

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Tafamidis (D-510)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Juli 2020  
von 12:13 Uhr bis 13:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alnylam Germany GmbH:**

Frau Dr. Baumann

Frau Dr. Schönhardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Genet

Herr Dr. Heinze

Herr Leverkus

Herr Dr. Lüke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Nowak

Herr Prof. Yilmaz

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:13 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit leichter Verspätung herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – mündliches Stellungnahmeverfahren Tafamidis, ein Orphan-Bewertungsverfahren. Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Juni dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in einer gemeinsamen Stellungnahme, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Alnylam Germany GmbH Stellung genommen und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Ich möchte Sie bitten, dass Sie Ihre Mikrofone ausstellen, wenn Sie nicht das Wort haben, weil es sonst Rückkopplungen gibt. Für Pfizer müssten Frau Dr. Genet, Herr Dr. Heinze, Herr Leverkus und Herr Dr. Lücke da sein. – Danke. Für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin müsste Herr Prof. Dr. Sauerbruch da sein, ja, Herr Prof. Nowak und Herr Prof. Yilmaz für die DGK. – Danke schön. Frau Dr. Baumann und Frau Dr. Schönhardt müssten für Alnylam Germany GmbH da sein. – Wunderbar und Herr Dr. Werner ist für den vfa da. – Wunderbar. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zu der Dossierbewertung und zu den relevanten Punkten einführend vorzutragen. Danach würden wir in eine Frage- und Antwortrunde eintreten. Bitte schön, Herr Leverkus, Sie haben das Wort.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Bevor wir in die Anhörung eintreten, möchte ich Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen. Der virtuellen Situation geschuldet erlauben Sie bitte, dass sich jeder aus dem Team selber vorstellt. Herr Lücke macht den Anfang.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Herr Lücke.

**Herr Dr. Lücke (Pfizer):** Guten Tag von meiner Seite. Mein Name ist Tobias Lücke. Ich bin der medizinische Direktor für die seltenen Erkrankungen bei Pfizer in Deutschland. Ich übergebe an Herrn Dr. Heinze.

**Herr Dr. Heinze (Pfizer):** Guten Tag. Mein Name ist Matthias Heinze. Ich bin Medical Advisor im Pfizer-Team und für die medizinischen Aspekte des Nutzendossiers zuständig. Ich übergebe an meine Kollegin, Frau Dr. Genet.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Guten Tag. Mein Name ist Astrid Genet. Ich arbeite bei Pfizer in der Abteilung Nutzenbewertung. Ich bin für Tafamidis zuständig, und habe mich insbesondere um die methodischen Aspekte und das Modul 4 gekümmert. Ich übergebe wieder an Herrn Leverkus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Mein Name ist Friedhelm Leverkus. Ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer. Die einleitenden Worte werde ich mir mit Herrn Lücke teilen. Zunächst wird Herr Lücke eine kurze Einführung zur Erkrankung und zu Tafamidis geben. Anschließend werde ich auf Verfahren und die Nutzenbewertung eingehen.

**Herr Dr. Lüke (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Es geht heute um die Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, im Folgendem als ATTR-CM abgekürzt. Die ATTR-CM ist eine Erkrankung, bei der sich Amyloidfibrillen, die sich aus fehlgefalteten Monomeren des Transthyretin-Proteins bilden, zwischen den Herzmuskelzellen einlagern. Dadurch verdicken sich beiderseitig die Herzkammerwände und werden steif. Das Füllvolumen der Kammern wird reduziert, und die Pumpfunktion geht zunehmend verloren. Die ATTR-CM teilt das Schicksal mit vielen anderen seltenen Erkrankungen, die mit unspezifischen Symptomen beginnen. Viele Ärzte kennen das Krankheitsbild nicht. Dementsprechend vergehen vom Auftreten erster Symptome bis zur richtigen Diagnosestellung viele Jahre.

Wie sehen diese Patienten aus? Sie präsentieren sich zunächst mit unspezifischen Symptomen einer fortschreitenden Herzinsuffizienz. Das heißt, die Patienten leiden zunehmend an Kurzatmigkeit, Belastungsintoleranz, Erschöpfung, Flüssigkeitseinlagerungen in den Beinen und in der Lunge, Herzrhythmusstörungen und daraus resultierend einer drastisch verminderten Lebensqualität. Dabei ist die Pumpfunktion der verkleinerten linken Herzkammer noch relativ lange erhalten. Kardiologen nennen diesen Typ von Herzinsuffizienz deshalb Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction oder kurz HFpEF. Erhaltene Auswurfraction hört sich zunächst recht gutmütig an. Die Prognose ist aber sehr schlecht. Unbehandelt versterben die betroffenen Patienten innerhalb von wenigen Jahren nach der Diagnosestellung an Herzversagen. Damit ist die ATTR-CM sicherlich mit aggressiven Krebserkrankungen vergleichbar.

Häufig wird durch eine leitliniengerechte Standardtherapie für Herzinsuffizienz mit Betablockern oder ACE-Hemmern die Situation nicht verbessert, sondern eher verschlechtert. Calciumkanalblocker und Digitalis sind kontraindiziert. Diuretika, entwässernde Medikamente, scheinen momentan die beste symptomatische Behandlungsoption zu sein. In den letzten Jahren sind pharmakologische Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Auswurfraction ohne Differenzierung nach der zugrundeliegenden Pathologie oft negativ ausgefallen. Herzinsuffizienz ist also nicht gleich Herzinsuffizienz. Wenn eine ATTR-CM Ursache der Herzinsuffizienz ist, kann dem Patienten nur mit einer spezifischen Therapie geholfen werden.

Das Medikament Tafamidis hat einen spezifischen Wirkansatz für die ATTR-Amyloidose, indem es das Transthyretin-Protein im Blut stabilisiert und dadurch die Voraussetzung für die Bildung von Amyloidfibrillen hemmt. Obwohl wir uns im Bereich der seltenen Erkrankungen befinden, hat Pfizer eine echte randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie mit harten Endpunkten durchgeführt. Die ATTR-ACT-Studie hat in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskulär assoziierte Hospitalisierung, Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit deutliche Vorteile bei Patienten gezeigt, die mit Tafamidis im Vergleich zu Placebo behandelt worden sind. Dies ist ein echter medizinischer Durchbruch.

Tafamidis stellt momentan die einzige pharmakologische Therapieoption dar, die spezifisch für die ATTR-CM zugelassen ist. Tafamidis wird einmal täglich oral eingenommen und ist sehr gut verträglich. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMA erfolgte am 17. Februar 2020. Tafamidis ist nun in der Dosierung 61 Milligramm freie Säure für die deutschen Patienten mit ATTR-CM erhältlich.

Spätestens seit beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in München die ATTR-ACT-Studie im August 2018 vorgestellt wurde, hat die ATTR-CM eine große Aufmerksamkeit in den kardiologischen Fachkreisen erfahren. Ich bin davon überzeugt, dass durch die Tatsache, dass mit Tafamidis eine zugelassene spezifische, effektive und verträgliche Therapieoption für die ATTR-CM zur Verfügung steht, in anderen medizinischen Fachgruppen mehr auf das Krankheitsbild geachtet wird

und betroffene Patienten früher diagnostiziert werden. Nur eine frühe Diagnose und eine effektive Therapie werden die Prognose dieser Patienten deutlich verbessern können. – Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit und gebe zurück an Herrn Leverkus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank. – Wir sind heute in einer für eine frühe Nutzenbewertung außergewöhnlichen Situation. Mit Tafamidis haben wir ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, das eine sehr solide Evidenzbasis hat. Bei der ATTR-ACT-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit langer Laufzeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Leverkus, könnten Sie das Mikrofon etwas höher halten? – Wunderbar. Danke.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Neben Placebo und Tafamidis bekamen die Patienten die Standardtherapie als Hintergrundmedikation, sodass auch die in Deutschland übliche Therapie in der Studie angewandt wurde. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erfasst und bewertet. Wie in der Bewertung des G-BA dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleichsarm einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit auf. Das zeigt sich vor allem in der Mortalität durch eine Verringerung der Gesamtmortalität um 30 %. In der Morbidität zeigen sich eine Reduktion des Hospitalisierungsrisikos sowie eine verringerte Abnahme der funktionalen Kapazität und des Gesundheitszustandes. Auch in der Lebensqualität konnte ein Vorteil von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie demonstriert werden.

In der Gesamtschau ist die Sicherheit von Tafamidis mit der von Placebo vergleichbar. Innerhalb der unerwünschten Ereignisse zeigt sich sogar ein Vorteil für Tafamidis, der wahrscheinlich durch das stärkere Fortschreiten der Grunderkrankung im Kontrollarm hervorgerufen ist. Insgesamt bietet Tafamidis eine hervorragende Wirksamkeit mit sehr guten ... (akustisch unverständlich). In seiner Bewertung hat der G-BA eine gewisse Unsicherheit bezüglich des Verzerrungspotenzials der ATTR-ACT-Studie .... (akustisch unverständlich).

Wir haben alle angefragten Punkte in unserer Stellungnahme adressiert, und wo hilfreich zusätzliche Analysen vorgelegt. Wir sind überzeugt, dass wir durch unsere Ausführungen alle Unsicherheiten klären konnten. Es wird unserer Ansicht nach deutlich – –

**Frau Teupen:** Herr Leverkus, Sie sind ganz schwer zu verstehen.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Noch einmal: Wir haben alle angefragten Punkte in unserer Stellungnahme adressiert, und wo hilfreich zusätzliche Analysen vorgelegt. Wir sind überzeugt, dass wir durch unsere Ausführungen alle Unsicherheiten klären konnten. Es wird unserer Ansicht nach deutlich, dass das Verzerrungspotenzial der ATTR-ACT-Studie auf Studien- und Endpunktebene als niedrig einzustufen ist.

Insgesamt erlaubt uns die ausgesprochen gute Evidenzbasis von Tafamidis, verlässliche Aussagen zu dem Zusatznutzen zu machen. In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte durch die Behandlung mit Tafamidis eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht in einer Verlängerung der Lebensdauer, der Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Linderung der Erkrankung. Dies wird bei einem sehr guten Sicherheitsprofil erreicht. Für die Zielpopulation von Tafamidis, unheilbar erkrankte Patienten, sieht Pfizer daher einen

beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie als belegt an. – Ich danke Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführungen. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sehen Sie innerhalb der ATTR-CM Patientengruppen möglicherweise die eine oder andere Gruppe, die von einer Tafamidis-Therapie besonders profitiert, zum Beispiel in Abhängigkeit vom TTR-Mutationsstatus des Patienten oder sonstigen Gegebenheiten?

Zweite Frage: Wir kennen Tafamidis seit 2011 aus der verwandten Indikation ATTR-PN, also aus der Polyneuropathie. Da ist es zugelassen und wird eingesetzt. Wie sind die Erfahrungen in der klinischen Praxis zur Wirksamkeit und Sicherheit in diesem Indikationsgebiet? Das wird man sicher auch ein Stück weit übertragen können. Das würde mich jetzt von den Klinikern interessieren. Vielleicht fangen wir mit Herrn Sauerbruch an, dann Herr Nowak und dann Herr Yilmaz. – Herr Professor Sauerbruch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Ihre gezielte Frage möchte ich gleich an die Kardiologen weitergeben; ich bin Allgemeininternist und Gastroenterologe. Die können am besten dazu Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Allgemeininternisten wissen alles. Dann machen wir es mit den Kardiologen. – Herr Nowak und dann Herr Yilmaz.

**Herr Prof. Nowak (DGK):** Ich denke, Herr Yilmaz ist der richtige Mann, um das zu beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Yilmaz. Dann haben wir es auf einen verengt.

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Jetzt ist der Ball bei mir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, und Sie können es auch nicht mehr wegdrücken, es ist keiner mehr da.

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Wir haben zu dem Aspekt, welche Patienten von dieser Tafamidis-Therapie ganz besonders profitieren würden, in unserer Stellungnahme schon wichtige Aspekte angesprochen. Wenn man sich die Zulassungsstudie, diese ATTR-ACT-Studie, anschaut, stellt man fest, dass zum einen klare Ein- und Ausschlusskriterien gewählt worden sind. Das heißt, es ist ganz klar zu sagen, welche Patienten bisher nicht untersucht worden sind und für welche Patienten es keine Daten gibt, dass sie davon profitieren würden. Das ist erst einmal ganz wichtig.

Punkt zwei ist: Wenn Sie uns jetzt fragen, welche Patienten davon profitieren und Sie wollen wissen, welcher individuelle Patient davon profitiert, dann stellt sich die Schwierigkeit, dass das individuelle Ansprechen der Tafamidis-Therapie leider schwer zu überprüfen ist. Das muss man ganz klar festhalten. Natürlich kann man festhalten, dass Patienten zum Beispiel im sogenannten NYHA-Stadium I und II, das heißt, Patienten, die, wenn Sie sie entsprechend belasten, nur eine geringe Kurzatmigkeit oder noch gar keine Kurzatmigkeit verspüren, gemäß dieser ATTR-ACT-Studie primär profitiert haben und dass Patienten im fortgeschrittenen Herzinsuffizienzstadium NYHA III nicht oder kaum profitiert haben; das lässt sich so festhalten. Insofern kann man mit einer gewissen Vorsicht eine gewisse Eingrenzung durchführen, aber ich betone nochmals: Das individuelle Ansprechen, ob ein einzelner Patient wirklich von dieser Therapie profitiert, ist extrem schwierig zu beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Yilmaz. Sie würden es also wenn, dann vom NYHA-Status oder von der NYHA-Klasse ableiten?

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Nicht nur von NYHA. Wir haben das, wie gesagt, formuliert: Wir würden die Ein- und Ausschlusskriterien der ATTR-ACT-Studie heranziehen und uns an diesen orientieren. Dazu zählt unter anderem das NYHA-Stadium. Dazu zählt aber auch, wie alt die Patienten sind, ob die Diagnose entsprechend sauber gesichert worden ist, das heißt, ob es ein Biopsieergebnis gibt, das die Diagnose gesichert hat. Dazu zählt auch, ob der Patient niereninsuffizient ist. Das heißt, Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion wurden in diese ATTR-ACT-Studie nicht eingeschlossen. Viele Patienten, die eine ATTR-Amyloidose des Herzens haben, haben leider auch schon eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz. Das heißt, auch diesen Patienten sollte man dieses Tafamidis bisher nicht anbieten, weil es keine Daten gibt, die einen Nutzen für diese Patienten zeigen. Die Ein- und Ausschlusskriterien der ATTR-ACT-Studie sind sicherlich für den Kliniker relevante Parameter, an denen man sich orientieren kann.

Was Ihre zweite Frage von vorhin angeht: Sie hatten das Tafamidis 20 mg für die Polyneuropathie angesprochen, was das Sicherheitsprofil angeht. Da sind die Kardiologen nicht diejenigen, die das Tafamidis 20 mg bisher eingesetzt haben, weil es nur für die Behandlung der Polyneuropathie zugelassen war; das waren primär die Neurologen. Wir wissen aber aus den publizierten Daten, dass die Sicherheit von Tafamidis überzeugend ist, und Sicherheitsbedenken, was die Therapie unter Einhaltung der Studienein- und -ausschlusskriterien angeht, haben wir eigentlich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen mit einer Rückfrage an Herrn Yilmaz, dann Frau Teupen und Herrn Dr. Heinze vom pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Lenzen, bitte.

**Herr Dr. Lenzen:** Vielen Dank an Herrn Yilmaz für die Ausführungen. – Ich habe eine Rückfrage dazu. Sie haben eben kurz angerissen, Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf den Unterschied zwischen der Studienpopulation und der Zulassung hingewiesen, und zwar auf die Indikationsstellung. In der Studie hatten alle Patienten einen Erkrankungsnachweis bei Biopsie. Für die Zulassung reichen die Knochenszintigrafie und Laborparameter. Sie haben sich dazu kritisch geäußert und methodische Mängel, auch der Szintigrafie beschrieben. Können Sie das bitte noch einmal näher ausführen?

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Das Thema ist natürlich ein Thema, das letztendlich unter den Kardiologen und auch zwischen Kardiologen und Nuklearmedizinern derzeit heiß diskutiert wird. Wenn man sich die ATTR-ACT-Studie genau anschaut, war es so, dass eine biopsische Sicherung dieser Amyloidose ein Einschlusskriterium war; das heißt, Sie haben keinen Patienten, der ohne Biopsienachweis behandelt worden ist. Wenn man sich vor Augen führt, dass man hier eine sehr teure Therapie hat, dann möchte man auch eine ganz sichere Diagnose haben, bevor man einen Patienten therapiert. Nun gibt es diverse nuklearmedizinisch geführte Arbeiten, und es gibt eine große multizentrische Studie, die von Herrn Gilmore und Kollegen aus London publiziert worden ist, in der man gezeigt hat, dass man bei einer sogenannten Knochenszintigrafie eine sehr deutliche Tracer-Anreicherung im Herzen feststellt und diese Tracer-Anreicherung mit einem sehr hohen positiv prädiktiven Wert, mit einer kardialen Amyloidose korreliert. Diese Arbeit war letztendlich ausschlaggebend, dass einige Positionspapiere und Empfehlungsleitlinien gesagt haben: Eine Knochenszintigrafie per se sollte ausreichend sein, um die Diagnose zu sichern und man könnte auf die Biopsie verzichten.

Ich zähle zu denjenigen, die diese multizentrische Studie sehr kritisch sehen, weil ich a) weiß, dass es eine retrospektive Analyse war und b), weil von vornherein über 200 Patienten aus nicht genau erklärten Gründen ausgeschlossen wurden. Insofern sind die Ergebnisse dieser Arbeit mit einer gewissen Vorsicht zu genießen. Deshalb sage ich, dass diese Arbeit allein nicht ausreichend ist, um die Knochenszintigrafie als nicht diagnostisches Verfahren für die Diagnosesicherung zu etablieren, und ich

betone nochmals, dass die ATTR-ACT-Studie nicht gezeigt hat, dass man mit der Knochenszintigrafie die Diagnose stellt, dann therapiert und sozusagen eine Szintigrafie-gesteuerte Therapie durchführt; das ist nicht gezeigt worden. Das haben wir in unserer Stellungnahme angemerkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen, noch eine Nachfrage dazu?

**Herr Dr. Lenzen:** Vielen Dank, Herr Yilmaz. – Wie wird das in der Praxis gemacht? Wie viele Patienten bekommen eine Biopsie, bevor eine Tafamidis-Therapie eingeleitet wird? Oder können Sie vielleicht das Verhältnis der Patienten abschätzen, die per Szintigrafie diagnostiziert werden, und dem Anteil, der eine Biopsie bekommt?

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Das hängt ein wenig vom jeweiligen Zentrum und den Möglichkeiten der jeweiligen Zentren ab. Es ist sicherlich – damit man das in das richtige Licht stellt – ein Nutzen, dass man diese Knochenszintigrafie hat und damit zum Beispiel die Möglichkeit, was im klinischen Alltag der Fall ist, zufällig im Rahmen einer anderweitigen Indikation festzustellen, dass im Bereich des Herzens eine Tracer-Anreicherung vorhanden ist, um die Verdachtsdiagnose auf eine Amyloidose zu äußern. In großen Zentren wie in Berlin, in Münster oder auch in Würzburg, wo viele Amyloidose-Patienten behandelt werden, zählt die biopsische Sicherung weiterhin zum Goldstandard, und vor der Einleitung einer Tafamidis-Therapie wird eigentlich dieser Weg gegangen. Der Punkt ist letztendlich auch der – das habe ich vorhin versucht, ein wenig zu verdeutlichen : Wenn wir eine derart teure Therapie durchführen, dann ist es eben nicht ganz nachvollziehbar, weshalb man sich vor der entsprechenden Biopsie scheut und die Diagnose nicht biopsisch sichert. In den meisten universitären Standorten zählt die Biopsie zum Diagnosegoldstandard. Ich weiß aber von Kollegen, zum Beispiel aus Heidelberg, wo man sich im Einzelfall durchaus mit der Szintigrafie begnügt und bei einer eindeutigen Szintigrafie eine Tafamidis-Therapie einleitet. Prozentuale Zahlenangaben zu geben, ist jetzt nicht möglich. Wie gesagt, das variiert sicherlich von Zentrum zu Zentrum. Bei uns in Münster ist es so, dass über 95 % der Patienten eine biopsische Sicherung haben und erst danach für eine Tafamidis-Therapie infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Yilmaz. – Ich sehe, Herr Lenzen nickt, also ist die Frage beantwortet? – Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Herrn Dr. Heinze. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Das wäre fast eine Frage für den Unterausschuss Methodenbewertung zur Diagnostik. Aber das war nicht unsere Frage. – Ich gehe noch einmal zu Herrn Leverkus zurück. Sie haben kurz beschrieben, dass Sie Daten nachgereicht haben. Wir würden gern etwas zum Verzerrungspotenzial fragen, das in dem Bericht angegeben wurde. Können Sie zum Überleben, zu den sechs Minuten Gehstrecke und dem Instrument zur Lebensqualität noch einmal etwas sagen? Können Sie sagen, was eigentlich die Aussagen zu Ereigniszeitanalysen, Rücklaufquoten sind, damit wir noch einmal klar haben können, wie weit man das Verzerrungspotenzial ansehen kann?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das für den pU? – Frau Genet, bitte.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Die Frage war zu dem Verzerrungspotenzial, was die Rücklaufquoten angeht: Wir haben die Rücklaufquoten nachgereicht, die Sie speziell für die Patienten, die noch am Leben waren, und nicht die, die sich noch in der Studie befanden, gewünscht haben. Für die sechs Minuten Gehstrecke (6-MWT), den EQ5D und den KCCQ. Die Rücklaufquoten sind trotzdem sehr robust und über 70 %. Außer bei dem 6-Minuten-Gehtest in der Placebogruppe ab dem Monat 18 für die zwei letzten Visiten, sozusagen Monat 24 und Monat 30, hier fallen die Rücklaufquoten kurz unter 70 %, nämlich 68 und 65 %. Um sicherzustellen, dass das keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat

und diese Rücklaufquoten keine Verzerrungsgründe sind, haben wir eine zusätzliche Analyse durchgeführt. Wir haben dann wieder die mittlere Veränderung des 6-Minuten-Gehtests gezeigt, aber bis zu Monat 18, das heißt, solange die Rücklaufquoten in beiden Armen über 70 % waren.

Unsere Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen eigentlich ganz gut die Ergebnisse der Analyse, die wir im Dossier dargestellt haben. Das heißt, die Rücklaufquoten haben überhaupt keinen Einfluss auf das Ergebnis. Das war für den KCCQ für den 6-Minuten-Gehtest und EQ5D. Ich denke, bei KCCQ, bei der Lebensqualität gab es auch die Frage der Zensierungsgründe. Die Zensierungsgründe haben wir in der Stellungnahme ausführlich erklärt. Die Patienten sind in der Studie zensiert worden, wenn sie bei der letzten verfügbaren Messung bisher kein Ereignis hatten, das heißt keine Verschlechterung und auch keine Verbesserung.

Bei Tafamidis sind die meisten Patienten zu Monat 30 zensiert worden, das heißt Patienten, die über die Studienzeit keine Ereignisse hatten. In der Tafamidis-Gruppe gab es natürlich viel mehr Patienten, die kein Ereignis hatten. Ich spreche von der Verschlechterung, weil das Ergebnis signifikant war. Es gab in der Tafamidis-Gruppe viel mehr Patienten, die keine Verschlechterung hatten, als die in der Placebogruppe. Das heißt, zu Monat 30 sind mehr Patienten in der Tafamidis-Gruppe zensiert worden. Zu den anderen Zeitpunkten war die Anzahl der Zensierungen eigentlich in den beiden Armen gut vergleichbar. Wir haben zusätzlich noch eine Sensitivitätsanalyse zur Sicherheit mit einer Competing-Risk-Analyse eingereicht, wobei wir gesagt haben, wenn das ein Hauptrisiko ist, dann die Verschlechterung, und wenn die Patienten keine Verschlechterung haben und zensiert werden, dann bekommen sie eine Competing Risk. Die Ergebnisse sind hier erneut sehr robust und bestätigen die Ergebnisse der maßgeblichen Analyse, die wir im Dossier dargestellt haben. – Ich hoffe, ich habe Ihre Frage beantwortet.

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Genet. – Frau Teupens Frage ist beantwortet. Herr Fischer aus der Fachberatung Medizin hat eine Nachfrage an Sie. – Herr Fischer, bitte, danach Frau Bickel, Herr Eyding und Herr Dr. Heinze vom pU hatte sich eben auch noch gemeldet. – Herr Dr. Heinze, Entschuldigung.

**Herr Fischer:** Eine kurze Rückfrage zu den Competing-Risk-Analysen: Habe ich das richtig verstanden, dass im Endeffekt alle Personen, die zensiert wurden, als Competing Risk in die Analyse eingegangen sind, oder können Sie noch einmal kurz sagen, welche Personen als Competing Risks eingegangen sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Genet, bitte.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Wir haben eigentlich zwei unterschiedliche Competing-Risk-Analysen für KCCQ, zur Lebensqualität gemacht. Das Hauptrisiko war die Verschlechterung, und wenn die Patienten bisher keine Verschlechterung hatten, aber zensiert wurden, dann haben wir für den Patienten ein Competing-Risk gezählt. Wir hatten zwei Ansätze. Einmal sind alle Zensierungsgründe als Competing Risks berücksichtigt worden und zum anderen haben wir die Zensierung am Ende der Studie nicht als Competing Risk gezählt, weil das nicht Ratio der Zensierung war. Ich hoffe, ich habe ihre Frage zur Operationalisierung der Competing-Risk-Analyse beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fischer nickt. Okay. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Heinze, der sich vor geraumer gemeldet Zeit hatte, dann Frau Bickel und Herrn Eyding. – Herr Dr. Heinze, bitte.

**Herr Dr. Heinze (Pfizer):** Ich wollte doch noch einmal kurz zum Eingangsstatement von Herrn Prof. Yilmaz ergänzen. Auch die NYHA III-Patienten profitieren von Tafamidis. Die ATTR-ACT-Studie zeigt, dass auch die NYHA III-Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber der Placebogruppe haben. Gleichwohl ist es aus medizinischer Sicht sinnvoll, die Krankheit möglichst früh zu diagnostizieren, um den weiteren Verlauf möglichst früh zu verzögern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Frau Bickel und dann Herr Eyding. – Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Todesfälle. Da scheint es zumindest eine Diskrepanz, die auch die Fachberatung Medizin anspricht, zwischen 46 und 49 Todesfällen zu geben. Vielleicht können Sie erläutern, warum Sie 46, glaube ich, berechnet haben, aber eigentlich 49 in der Studie aufgetreten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Genet, bitte.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Das möchte ich gerne erklären. – Es war eine Mortalitätsanalyse, aber im Dossier haben wir zwei Analysen gezeigt. Das war eine präspezifizierte Analyse, die schon im CFR gemacht wurde. Hier gab es dann zwei unterschiedliche Operationalisierungen. Die erste Operationalisierung war, die Patienten, die eine Herztransplantation erhalten hatten, wurden als Todesfälle gezählt. Hier haben wir dann in der Mortalitätsanalyse 54 Fälle, das heißt, die Patienten, die in der Studienzeit entweder verstorben sind oder eine Transplantation hatten. Hier haben wir mehr als die 49 Fälle erfasst, die eigentlich gestorben sind. Aber in der Mortalitätsanalyse sind die Ereignisse definiert, je nach Operationalisierung als Todesfälle oder Transplantation.

Wir haben zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse, die auch präspezifiziert war, durchgeführt. Das heißt, dieses Mal wurden die Todesfälle als Todesfälle gezählt, aber die Patienten, die eine Transplantation erhalten haben, sind zensiert worden. Es gab drei Patienten, die eine Transplantation erhalten haben und danach verstorben sind. Diese drei Patienten sind der Unterschied zwischen den 49 und den 46 Ereignissen. Das heißt, die 46 Patienten, die vor der Zensierung verstorben sind, sind in der Mortalitätsanalyse gerechnet worden. Aber dazu gab es noch drei Fälle, die vor dem Todesfall zensiert worden sind. Diese Patienten sind nicht in der Time-to-Event-Analyse zur Mortalität als Ereignis berücksichtigt worden. Zusätzlich haben wir in der Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse zur Mortalität eingereicht und in dieser Analyse haben wir dann wirklich nur die Todesfälle berücksichtigt. Das heißt, die Transplantationen sind in diesem Ansatz ignoriert worden. Dann finden wir wieder unsere 49 Todesfälle innerhalb der Studienzeit. – Ich hoffe, das macht Sinn.

Wenn ich zusätzlich noch etwas zum NYHA-Stadium ergänzen kann: Wir haben in der Studie auch Subgruppenanalysen durchgeführt. Die NYHA-Klasse war eine Subgruppe, und hier gab es kein Signal für eine Effektmodifikation. Das bedeutet, dass Effekte für die gesamte Population in einer Subpopulation bestehen, je nach NYHA-Klassen, und alle Patienten profitieren eigentlich gleich von der Therapie mit Tafamidis. – Jetzt bin ich durch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja. Ich würde danach noch etwas anderes fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich mehrere Kommentare zu dem, was Herr Heinze eben gesagt hat. Das sind zum einen Herr Yilmaz und Herr Lenzen, dann kommt Herr Eyding

dran und dann hat Herr Fischer noch eine Nachfrage zu den Transplantationen und Wertungen bei der Mortalität. Also zunächst die beiden Anmerkungen Herr Yilmaz und Herr Lenzen zu – ich vermute – NYHA-Klasse III zu dieser Bemerkung und dann Herr Eyding mit einer Frage, Herr Fischer, Frau Bickel. – Bitte, Herr Yilmaz.

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Noch einmal ganz kurz zu der Anmerkung von Herrn Heinze: Wir kommen jetzt in einen Bereich, in dem es um differenzierte statistische Betrachtungen geht. Da muss man, glaube ich, etwas vorsichtiger sein. Was die Mortalität angeht, gilt anzumerken, dass der Mortalitätsbenefit in puncto Zusatznutzen dieser Studie als einzelner Parameter gering war. Wenn man sich die Konfidenzintervalle genau anschaut, dann sieht man, dass das Konfidenzintervall relativ groß ist und wir im Bereich der oberen Grenze bei fast 1,0 landen. Deshalb würde ich darum bitten, dass man in puncto Mortalität hier etwas vorsichtig agieren sollte. Zudem muss man anmerken, dass letztendlich die kardiovaskuläre Hospitalisierung bei den NYHA-III-Patienten deutlich höher ausgefallen ist als bei entsprechenden anderen NYHA-Patienten und auch im Vergleich zur Placebogruppe, wenn ich das richtig verstanden habe. Das heißt, ich würde nicht akzeptieren, zu sagen, dass Patienten in der NYHA-Klasse III in beträchtlichem Ausmaß profitiert haben und dementsprechend auch – genauso wie die anderen Patienten – im NYHA-Stadium I und II behandelt werden sollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Yilmaz. – Jetzt ergänzend Herr Lenzen, der dazu auch etwas sagen wollte. Dann hat sich Herr Leverkus dazu gemeldet, und dann gehen wir wieder in die Reihenfolge Herr Eyding, Herr Fischer, Frau Bickel. – Bitte schön, Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Meine Frage geht auch zur NYHA-Klasse III. Die EMA hat in ihrem Bewertungsbericht eine komplette Überschrift, einen kompletten kleinen Absatz zu diesen Patienten geschrieben, und der ist übertitelt mit „Patients with NYHA-Class III unlikely to benefit“. Dort wird auch diese höhere Hospitalisierungsrate in der NYHA-Klasse III diskutiert, die Herr Prof. Yilmaz eben angesprochen hat, aber auch die kardiovaskuläre Related Mortality, die sogar numerisch höher ausfällt. In der NYHA-Klasse III sind 51,3 %, die Tafamidis bekommen haben, versus 49, die die Placebogruppe bekommen hat. Von daher kann ich nicht richtig verstehen, wo da der Mortalitätsvorteil für die NYHA-Klasse III sein soll. Vielleicht können Sie noch einmal erläutern, wieso Sie zu einem ganz anderen Ergebnis kommen als die Zulassungsbehörde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lenzen. – Jetzt habe ich Herrn Leverkus vom pU, vielleicht ergänzend dann noch Herr Dr. Heinze. Aber zunächst Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wir befinden uns hier im Nutzenbewertungsverfahren, und beim Nutzenbewertungsverfahren gibt es gewisse Regelungen, die im Methodenpapier festgelegt worden sind. Eine Regel davon ist, wie wir Subgruppen differenzieren. Subgruppen differenzieren wir so, dass wir einen Interaktionstest durchführen. Wir sehen hier keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen, also ist dieser Interaktionstest statistisch nicht signifikant. Dann wird das eben als Zufall gewertet. Das ist die Ausgangslage, über die wir im Prinzip hier reden. Als Statistiker müssen wir Gott sei Dank keine Patienten behandeln. Das macht Herr Yilmaz, und der macht das auch nach anderen Kriterien, die er anlegt. Von daher denke ich, haben wir hier keinen Widerspruch, sondern wir sehen, dass wir für dieses Nutzenbewertungsverfahren im Prinzip keine Subgruppeneffekte feststellen konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Leverkus. – Ich habe jetzt Herrn Eyding, Herrn Fischer und Frau Bickel. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Das passt gerade ganz gut in dieses Thema. Ich habe vor allem an die Experten die Frage, ob man sich einen Reim darauf machen kann, dass wir deutlich mehr, nämlich 8 : 4 mechanische Interventionen oder Transplantationen durch Tafamidis haben. Sind das vielleicht genau die Patienten in der NYHA III-Gruppe, die diesen Mortalitätsvorteil aufhebt? Das war noch eine Frage, die mir gekommen ist, und wenig (akustisch unverständlich) mit dem insgesamt höheren Benefit zur Mortalität. Vielleicht können die Experten dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eyding. – Wer möchte? Herr Yilmaz, Herr Nowak, Herr Sauerbruch? Wer möchte? – Winkt einer? – Herr Yilmaz.

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Zu Herrn Eyding: Es ist für uns jetzt nicht möglich, abzuschätzen, ob die vier oder die acht Fälle, die der Transplantation oder mechanischen Unterstützung zugeführt wurden, das Ergebnis dieser Studien in irgendeiner Form wesentlich verändern würden, wenn man die anders einstuft würde. – Das vorweg.

Ich möchte nur noch einmal betonen, dass das Thema Mortalität bei dieser Studie ein statistisch diffiziles Thema ist. Punkt eins, das möchte ich ganz klarstellen: Wenn man sich das in Modul IV von Pfizer, des pU, genauer anschaut, stellt Pfizer selber fest, dass der Zusatznutzen in puncto Mortalität gering ist, wenn man das Gesamtkollektiv betrachtet. Das heißt, die Beurteilung, dass wir zwar insgesamt für Tafamidis einen beträchtlichen Zusatznutzen haben, gilt nicht, wenn man den Parameter Mortalität als einzelnen Parameter anschaut. Was Herr Leverkus uns soeben verdeutlicht hat, ist diese statistische Vorgehensweise. Das heißt, Sie können unterschiedliche Vorgehensweisen wählen, um eine Art Subgruppendifferenzierung zu betrachten. Herr Leverkus hat seine Vorgehensweise diesbezüglich erläutert, und wenn man sich das im Modul IV anschaut, kann ich Herrn Leverkus durchaus zustimmen, dass bei einer solchen Betrachtung, wenn man das Gesamtkollektiv betrachtet, und dann schaut, ob es in puncto primäre Endpunkte Unterschiede gab, NYHA I und II versus NYHA III, dass dabei möglicherweise nichts herauskommt. Aber das, was vorhin schon von den Kollegen erläutert worden ist, wenn man weitere Analysen durchführt und sich anschaut, wie das in puncto kardiovaskulärer Mortalität war, wie es in puncto Rehospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz aussah, dann muss man klar festhalten, dass letztendlich bei NYHA-III-Patienten der Benefit nicht nur gering oder nicht vorhanden war, sondern dass sogar nachteilige Effekte beobachtet wurden. Da kommt dann die Interpretation ins Spiel: Weshalb war das der Fall? Kann man das irgendwie plausibel erläutern? Aus der klinischen Perspektive muss man ganz klar sagen: Wenn wir die Gesamtergebnisse dieser Studie anschauen, tun wir uns schwer, zu sagen, dass NYHA-III-Patienten in puncto aller Endpunkte relevant von Tafamidis 80 mg profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Yilmaz. – Herr Nowak oder Herr Sauerbruch ergänzend?

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Ich darf vielleicht als Allgemeinmediziner vorbei an diesen Spezifikationen eines sagen: Wir haben hier eine Substanz, die erstmals kausal eine transthyretinkardiale Amyloidose mit eigentlich geringen oder keinen Nebenwirkungen behandeln kann. Wenn ich Patient wäre, würde ich vielleicht zu Herrn Yilmaz oder zu Herrn Nowak gehen und sagen: Ihr habt diese Erkrankung bei mir diagnostiziert, und jetzt möchte ich mit dieser Substanz behandelt werden. Wir haben einen kausalen Ansatz. Es gibt doch Evidenz, dass man das unterbrechen kann und zumindest aus einer guten kontrollierten Studie weiß ich, dass das Überleben verbessert wird. Wenn ich Pech habe, werde ich NYHA III oder NYHA IV, und da könnte es sein, dass das eben nicht zieht, also NYHA IV, das wissen wir, aber bei NYHA III und vor allem I und II würde ich sagen: Ich möchte früh behandelt werden, und im weiteren Verlauf sollte man die angeschnittenen Punkte wie optimale Dosierung, Dauer

der Therapie und Definition von Surrogatparametern festlegen, um festzustellen, an welchem Surrogatparameter man die Effizienz der Therapie am besten festmachen kann. Das haben wir auch in der Stellungnahme so dargelegt. Deshalb trägt die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin das mit, dass hier doch ein beträchtlicher Zusatznutzen für diese Substanz besteht.

Wie weit ich in meiner Herzinsuffizienz jetzt bin, ist natürlich die große Frage, aber selbst, wenn ich noch so einigermaßen vom Stuhl herunterkomme, würde ich als Patient wahrscheinlich sagen: Wenn ich das alles anschau, auch als Vertreter der DGM, möchte ich ernsthaft erwogen haben, dass man diese Therapie bei mir einsetzt. – So weit zu meiner Stellungnahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Sauerbruch. – Dann ergänzend Herr Prof. Nowak.

**Herr Prof. Nowak (DGK):** Ich kann das, was die Kollegen gesagt haben, komplett mittragen. Der Punkt aus der Pathophysiologie und aus der Klinik ist einfach, dass möglicherweise, wenn das Stadium zu fortgeschritten ist, nicht mehr so viel Nutzen zu erwarten ist. Wenn ich eine gewisse Menge Amyloidablagerungen im Myokard habe, kann ich den Prozess nur noch bedingt stoppen. Es ist etwas anderes, wenn ich ein Frühstadium habe und es kommt erst gar nicht dazu, dass sich mehr Amyloid ablagert, dann habe ich natürlich ein besseres Abschneiden. Das heißt, von der Klinik und von der Pathophysiologie her finde ich durchaus plausibel, dass die fortgeschritteneren Stadien nicht so profitieren wie die frühen Stadien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Nowak. – Herr Eyding noch mal: Ist das okay?

**Herr Eyding:** Ja, das ist okay. Vielleicht noch eine Nachfrage: Die Subgruppenanalysen zur Sensitivitätsanalyse für Mortalität haben wir nicht bekommen. Wir haben nur die starke Gesamtpopulation bekommen. Sehe ich das richtig? Das ist eine Frage an den pU, weil das doch eine relevante Frage zu sein scheint.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, pU.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Genau, Sie haben das richtig gesehen. Wir haben für die Sensitivitätsanalyse zur Mortalität nur die Hauptanalyse dargestellt, aber keine Subgruppenanalyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Fischer, Frau Bickel, Frau Müller. – Herr Fischer, Sie hatten eben noch zur Transplantation eine Frage.

**Herr Fischer:** Wir haben noch zwei Fragen zur Herztransplantation bzw. zur kombinierten Herz-Leber-Transplantation sowie der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung im Rahmen der Studie und zu deren Wertung. Zum einen an die Fachgesellschaften die Frage: Wann werden solche Prozeduren bei den Patienten durchgeführt? Im späten Stadium, wenn es dem Patienten bereits vergleichsweise schlecht geht, quasi als letztmögliche Option? Oder eher in einem frühen Stadium der Erkrankung, wenn es den Personen noch relativ gut geht, da die Interventionen mit einer sehr hohen Belastung für die Patienten einhergehen? Zum anderen habe ich eine Frage an den Hersteller, wenn ich die noch schnell hinterherschoben darf: In den als primär beschriebenen Analysen zur Gesamtmortalität wurden die Personen mit diesen Transplantationen und Implantationen als Todesfälle gewertet, obwohl die Personen noch am Leben waren und weiter beobachtet wurden. Können Sie noch einmal die Rationale für dieses Vorgehen ausführen?

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Darf ich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen Sie an, Herr Prof. Sauerbruch. Frau Genet erklärt dann, wieso die Lebenden als Tote gezählt werden, aber noch weiterleben. – Herr Sauerbruch, Sie fangen jetzt an.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Es ging nur um die Frage der Indikation zur Lebertransplantation. Die Indikation zur Lebertransplantation bei der Erkrankung ist die schwere Polyneuropathie. Bevor man diese kausale Therapie hatte – jetzt würde man natürlich sagen, man fängt früh mit der Substanz an – , hat man bei Leberversagen oder einer schweren Polyneuropathie die Lebertransplantation eingesetzt. Wenn man diese Substanz früh einsetzt, würde das dazu führen, dass die Lebertransplantation wahrscheinlich deutlich in den Hintergrund gerät. Bei der Herzinsuffizienz III und IV können Sie die Lebertransplantation nicht einsetzen, weil Sie das kardial nicht vertragen. – So weit zu dieser Frage. Ich weiß nicht, ob das damit beantwortet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Ich glaube, ja. Es sei denn, die beiden anderen wollen es ergänzen. Aber ich sehe keine Wortmeldung. Herr Fischer nickt auch. – Jetzt Frau Genet, wieso werden die zweimal gezählt?

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Sie haben recht, das war die Hauptanalyse in der ATTR-ACT-Studie für die Mortalität. Das heißt die Patienten sind nach einer Transplantation als tot gewertet worden. Ich kann Ihnen hier eine Erklärung geben. Die Rationale war: Wenn das Herz getauscht ist, haben sozusagen die Organe versagt, und die Patienten wurden danach nicht mehr behandelt und hatten ein neues Organ ohne diese Ablagerungen erhalten. Der Grund für diese Operationalisierung war das Herzversagen. Das Herz ist getauscht worden. Von daher ist das sozusagen ein Neustart. Aber das war nur eine Operationalisierung. Zusätzlich gab es weitere Analysen, dann im CSR präspezifiziert. Die Patienten wurden schon in der Zeit der Transplantation zensiert, und in der Stellungnahme haben wir die Mortalität komplett unabhängig von dieser Transplantation ausgewertet. Wichtig ist, denke ich, dass sich die Ergebnisse zur Mortalität überhaupt nicht ändern. Das Hazard Ratio bleibt extrem robust über diese Analysen, und die Ergebnisse bleiben weiterhin signifikant. Das heißt, dieser Mortalitätsvorteil ist eigentlich von diesen unterschiedlichen Operationalisierungen ziemlich unabhängig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Genet. – Herr Fischer, reicht das oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Fischer:** Ja, danke schön, dann aber nur zur Vollständigkeit: Wenn Sie zum Beispiel als Neustart beschreiben, wenn jemand eine Herztransplantation bekommt, dann wäre das eher ein Grund, die Personen weiter zu beobachten oder sie womöglich eher zu zensieren, als jetzt Todesfall zu werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Genet, ergänzend.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Ich kann eigentlich nicht viel ergänzen. Das war die Idee für diese Operationalisierung. Aber wichtig ist, dass das nicht die einzige Operationalisierung war. Ich verstehe, dass Sie das etwas kritisch anschauen, aber es gibt noch eine Auswahl von zwei anderen Analysen, und die Ergebnisse bleiben dann robust und signifikant. Ein Vorteil bleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Frau Müller.

**Frau Bickel:** Ich habe zu einem anderen Komplex eine Frage. Ich würde Frau Müller den Vortritt lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine kurze Frage an die Kliniker, die eben ausgeführt haben, wie sie den Benefit einschätzen – teilweise beträchtlich, teilweise nicht unbedingt beträchtlich – und darauf hingewiesen haben, dass es bei einem NYHA-Stadium III Zweifel gibt, ob die Ablagerungen nicht schon zu stark sind, um noch zu profitieren, was absolut plausibel ist. Jetzt ist meine Frage dazu: Das NYHA-Stadium ist eine klinische Klassifikation. Wie sehen Sie das? Sehen Sie da eine hohe Übereinstimmung zu den Ablagerungen, oder kann es auch einen Grenzbereich zwischen NYHA II und NYHA III zum Beispiel geben, bei dem man nicht so sicher sein kann, ob die vielleicht noch profitieren? Also eignet sich das Kriterium NYHA-Stadium zur Abgrenzung, ob aufgrund der bereits stattgefundenen Amyloidablagerungen kein Benefit mehr zu erwarten ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Müller. Wer möchte? – Herr Yilmaz, bitte.

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Das ist eine ganz berechtigte Frage von Frau Müller, die man letztendlich bei jedweder Studie in der Form stellen kann. Die klinische Differenzierung zwischen NYHA II und NYHA III ist immer etwas vage. NYHA II ist jemand, der zwei Etagen steigen kann, NYHA III jemand, der drei Etagen steigen kann, wird gern als Beispiel angeführt. Das ist natürlich sehr vage. Insofern gebe ich Frau Müller recht und möchte aus meiner Perspektive eigentlich auch nicht ausschließen, dass ein Patient, den ich als NYHA III einschätze, von Tafamidis möglicherweise profitiert. Das möchte ich gar nicht ausschließen. Im Einzelfall ist es vielleicht durchaus sinnvoll. Aber das ist eben letztendlich die Schwierigkeit, vor der wir klinisch stehen. In der vorliegenden ATTR-ACT-Studie ist nicht gezeigt worden, dass die Patienten in puncto NYHA-Stadium besser werden. Es ist gezeigt worden, dass die Verschlechterung sozusagen aufgehalten wird. Das ist wiederum etwas, was klinisch schwer zu beurteilen ist. Individuell, ob ein Patient nur aufgrund der Therapie nicht schlechter wird oder weil die Erkrankung in dem kontrollierten Zeitraum nicht rapide fortgeschritten ist, deshalb kann der Patient auch phasenweise in einem relativ stabilen Stadium bleiben. Diese Differenzierung ist extrem schwierig. Das ist genau das, was wir in unserer Stellungnahme angesprochen haben. Sowohl was die Indikation als auch die Überprüfung des Therapieansprechens angeht, sind wir in einem Bereich, in dem man das individuell gut abwägen und mit einer gewissen Unsicherheit entscheiden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Das hat mir geholfen, eine patientenindividuelle ... (akustisch unverständlich) die klar entlang dieser NYHA-Stadium-Grenze geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage. Vielleicht kann das der pharmazeutische Unternehmer beantworten. Es wurden im Dossier adjustierte jährliche Raten der Hospitalisierung und nicht adjustierte Raten aufgeführt. Da gibt es deutliche Unterschiede, die in den Raten berechnet wurden. Jetzt haben Sie eine erneute Berechnung der Raten vorgelegt, wo Sie wiederum das ganze Jahr auf die Beobachtungsdauer bezogen haben. Könnten Sie erläutern, was Sie genau gemacht haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Genet, bitte.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Vielen Dank. – Ja, gerne, ich kann Ihnen das noch einmal erklären. Wie gesagt, der Unterschied in der jährlichen Rate der nicht adjustierten und der adjustierten Raten hat damit zu tun – – Das liegt an der Berechnung der jährlichen Raten im Dossier, was wir dargestellt haben. Wir

hatten das auf Patientenebene gemacht. Das heißt, wir haben für jeden Patienten die Anzahl der Hospitalisierungen genommen und durch die Nachbeobachtungsjahre dividiert, aber für jeden Patienten. Das führt dazu, dass die Patienten – – Mehrere kurze Beobachtungszeiten können zum Beispiel überhöhte Raten enthalten. Das heißt, wenn wir zum Beispiel einen Patienten nehmen, der in den ersten zwei Monaten zweimal ins Krankenhaus gekommen ist und danach die Studie abgebrochen hat, hätte er sozusagen pro Jahr zum Beispiel zwölf Hospitalisierungen gehabt. Wenn wir dann einen Patienten nehmen, der in den ersten zwei Monaten auch zwei Hospitalisierungen gehabt hätte, aber danach über das ganze Jahr keine mehr, dann hätte dieser Patient nur zwei Hospitalisierungen pro Jahr gehabt.

Das bedeutet, dass in diesem Ansatz solche extremen Werte einen sehr großen Einfluss auf das Mittel haben, weil wir hier den Mittelwert und nicht den Median beobachtet haben. Das liegt wirklich an dieser Berechnung. Deshalb haben wir in der Stellungnahme eine andere, eine zusätzliche Analyse, eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Wir haben die Hospitalisierungsraten, die nicht adjustierten Raten dieses Mal auf Studienebene berücksichtigt. Das heißt, wir haben die gesamte Anzahl an Hospitalisierungen über alle Patienten summiert und dividiert durch die gesamte Nachbeobachtung in Jahren über alle Patienten hinweg. Hier finden wir danach Raten – die sehen Sie in der Stellungnahme –, die sind extrem ähnlich wie die adjustierten Raten, die wir dann über das adjustierte Poissonmodell erhalten haben. Das heißt, das liegt an dieser Berechnung auf Patientenebene und nicht auf Kollektivebene, und das führt dazu, dass extreme Werte die Mittelwerte sehr beeinflussen. – Ich hoffe, ich konnte Ihnen helfen und habe ein wenig Klarheit geschaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Genet. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Darf ich trotzdem eine weitere Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Frau Bickel:** In der Studie waren hereditäre Patienten und die vom Wildtyp eingeschlossen. Die vom Wildtyp waren mit 75 % der Patienten überrepräsentiert. Da die Frage: Gab es in irgendeiner Weise Unterschiede zwischen den hereditären und denen vom Wildtyp? Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Dann noch eine Frage an die Kliniker: Sehen sie in der Praxis Unterschiede zwischen den Patienten mit hereditärer Verlaufsform und vom Wildtyp?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Frau Genet antwortet wieder.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Ja, gerne. – Hier wieder, was Sie aus den Subgruppenanalysen sehen: Der Genotyp der Patienten war ein Stratifizierungsfaktor. Das heißt, wir haben für dieses Merkmal Subgruppen geführt. Es gab in allen Endpunkten, die wir im Dossier berücksichtigt haben, für keinen Patienten den Hinweis, dass die Patienten je nach Genotyp in der Therapie anders reagieren. Das bedeutet, die Wildtyp- die und die hereditären Patienten profitieren gleich von der Therapie mit Tafamidis. Das sind die Ergebnisse aus unserem Dossier. Jetzt wollen vielleicht die Kliniker noch etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung Herr Yilmaz, Herr Nowak, Herr Sauerbruch. – Wildtyp, hereditär.

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Bitte schön, Herr Nowak.

**Herr Prof. Nowak (DGK):** Sie sind am Amyloidose-Zentrum, Herr Yilmaz, beantworten Sie das am besten.

**Herr Prof. Yilmaz (DGK):** Folgendes zu den Differenzierungen Wildtyp versus hereditär: Zunächst einmal ist es so, dass wir in Deutschland in den kardiologischen Zentren vor allen Dingen fast nur den Wildtyp sehen. Das heißt, diejenigen, die hier involviert waren, haben ein Verhältnis von 95 zu 5 %; wenn man das einmal prozentual ausdrücken müsste, sodass die Hereditären im Bereich der Kardiologie eine deutlich kleinere Gruppe darstellen.

Punkt zwei ist: Ich kann die Ausführungen von Frau Genet durchaus nachvollziehen. Initial war es aber durchaus so, wenn man sich die Abbildung 3 aus der *New England Journal*-Publikation anschaut: Da ist eine Subgruppenanalyse dabei, und da ist die hereditäre Form von der Wildtypform in puncto Überlebensrate und kardiovaskulärer Hospitalisierung noch einmal abgegrenzt. Da hat man schon den Eindruck gehabt, dass die Wildtypen in der Tat besser ansprechen oder eher ansprechen als die hereditären Formen. Im Dossier ist das etwas anders wiedergegeben; deshalb, wie gesagt, möchte ich darauf jetzt nicht weiter eingehen. Da wir primär Patienten mit Wildtyp sehen und in meinen Augen die ATTR-ACT-Studie auch überzeugendere Ergebnisse zum Wildtyp gezeigt hat, ist das für mich in der Form in Ordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung Herr Nowak oder Herr Sauerbruch? – Nein. Dann habe ich Herrn Fischer von der FB Med.

**Herr Fischer:** Noch zwei Rückfragen zur Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS, wo Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Daten nachgereicht haben. Dort haben Sie für die Zeit bis zu dauerhaften Verschlechterungen neue Daten vorgelegt. Warum haben Sie das nicht auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung gemacht? – Das wäre die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Genet. Frau Genet verdient heute ihr Geld bitter. – Bitte schön, Frau Genet.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Zu dem KCCQ: Warum haben wir das nur für die Verschlechterungen gemacht? Das Ergebnis war, dass sie nicht signifikant waren. Die Zahlen bis zur Verbesserung waren nicht signifikant. Deshalb wollten wir zeigen, dass sich diese signifikanten Ergebnisse in der Analyse zur dauerhaften Verschlechterung weiter bestätigt haben, was wir dann gezeigt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Ich würde gleich mit der dauerhaften Verschlechterung weitermachen, wie diese operationalisiert war. Sie definieren das so, dass sich die Patienten bei drei aufeinanderfolgenden Visiten um mindestens fünf Punkte verschlechtert haben mussten. Warum waren genau diese drei Visiten die Rationale, warum nicht vier Visiten oder zwei? Wie gehen Personen in die Analyse ein, die erstmals eine Verschlechterung bei den letzten beiden Erhebungszeitpunkten erlitten haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Genet, bitte.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Wir haben eine Entscheidung getroffen. Wir haben diese Auswahl gemacht und drei aufeinanderfolgende genommen. Wir haben gesagt, das ist schon genug für eine dauerhafte Verschlechterung in der Studie. Wir haben dann nach Baseline fünf Visiten gehabt und danach drei, das sind schon mehr als 50 %. Wir waren der Meinung, dass es zeigt, dass die Verschlechterung dann

über fünf Messungen nach Baseline dauerhaft ist. Zu dem zweiten Punkt: Die Patienten, die zum Beispiel vor Einschluss der Studie nur zwei Visiten haben, sind in der Analyse als dauerhaft gezählt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Genet. – Herr Fischer, reicht das?

**Herr Fischer:** Darf ich noch eine letzte Frage stellen? Dann bin ich durch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie dürfen mehr fragen. Wie sie möchten. – Es ist dann im Prinzip willkürlich gegriffen, wobei die Ratio insgesamt fünf Visiten Nachbeobachtung ist, und dann drei jenseits der Hälfte. – Bitte schön, Herr Fischer.

**Herr Fischer:** Genau. Es gab auch noch eine zweite Operationalisierung, also eine zweite Sensitivitätsanalyse für die dauerhafte Verschlechterung, die definiert ist als: Nach einer Verschlechterung um mindestens fünf Punkte gab es keine Verbesserung mehr. Was stellt hier die Verbesserung dar? Bezieht sich die Verbesserung auf den Baselinewert des KCCQ-OSS oder auf den Messzeitpunkt, an dem erstmals eine Verschlechterung um mindestens fünf Punkte aufgetreten ist? Kurzum: Warum haben sie nicht einfach diejenigen Personen als Ereignis gezählt, die sich nach einer erstmaligen Verschlechterung um mindestens fünf Punkte nicht auch zu allen weiteren Messzeitpunkten um diesen Schwellenwert im Vergleich zu Baseline verschlechtert haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Fischer. – Jetzt ganz überraschend Frau Genet, bitte.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Was wir hier gemacht haben, ist Folgendes: Wir haben nach den Patienten geschaut, die erst eine Verschlechterung und danach keine Wiederverbesserung hatten, das heißt nicht von Baseline, sondern keine Wiederverbesserung von fünf Punkten im Vergleich zu Baseline. Die Referenz ist immer Baseline gewesen, wenn ich richtig verstanden habe, was sie gerne gesehen hätten, das wäre eine Verschlechterung von fünf Punkten ab dem letzten Wert der Verschlechterung. Das heißt, Verschlechterung von x Punkten und danach wieder eine Verbesserung von fünf Punkten, aber die Referenz wäre nicht Baseline, sondern die letzte Messung gewesen. Stimmt das?

**Herr Fischer:** Nein. Was wir gerne gesehen hätten, wäre zum Zeitpunkt, nachdem zum ersten Mal eine Verschlechterung um fünf Punkte aufgetreten ist. Dann sollte sich der Patient zu jedem weiteren Zeitpunkt auch im Vergleich zu Baseline mindestens um fünf Punkte verschlechtert haben. Wie viele Patienten waren das? Und das wird als Ereignis gezählt und geht dann ein, also wirklich eine dauerhafte Verschlechterung um fünf Punkte im Vergleich zu Baseline zu jedem weiteren Erhebungszeitpunkt.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Das ist genau das, was wir gemacht haben.

**Herr Fischer:** Da steht quasi die zweite Operationalisierung, was ich gerade beschrieben habe, schon da.

**Frau Dr. Genet (Pfizer):** Genau. Die Referenz war immer Baseline.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann beenden wir das an der Stelle. Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 65 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr

Leverkus, bitte schön. – Herr Leverkus, Sie müssen Ihr Mikro wieder anschalten und hochhalten. Ich weiß nicht, Sie haben eine Maske umhängen. Wenn das darunter hängt, ist das etwas strubbelig.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank an alle Anwesenden für die immer gute und sachliche Diskussion heute Mittag. Wir sind zuversichtlich, dass Sie aufgrund unserer Stellungnahme und der Diskussion heute die Datenbasis von Tafamidis als ... (akustisch unverständlich) betrachten. Die Ergebnisse der ATTR-ACT-Studie demonstrieren die Überlegenheit von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheitsprofil für einen unheilbar erkrankten Patienten. – Vielen Dank an alle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie, an alle, die hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Schönen Resttag noch für diejenigen, die sich jetzt ausklinken. Bis zum nächsten Mal. Wir sehen uns fast jede Woche.

Schluss der Anhörung: 13:23 Uhr