetzen, dazu kommen die geschätzten Kosten für BSC als Teil der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels (anstatt, wie vom pU angegeben, als zusätzliche GKV-Leistungen) in Höhe von 4382 bis 7108 Euro. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für Tafamidis von 201 200 bis 203 926 Euro pro Patient.

Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Tafamidis (plus BSC)	*TTR-FAP Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1	196 872 [†] (plus 4382 bis 7108 [†] für BSC)	Das Institut teilt die Auffassung des pU, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ergänzend zu Tafamidis gegeben wird. Tafamidis ist somit ein add-on zum gegenwärtigen Behandlungsstandard. Die vom pU ermittelte Kostenspanne zur Abschätzung der Kosten für BSC ist als sehr unsicher einzustufen und es ist aus Sicht des Instituts nicht klar, ob von einer Unter- oder Überschätzung der Kosten ausgegangen werden kann. Legt das Institut die unsicheren Angaben des pU zugrunde, ergeben sich für Tafamidis plus BSC korrigierte Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 201 200 bis 203 926 Euro.
BSC	*TTR-FAP Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1	4382 bis 7108 [†]	
<p>Bezeichnungen markiert mit *: Definition der Patientenpopulation laut pU. (Das Institut hat keinen Anlass zu der Annahme, dass der Mutationsstatus Einfluss auf die laufenden Jahrestherapiekosten hat.)</p> <p>[†]: Angaben des pU; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

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

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

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

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

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

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

Tafamidis sollte in die Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) aufgenommen werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im

Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach einer Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.

6 Literatur

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). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(67): 2262-2277.
3. European Medicines Agency. Vyndagel: EMEA/H/C/002294; rapporteurs' day 180 joint response assessment report [unveröffentlicht]. 2011.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. Bastyr EJ 3rd, Price KL, Bril V. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1278-1294.
6. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11(1): 21-32.
7. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A (Ed). *Amyloid and amyloidosis 1979: proceedings of the Third International Symposium on Amyloidosis*; 23.-28.09.1979; Póvoa de Varzim, Portugal. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. S. 88-98.
8. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol* 1999; 41(Suppl 1): 8-13.
9. Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 1995; 38(3): 478-482.
10. Vinik E, Vinik AI, Paulson JF, Coelho T, Grogan D. Norfolk QOL-DN distinguishes stages of transthyretin amyloidosis and diabetic peripheral neuropathy [Poster]. *Neurodiab Meeting*; 06.-10.09.2011; Porto, Portugal.
11. Windeler J, Lange S. Nutzenbewertung in besonderen Situationen: seltene Erkrankungen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2008; 102(1): 25-30.
12. Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(26): 15051-15056.

13. Packman J, Labaudiniere R, Fleming J, Souther E, Grogan DR. Stabilization of transthyretin by tafamidis in transthyretin amyloidosis across different amyloidogenic variants [Poster]. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics; 02.-06.11.2010; Washington, USA.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
15. Suhr OB, Anan I, Ahlstrom KR, Rydh A. Gastric emptying before and after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type (Val30Met). *Amyloid* 2003; 10(2): 121-126.
16. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000; 123(Pt 7): 1495-1504.
17. Barreiros AP, Post F, Hoppe-Lotichius M, Linke RP, Vahl CF, Schäfers HJ et al. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl* 2010; 16(3): 314-323.
18. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(7): 398-408.
19. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77(1): 64-71.
20. Pfizer. Vyndaqel 20 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 13.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Orphanet. Prävalenzen seltener Krankheiten: bibliographische Angaben; alphabetische Liste der Krankheiten [online]. 05.2011 [Zugriff: 2011]. (Orphanet Berichtsreihe: seltene Krankheiten Datenerhebung; Band 1). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.
22. Advanced Medical Services. Epidemiologie der TTR-FAP (Familiäre Amyloid Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in Deutschland [unveröffentlicht]. 2011.
23. Pfizer Pharma. Expertenbefragung zu Epidemiologie, Diagnose und Behandlung der hereditären TTR-FAP (Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ) in vier behandelnden Zentren in Heidelberg, Mainz, Münster und Hannover [unveröffentlicht]. 2011.
24. Matusiewicz D, Lux G, Neumann A, Wasem J. Kostenstudie für Versicherte mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose: Gutachten [unveröffentlicht]. 2011.

25. Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation [online]. 2011 [Zugriff: 08.03.2012]. URL: <http://baek.de/downloads/RiliOrgaLeber20110326.pdf>.
26. Pfizer Pharma. Ermittlung der Behandlungskosten für Patienten mit Familiärer Amyloid Polyneuropathie (FAP): eine Stichprobenanalyse aus behandelnden Zentren [unveröffentlicht]. 2011.
27. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009; 15(10): 1229-1235.
28. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(5): 615-620.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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 einzelnen Personen 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
Henze, Thomas	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit 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 für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilienfeld-Toal, Hermann von; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit 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 für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?