

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Tafamidis (D-611 + D-612)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2021  
von 12:21 Uhr bis 13:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Ecke  
Herr Dr. Heinze  
Herr Leverkus  
Frau Genet

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

Frau Dr. Veldkamp  
Herr Waage

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hoppe  
Herr Dr. Hack

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Yilmaz  
Herr Prof. Dr. Knebel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:21 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die jetzt neu sind, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in unserem Anhörungsosterdienstag. Entschuldigung an diejenigen, die jetzt zur Anhörung Tafamidis dazugekommen sind und die ein bisschen warten mussten. Wir haben schon 20 Minuten Verspätung.

Wir beschäftigen uns jetzt mit Tafamidis in zwei Anwendungsgebieten, ATTR-PN und ATTR-CM; Überschreitung 50-Millionen-Grenze, Orphan, damit in der regulären Bewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der zum einen Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Alnylam, BMS und Sobi, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, müssten Frau Dr. Ecke, Herr Dr. Heinze, Herr Leverkus und Frau Genet anwesend sein – jawohl –, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Yilmaz und Herr Professor Knebel – jawohl –, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch – ja –, für Alnylam Frau Dr. Veldkamp und Herr Waage – ja –, für BMS Frau Dr. Hoppe und Herr Dr. Hack – ja –; außerdem sollte wieder Herr Dr. Rasch für den vfa da sein – wunderbar. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, sowohl bezogen auf ATTR-PN wie auch auf ATTR-CM; dann würden wir in die muntere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Herr Leverkus. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut über Tafamidis sprechen zu dürfen. Tafamidis wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits positiv beschieden und wird nun nach Überschreiten der Umsatzgrenze für Arzneimittel für seltene Erkrankungen erneut bewertet.

Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich zunächst die Kollegen an meiner Seite vorstellen. Der virtuellen Situation geschuldet, erlauben Sie bitte, dass sich jeder aus dem Team selbst vorstellt. – Herr Dr. Heinze, machen Sie doch bitte den Anfang.

**Herr Dr. Heinze (Pfizer):** Mein Name ist Matthias Heinze. Ich bin der in medizinischer Hinsicht Hauptverantwortlicher für die ATTR-CM mit Schwerpunkt Kardiomyopathie. – Wenn Sie gestatten, würde ich das Wort an meine Kollegin, Frau Dr. Ecke, weitergeben.

**Frau Dr. Ecke (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Ines Ecke. Ich bin in der Medizinabteilung bei Pfizer tätig und verantwortlich für die Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie. – Ich übergebe an Frau Genet.

**Frau Genet (Pfizer):** Mein Name ist Astrid Genet. Ich arbeite bei Pfizer in der Nutzenbewertungsabteilung, und ich bin die Hauptverantwortliche für Tafamidis.

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, werde ich mir die einleitenden Worte mit Herrn Heinze teilen. Zunächst wird Herr Heinze eine kurze Einführung in die Erkrankung zu Tafamidis geben, und abschließend werde ich kurz auf die Verfahren in der Nutzenbewertung eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Das machen wir so.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Danke.

**Herr Dr. Heinze (Pfizer):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bitte lassen Sie mich zur Einführung noch einmal das Krankheitsbild der Transthyretin-Amyloidose beschreiben und den medizinischen Nutzen von Tafamidis zusammenfassen.

Die Transthyretin-Amyloidose ist eine Erkrankung, bei der das Protein Transthyretin in einem mehrschrittigen Prozess zerfällt und letztlich Amyloidfibrillen ausbildet. Die Amyloidfibrillen können sich potenziell in vielen Geweben des Körpers ablagern und nach und nach deren Funktion beeinträchtigen. Unser Medikament Tafamidis stabilisiert spezifisch das Transthyretin und wirkt dadurch seinem Zerfall und der Ausbildung der gewebsschädigenden Amyloidfibrillen entgegen. In der klinischen Praxis wird die Transthyretin-Amyloidose mit zwei Symptomschwerpunkten beobachtet. Ein Symptomschwerpunkt ist durch eine Schädigung peripherer Nerven, eine Polyneuropathie, der andere Symptomschwerpunkt durch eine Schädigung des Herzens, eine Kardiomyopathie, gekennzeichnet.

Ich möchte zunächst auf die Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie, abgekürzt ATTR-PN, eingehen. Die ATTR-PN ist eine schnell fortschreitende schwere Erkrankung. Die Patienten versterben im Durchschnitt zehn Jahre nach Auftreten der ersten Symptome. Dabei entwickeln sie zunächst an den Beinen Schmerzen und Missempfindungen wie Kribbeln und Ameisenlaufen. Sie verlieren das Temperatur- und Berührungsempfinden. Es kommt zu einer zunehmenden Schwäche der Muskulatur, die nach und nach auch Gehstörungen hervorruft.

Insgesamt stellt die ATTR-PN eine große Belastung für die Patienten dar. Die schwere Symptomlast durch sensorische und motorische Ausfälle schränkt die Patienten in der Bewältigung ihres Alltags stark ein. Alltägliche Routinen wie das Heben von Gegenständen, das Treppensteigen oder das Schließen eines Reißverschlusses werden zu Hürden, bei denen Hilfe benötigt wird. Gastrointestinale Beschwerden wie nicht kontrollierbare Durchfälle führen zur sozialen Isolation. Die Lebensqualität der Patienten verschlechtert sich besonders in den frühen Jahren der Erkrankung rapide. Im fortgeschrittenen Stadium sind die Patienten dann an einen Rollstuhl gebunden, werden bettlägerig und versterben an autonomen Störungen, Auszehrung, Nierenversagen oder sekundären Infektionen.

Tafamidis war die erste kausale medikamentöse Therapieoption für die ATTR-PN. Es wurde 2011 von der EMA zugelassen und wird seither in der Behandlung von Patienten mit einer ATTR-PN im Stadium 1 im klinischen Alltag eingesetzt. Aktuelle Langzeitdaten bestätigen seine Wirksamkeit in der Verzögerung der Krankheitsprogression und seine hervorragende Sicherheit. Zudem weisen sie darauf hin, dass eine Behandlung mit Tafamidis das Überleben von Patienten mit ATTR-PN verlängert.

Ich möchte nun zur Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, abgekürzt ATTR-CM, kommen. Bei der ATTR-CM lagern sich die Amyloidfibrillen zwischen den Herzmuskelzellen ein und schädigen die

Funktion des Herzens. Dadurch verdicken sich beidseits die Herzkammerwände und werden steif. Die Füllung der Herzkammern wird reduziert, und die Pumpleistung geht zunehmend verloren.

Die ATTR-CM teilt das Schicksal mit anderen seltenen Erkrankungen, die mit unspezifischen Symptomen beginnen. Viele Ärzte kennen das Krankheitsbild noch nicht; entsprechend vergehen oft Jahre vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Stellung der richtigen Diagnose. Wie sehen die Patienten mit ATTR-CM aus? Sie präsentieren sich zunächst mit den unspezifischen Symptomen einer fortschreitenden Herzschwäche. Das heißt, die Patienten leiden zunehmend an Kurzatmigkeit, Belastungsintoleranz, Erschöpfung, Flüssigkeitseinlagerung in den Beinen und der Lunge, Herzrhythmusstörungen und daraus resultierender drastisch verminderter Lebensqualität.

Die Prognose ist schlecht. Unbehandelt versterben die betroffenen Patienten innerhalb weniger Jahre nach der Diagnosestellung an Herzversagen. Damit ist die ATTR-CM mit Krebserkrankungen mit ähnlich schlechter Prognose vergleichbar. Häufig wird durch eine leitliniengerechte Standardtherapie der Herzschwäche mit Betablockern oder ACE-Hemmern die Situation nicht verbessert, sondern eher verschlechtert. Entwässernde Medikamente, Diuretika, sind eine Option zur symptomatischen Behandlung. Wenn die ATTR-CM Ursache der Herzschwäche ist, kann die Überlebenschance der Patienten jedoch nur mit einer spezifischen kausalen Therapie erhöht werden.

Unser Medikament Tafamidis hat einen spezifischen kausalen Wirkansatz für die ATTR-CM. Pfizer hat mit Tafamidis eine randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie mit patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt. In dieser Studie konnten hinsichtlich der Gesamtmortalität, der Hospitalisierungsrate, der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit deutliche Vorteile von Tafamidis im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Das ist ein medizinischer Durchbruch. Tafamidis 61 mg stellt momentan die einzige pharmakologische Therapieoption dar, die spezifisch für die ATTR-CM zugelassen ist. Es wird einmal täglich oral eingenommen und ist sehr gut verträglich.

Ich bin überzeugt, dass durch die Tatsache, dass mit Tafamidis 61 mg eine effektive und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung steht, die Aufmerksamkeit in medizinischen Fachkreisen weiter steigen wird und betroffene Patienten früher diagnostiziert werden. Nur eine frühe Diagnose und eine effektive Therapie werden die Prognose dieser Patienten deutlich verbessern können.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass mit Tafamidis 20 mg für die ATTR-PN und mit Tafamidis 61 mg für die ATTR-CM zwei sehr sichere und wirksame Medikamente zur Behandlung der Patienten zur Verfügung stehen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Heinze. – Herr Leverkus dann wieder.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Tafamidis ist seit ... (akustisch unverständlich) – Verstehen Sie mich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Leverkus, wir verstehen Sie; jetzt geht es wieder.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Okay. Dann versuche ich es noch einmal. – Tafamidis ist seit 2011 zugelassen. Damals stellte Tafamidis die erste spezifische Medikation der ATTR-PN dar. Dabei sprach der G-BA im Juni 2012 Tafamidis auf Basis der Zulassungsstudie gegenüber Placebo und der damaligen Standardtherapie einen Zusatznutzen zu. Heute ist Tafamidis durch ein umfangreiches klinisches Studienprogramm und jahrelange Erfahrungen in der klinischen Praxis das am besten untersuchte Arzneimittel für diese Patienten und gilt seit einigen Jahren als Standardmittel.

Seit der ersten Bewertung hat sich die Versorgungslandschaft durch die Zulassung neuer Arzneimittel verändert. Seit 2018 sind mit dem Wirkstoff Patisiran und Inotersen zwei weitere krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-PN zugelassen. Für die erneute Nutzenbewertung legte der G-BA Patisiran als zVT fest. Zur Beurteilung des Zusatznutzens lag keine direkt vergleichende Evidenz vor, weil die Zulassung von Patisiran deutlich nach der Zulassung von Tafamidis erfolgte. Wir haben die Durchführung eines indirekten Vergleichs geprüft; aber anhand der Zulassungsstudien war dies nicht möglich, da sich diese Studienpopulationen zu stark unterscheiden. Aus diesem Grund haben wir in unserem Dossier keinen Zusatznutzen beansprucht. Nichtsdestotrotz sehen wir Tafamidis weiterhin als eine wertvolle Bereicherung der Therapielandschaft an.

Im zweiten Anwendungsgebiet ATTR-CM haben wir mit Tafamidis die erste und einzige Kausaltherapie überhaupt, also einen Durchbruch für die Patienten. Bei der ATTR-ACT-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit langer Laufzeit, was für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens durchaus nicht immer Standard ist. Wie im G-BA-Beschluss von 2020 dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleich zum Placebo und der Standardtherapie einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit ... (akustisch unverständlich) in der Gesamtmortalität um 30 Prozent auf. Hier zeigt der Vorteil sich durch eine Reduktion des Hospitalisierungsrisikos sowie durch eine verringerte Abnahme der funktionalen Kapazität und des Gesundheitszustandes. Auch in der Lebensqualität konnte ein Vorteil von Tafamidis demonstriert werden. Und, auch sehr erfreulich: Die Raten der unerwünschten Ereignisse ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Leverkus, Entschuldigung, Sie sind nur ganz abgehackt zu verstehen. Könnten Sie vielleicht Ihre Kamera ausstellen? Dann geht es meistens besser.

**Herr Leverkus (Pfizer):** ... (akustisch unverständlich) – Alles klar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie müssten noch einmal etwa eine Minute zurückgehen und dann einfach versuchen, die Kamera auszustellen; dann geht es meistens besser. Sie kommen nur ganz abgehackt an. – Sie waren jetzt bei der Kardiomyopathie und hatten da die einzelnen relevanten Unterschiede dargestellt. Wenn Sie da vielleicht noch mal ansetzen.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Genau. – Wie in dem G-BA-Beschluss von 2020 dargestellt, weist Tafamidis im direkten Vergleich zum Placebo und der Standardtherapie einen deutlichen Vorteil in der Wirksamkeit auf. Sichtbar ist das vor allem in der Mortalität durch eine Verringerung der Gesamtmortalität um 30 Prozent. In der Morbidität zeigt sich durch eine Reduktion der Hospitalisierungsrate sowohl durch eine verringerte Abnahme der funktionellen Kapazität und des Gesundheitszustandes ein Vorteil. Auch in der Lebensqualität können Vorteile von Tafamidis demonstriert werden. Auch sehr erfreulich ist, dass die Rate der unerwünschten Ereignisse auf Placeboniveau liegt. Aufgrund dieser Ergebnisse sah der G-BA vor weniger als einem Jahr für die Zielpopulation von Tafamidis, die alle Patienten mit ATTR-CM umfasste, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie als belegt an.

Anhand der gleichen Daten weicht das IQWiG von dieser Einschätzung ab und spricht sich in seiner Bewertung für einen beträchtlichen Zusatznutzen für NYHA-I- und NYHA-II-Patienten und für keinen Zusatznutzen für die NYHA-III-Patienten aus. Grund für diese Entscheidung war die Analyse zur Effektmodifikation. Die Analysen der Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klasse liefern bis auf eine Ausnahme aber keine signifikanten Ergebnisse. Von daher denken wir: Die Daten zeigen in der Zusammenschau keine Effektmodifikation, und auf Basis dieser Daten sind wir überzeugt, dass alle Patienten von einer Therapie mit Tafamidis profitieren können.

Bei der Nutzenbewertung sind einige Fragen aufgetaucht, die wir in unserer Stellungnahme adressiert haben. Wo hilfreich, haben wir zusätzliche Analysen inklusive der Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Insgesamt erlaubt uns die ausgesprochen gute Evidenzbasis von Tafamidis, verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Für die Zielpopulation von Tafamidis, nämlich unheilbar erkrankte Patienten, sieht Pfizer daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber der Standardtherapie als belegt an.

Ich darf zusammenfassen. Mit Tafamidis haben wir in beiden Anwendungsgebieten für die Patienten direkt erfahrbare relevante Vorteile. Für Patienten mit ATTR-PN ist Tafamidis die am besten untersuchte Therapie. Jahrelange klinische Erfahrungen bestätigen seine Wirksamkeit bei der Verlangsamung in der Krankheitssymptome und der Verlängerung des Lebens der Patienten sowie eine sehr gute Verträglichkeit. Bei den Patienten mit ATTR-CM ist Tafamidis die einzig kausale Therapie überhaupt, und wir sehen, dass alle Patienten ganz besonders gut von der Therapie profitieren. – Ich danke Ihnen vielmals.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Leverkus. Das war jetzt gerade am Schluss wieder teilweise abgehakt, aber es war im Prinzip auch das, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme vorgetragen haben. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, ist das so belastbar.

Meine erste Frage knüpft an das an, was Herr Leverkus gerade am Ende gesagt hat. Wir sprechen wahrscheinlich schwerpunktmäßig über das Anwendungsgebiet ATTR-Kardiomyopathie. Hier hat Herr Leverkus die Frage angesprochen: Gibt es da eine Effektmodifikation hinsichtlich der unterschiedlichen Patientengruppen? Hier wird die NYHA-Klasse III vom IQWiG separiert betrachtet. Wir sehen das ja auch bei der EMA: Sie adressiert ebenfalls mögliche Unterschiede zwischen den Klassen I und II auf der einen und der Klasse III auf der anderen Seite.

Deshalb meine Frage an die Kliniker: Gibt es aus Ihrer Sicht bei den Patienten mit Kardiomyopathie Unterschiede? Gibt es hier Patientengruppen, die besonders von einer Tafamidis-Therapie profitieren? Gibt es also eine Effektmodifikation, oder ist das, was sich hier abbildet, eher ein Zufall oder was auch immer? Dann die zweite Frage: Wie sind die Erfahrungen in der klinischen Praxis zur Wirksamkeit und Sicherheit in dem Anwendungsgebiet ATTR-CM ein Jahr nach der Zulassung? Kann man da schon so etwas wie ein Zwischenfazit ziehen?

Ich würde einfach der Reihe nach durchgehen. Vielleicht zuerst Herr Professor Yilmaz, dann Herr Professor Knebel und anschließend Herr Professor Sauerbruch. – Herr Yilmaz.

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Sie sprechen natürlich einen ganz wichtigen, zentralen Punkt an. Vielleicht kann man vorneweg festhalten, dass wir natürlich als Kliniker uns im Sinne unserer Patienten freuen, dass wir das Tafamidis als Therapiemöglichkeit zur Verfügung haben, weil die Zahlen der Patienten mit einer ATTR-Kardiomyopathie entsprechend zunimmt.

Nach meiner eigenen Erfahrung – ich denke, Herr Knebel wird nachher auch seine Sicht aus Berlin wiedergeben – muss man ganz klar festhalten, dass wir auf der einen Seite Patienten haben, die bereits nach einem Jahr Therapie angeben, dass es ihnen deutlich besser geht, dass wir letztendlich anhand der Befunde, unter anderem der Herz-MRT-Befunde, mitunter auch sehen, dass der Befund in der Tat mindestens stabil geblieben ist, wenn nicht tendenziell sogar eine Amyloidabnahme im Herzmuskel stattgefunden hat. Insofern können wir ganz klar festhalten, dass einzelne Patienten von einer Therapie mit Tafamidis deutlich und nachvollziehbar profitieren. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Patienten, bei denen wir den Eindruck haben: Nein, diese Patienten profitieren subjektiv nicht, und auch objektiv können wir anhand unserer entsprechenden Möglichkeiten zumindest nach etwa einem Jahr keine wesentliche Verbesserung feststellen.

Die Differenzierung oder letztendlich die Identifizierung derjenigen Patienten, die von dieser Therapie profitieren, ist etwas schwierig. Sie haben den Punkt der NYHA-Klassifikation angesprochen. Wir haben das beim letzten Mal schon sehr ausführlich diskutiert. Deswegen möchte ich es an der Stelle gar nicht vertiefen. Aus der klinischen Sichtweise ist es natürlich im Einzelfall schwierig zu differenzieren: Ist das nun eine NYHA-II oder NYHA-III? Der Patient, der sich heute im NYHA-III-Stadium befindet, ist dann nächste Woche bereits im NYHA-II-Stadium. Da muss man ganz klar sagen: Allein anhand des NYHA-Kriteriums würde man die Indikationsstellung sicherlich nicht betreiben.

Wenn man sich die vorgelegten Daten anschaut – das haben wir in unserer Stellungnahme verdeutlicht –, so sind natürlich die Daten für die NYHA-III-Gruppe nicht so überzeugend wie für die NYHA-I- oder die NYHA-II-Gruppe. Dies wiederum ist eben auch für den Kliniker die schwierige Situation: Wir haben auch 90-jährige Patienten, die entsprechend im Rollstuhl zu uns kommen, wobei man gemäß Fachinformation diesen Patienten das Tafamidis durchaus ansetzen könnte. Wenn man sich aber die Zulassungsstudie, die ATTR-ACT-Studie, und die Einschlusskriterien genauer anschaut und dabei unter anderem feststellt, dass eine Gehstrecke von mindestens 100 m vorliegen sollte, damit man überhaupt hätte an der Studie teilnehmen können, dann ist das wiederum ein Kriterium, aufgrund dessen man sagen muss: Für den rollstuhlpflichtigen 90-jährigen Patient gibt es keine Evidenz, dass er von dieser teuren Therapie profitiert.

Insofern, vielleicht als Zwischenfazit aus Münster – Herr Knebel wird das sicherlich gleich ergänzen –: Ja, es gibt Patienten, die überzeugend von dieser Therapie profitieren; es gibt aber auch viele Patienten, die von dieser Therapie zumindest für uns nachvollziehbar noch nicht profitieren. Insofern muss man immer den Patienten in seinen gesamten Facetten betrachten und dann letztendlich aus der klinischen Perspektive heraus entscheiden, ob man diesen Patienten im Einzelfall wirklich therapieren und engmaschig weiter beobachten möchte, um dann entscheiden zu können, ob ein Benefit zu erkennen ist. Wir hoffen natürlich, dass der eine oder andere, der nach einem Jahr Therapie bisher keinen relevanten Benefit gezeigt hat, vielleicht im zweiten Jahr entsprechend profitiert. Zumindest würden das die Studienergebnisse der ATTR-ACT-Studie nahelegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Yilmaz. – Herr Professor Knebel.

**Herr Prof. Dr. Knebel (DGK):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken und an das Team dafür, dass ich hier für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie sprechen darf. Ich kann mich den Punkten von Herrn Yilmaz anschließen.

Ich spreche von meiner Seite aus noch zwei Aspekte an, die ich in diesem Zusammenhang noch ganz interessant finde. Die Therapieentscheidungen für diese hochpreisigen Medikamente sind ja derzeit so, dass sie, wenn es irgendwie geht, in sogenannten Amyloidosezentren oder spezialisierten Einrichtungen getroffen werden, wo eben Experten aus der Neurologie, aus der Kardiologie, aus den verschiedenen angrenzenden Fachbereichen tätig sind und den Patienten insgesamt betrachten.

Aus der DGK-Perspektive wäre noch ein wichtiger Punkt, dass wir diese neu etablierten oder schon seit einer Weile etablierten Zentren nutzen sollten, damit dort quasi im Konsens interdisziplinär über einen konkreten Patienten ein Therapieplan erstellt wird – analog, wie es auch in der Tumorthherapie mit einem Tumorboard erfolgt –, weil wir denken, dass es zum Beispiel sehr schwierig ist – das ist ja immer wieder thematisiert worden –, die Frage nach dem NYHA-Stadium bei einem Patienten, der eine Multiorganbeteiligung hat, zu beantworten, so bei jemandem, der eine Gehbehinderung durch eine Polyneuropathie hat und deshalb vielleicht gar nicht so weit laufen kann, dass er überhaupt zu dem Punkt kommt, wo man objektiv die Luftnot testen kann. Meines Erachtens wäre es für alle Kliniker wünschenswert, dass das in der Hand von Experten bleibt, zumindest was die Erstverschreibung und was die dann



im weiteren Verlauf durchzuführenden Verlaufsuntersuchungen betrifft, quasi um festzustellen, ob ein Therapieerfolg eingesetzt hat. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt. Sie hatten auch nach der bisher bekannten Verträglichkeit des Präparates gefragt. Wir wissen alle, dass unsere Patienten natürlich sehr euphorisch sind, wenn sie für solch eine Erkrankung ein Medikament bekommen, bei dem der Mechanismus ist, dass ein Prozess aufgehalten wird und nicht weiter fortschreitet. Da erwartet oder erhofft sich der Patient, dass da plötzlich sozusagen eine große Besserung in seinem Alltag ist. Es ist manchmal gar nicht so leicht, dem Patienten zu erklären: Wir haben hier ein Therapieprinzip, das einen weiteren Abfall der Organfunktion verhindert und nicht unmittelbar zu einer Verbesserung führt. Das ist also etwas, was man mit dem Patienten diskutieren muss.

Die Verträglichkeit ist eigentlich recht gut. Wir konnten in unseren Zentren bei den Patienten, die wir in den letzten Jahren auf die Therapie eingestellt haben, keine nennenswerten oder problematischen Interaktionen oder Nebenwirkungen feststellen, also keine Verträglichkeitsprobleme. Natürlich berichten die Patienten über viele klinische Probleme, die aber auch durch die Grunderkrankungen gut zu erklären sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Knebel. – Herr Professor Sauerbruch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Vielen Dank, dass Sie mir hier das Wort für die Innere Medizin gegeben haben. Das ist ja eine Krankheit, die vorwiegend das Herz betrifft, aber eigentlich alle inneren Organe. Aus diesem Grund begrüße ich auch aus der Sicht der Allgemeinen Inneren Medizin, der DGIM, sehr, dass es jetzt ein Medikament gibt, wie das gerade schon von den Kardiologen ausgeführt worden ist, das den Krankheitsprozess aufhält – wir haben also einen echten Durchbruch, was sogar bei einigen Patienten zu einer Verlängerung des Überlebens führt –, und dies bei eigentlich keinen schweren Nebenwirkungen; auch das ist sehr positiv zu sehen.

Bezüglich der spezifischen Erfahrungen verweise ich auf die Ausführungen der beiden Kollegen aus der Kardiologie. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es auch aus unserer Sicht sehr wichtig erscheint, dass man die Entscheidung, ob man den Patienten mit diesem zugegebenermaßen teuren Medikament behandelt oder nicht, sehr stark in die Einschätzung der Ärzte legt, also nicht so sehr an die Klassifikation bindet, weil es eben, wie auch ausgeführt worden ist, sehr entscheidend ist, dass man einen Patienten über die Zeit sieht und dann entscheiden kann, ob dieses Medikament wirklich wirkt oder nicht oder ob es sinnvoll ist, es einzusetzen. Man sieht auch, ob er darauf anspricht. Also, insofern sollte man möglichst die Indikation oder den Einstieg für die Therapie offenhalten; das wäre ein wichtiger Gesichtspunkt.

Andererseits möchte ich noch für die erbliche Form einen gesonderten Punkt herausheben. Die erbliche Form dieser Amyloidose kann durch eine Lebertransplantation sogar geheilt werden. Wir haben hiermit auch ein Medikament, das die Brücke bis zu einer Transplantation herstellt. Das wäre auch noch mal doch sehr vorteilhaft und sehr positiv an dieser neuen Substanz. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Sauerbruch. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich halte noch einmal fest: Aus den Stellungnahmen, die wir jetzt gehört haben, habe ich herausgehört, dass Sie die NYHA-Klasse nicht als ein Kriterium ansehen, nach dem Sie entscheiden, ob Sie das Medikament anwenden oder nicht, aus den diversen Gründen. Es gibt ja

schon Befunde aus den Studien, die dafür sprechen, dass es bei NYHA-II eher anspricht und weniger bei dem anderen. Aber das ist für Sie jetzt nicht unbedingt das Kriterium, was Sie für die Therapieentscheidung wählen? Das würde ich ganz gern noch mal bekräftigt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert; so habe ich es auch verstanden. Der Patient solle neben der NYHA-Klassifizierung in seiner Ganzheitlichkeit betrachtet werden. Es ist ja klar gesagt worden, dass wir manche haben, bei denen man die Kurzatmigkeit aufgrund der von ihnen noch zurückzulegenden Gehstrecke überhaupt nicht an diesen Kriterien messen kann, aber wir fragen das noch mal ab. – Herr Yilmaz, Herr Knebel, Herr Sauerbruch, so hatten Sie es gesagt? Man kann es nicht sklavisch an der NYHA-Klassifizierung festmachen. Herr Yilmaz hatte sogar schon auf das, was er im letzten Jahr gesagt hat, verwiesen. Da war es ja so ähnlich, Herr Yilmaz?

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Genau so ist es. Es gibt zwei, drei Punkte bei der NYHA-Klassifikation, die es einfach in der klinischen Praxis unmöglich machen, sich allein anhand der NYHA-Klassifikation zu orientieren. Punkt eins: Die NYHA-Klassifikation ist eine relativ grobe Klassifikation. Punkt zwei: Die NYHA-Klassifikation kann sich in relativ kurzer Zeit ändern. Wenn wir den Patienten diuretisch gut behandeln, dann springt er aus der NYHA-Klasse IV innerhalb von zwei Wochen bis in die NYHA-Klasse II. Und Punkt drei – das hatte Herr Knebel vorhin noch einmal erwähnt –: Wenn ein Patient zusätzlich eine Polyneuropathie, neurologische oder sonstige Manifestationen unabhängig vom Herzen hat, dann kann das natürlich entsprechend auch dazu führen, dass wir die NYHA-Klassifikation nicht sauber beurteilen können. Deswegen müssen wir den Patienten als Ganzes betrachten und dann entscheiden.

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

**Herr Prof. Dr. Knebel (DGK):** Vielleicht ein konkretes, anschauliches klinisches Beispiel. Von den Patienten mit Wildtyp ATTR-Amyloidose bekommen bis zu 60 Prozent im Laufe der Krankheitsgeschichte Vorhofflimmern, und das kann natürlich auch die Luftnot mit verursachen. Jetzt kommt der Patient am Montag, ist NYHA-II, und am Mittwoch hat er eine Episode Vorhofflimmern: Dann ist er NYHA-III, wird rhythmisiert und ist dann wieder NYHA-II. Daher kann es aus meiner Sicht für eine Verschreibung nur sehr schwer quasi davon abhängen, ob der Patient am Montag oder am Mittwoch mit derselben Erkrankung vorstellig wird.

Ich glaube, das ist das, was Herr Yilmaz gerade schon meinte, dass wir sozusagen aus der Gesamtperspektive argumentieren müssen. Wahrscheinlich würden wir, wenn wir es heute neu erfinden dürften, nicht die NYHA-Klassifikation wählen, um Amyloidose-Patienten damit optimal im Schweregrad zu beschreiben. Es gäbe ja noch andere Möglichkeiten – Biomarker, bildgebende Verfahren, Amyloidmasse, Amyloidverteilung im Herzen –, die teilweise schwerer zu greifen sind. Aber ich glaube, dass man all die Parameter, die man leicht verfügbar hat – Biomarker, EKG-Parameter, Flüssigkeitseinlagerung, Luftnot –, in der Zusammenschau in einem Expertenzentrum oder Gremium werten muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Knebel. – Herr Professor Sauerbruch, eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Die beiden Herren haben das aus ihrer klinischen Erfahrung viel besser dargelegt, als ich es könnte. Ich kann ihnen nur zustimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Carl, KBV, und dann Frau Biester, IQWiG. – Herr Dr. Carl.

**Herr Dr. Carl:** Noch einmal eine Frage an die Wissenschaftler. Es gibt durch die parallel laufende Polyneuropathie zusätzlich die autonome nervale Dysregulation des Herzens. Können Sie das klinisch irgendwie auseinanderhalten, von der Herzinsuffizienz trennen, und hat das irgendeine differenzialtherapeutische Auswirkung auf die Therapie mit diesem Medikament?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Carl. – Wer möchte dazu? – Als Erster hat sich Herr Knebel bewegt. – Herr Knebel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Knebel (DGK):** Im Alltag gibt es den Patienten, der sich bei uns vorstellt, beispielsweise mit Schwindelsymptomatik. Das ist das, worauf Sie anspielen, dass sozusagen die autonome Regulationsfunktion des Herzens aus dem Tritt gerät, dass die Patienten synkopenartige Zustände bekommen, Schwindel usw., weil die Herzfrequenzregulation durch eine Nervenbeteiligung nicht adäquat ist. Das kann auftreten, und das ist natürlich sehr schwer von niedrigem Blutdruck zu unterscheiden, den diese Patienten häufig haben, auch nochmals verstärkt durch ein blutdrucksenkendes Medikament, das häufig zusätzlich gegeben wird, weil man ihnen für die Herzinsuffizienz etwas Gutes tun will. Also: Ja, das überlappt sich; das ist schwer auseinanderzuhalten. Es kommt auch vor, dass Patienten, wenn sie schnell aufstehen, also orthostatische Regulation haben, häufig Schwindelsymptome durch Volumenverteilung haben.

Ich verfolge in unserem Zentrum viele Patienten, die auf eine Schrittmacherpflichtigkeit hinauslaufen, die AV-Blockierung bekommen usw. Sie haben also eine überhäufige Wahrscheinlichkeit, einen Schrittmacher zu bekommen, was Ausdruck der Amyloidose am Herzen ist, nicht Ausdruck einer geriatrisch-medizinischen Alterserscheinung. Wir haben ja auch viele deutlich jüngere Patienten, die schon frühzeitig schrittmacherabhängig werden. Ein klares Ja: Diese autonome Beteiligung ist vorhanden und muss natürlich differenziert betrachtet und therapiert werden. Aber wir würden keinem Patienten die Therapie vorenthalten wollen, weil er eine autonome Begleitfunktion hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Knebel. – Herr Yilmaz, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Vielleicht eine ganze kurze Ergänzung, weil ich glaube, dass die Frage auch ein bisschen darauf zielt. Das Tafamidis 20 mg ist ja auch für die Behandlung der Polyneuropathie zugelassen. Nun haben wir das Tafamidis 61 mg entsprechend für die Kardiomyopathie, und jetzt haben wir den Patienten, der beides hat. Das heißt: Was bekommt jetzt der Patient? Reichen ihm die 20 mg, muss er die 61-mg-Tablette bekommen? Wenn man sich dann die ATTR-ACT-Studie anschaut, stellt man auch noch fest, dass die Patienten, die in dieser ATTR-ACT-Studie wegen ihrer Kardiomyopathie nur mit 20 mg behandelt wurden, auch etwas profitiert haben, zwar im Schnitt etwas schlechter als mit den 61-mg-Tabletten; aber sie haben auch profitiert, was die Kardiomyopathie angeht.

Für das aktuelle Dossier sind die Daten dieser 20-mg-Ergebnisse ja nicht vorgelegt und auch nicht betrachtet worden. Insofern muss man sich im Einzelfall entsprechend im Team zusammen mit den Neurologen besprechen, welche Problematik, welche Manifestation führend ist, und dann letztendlich im Einzelfall entscheiden, ob man sich möglicherweise mit einer 20-mg-Tablette begnügt oder ob man sich für die 61 mg entscheidet. Das ist auch ein Bereich, wozu wir uns als Kliniker einfach mehr Daten wünschen würden, um in der Zukunft eine Klärung für solche Fälle vornehmen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ergänzung, Herr Professor Sauerbruch, oder okay?

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Ganz okay, keine Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Herr Carl, ist Ihre Frage beantwortet? – Ja, okay. – Dann habe ich Frau Biester vom IQWiG. – Frau Biester, bitte.

**Frau Biester:** Ich möchte noch einmal auf diese NYHA-Klassifikation und die Effektmodifikation zurückkommen. Ich habe einen Kommentar an den Hersteller; vielleicht ist auch noch eine Frage an die Kliniker damit verknüpft. Derzeit werden die Patienten aber schon auch noch – nicht alleine, sklavisch; so hatte ich die Kliniker verstanden – über diese NYHA-Klassifikation eingeteilt? Ich frage das deshalb noch einmal, weil es in der ATTR-ACT-Studie ein deutlich unterschiedliches Ergebnis zwischen NYHA-I- und -II-Patienten und NYHA-III-Patienten gibt. Ich sage jetzt mal ein bisschen salopp unklinisch: Wahrscheinlich scheint das irgendetwas mit dieser NYHA-Klasse III zu sein, das scheint ja nicht nichts zu sein. Ich finde es wegen dieses deutlich unterschiedlichen Ergebnisses, was die ATTR-ACT-Studie zeigt, wichtig, nochmals darüber zu reden.

Mein Kommentar in Richtung Hersteller ist, dass er einerseits gesagt hat, dass es bei nur einem Endpunkt nur eine Effektmodifikation gibt; das ist so nicht richtig. Also, in unserer Dossierbewertung haben wir auch gezeigt, dass es auch bei der Dyspnoe so ist. Das mag ein mit der kardiovaskulären Hospitalisierung verwandtes Konstrukt sein. Aber es ist nicht nur so, dass es in der kardiovaskulären Hospitalisierung eine Effektmodifikation gibt. Der pU hat das in seiner Einführung ein bisschen weicher dargestellt, finde ich, als in der Stellungnahme. In der Stellungnahme beschreibt Pfizer, dass dieser Effekt keine Konsequenz für die Nutzenbewertung habe, dass es nur daran liege, dass die Patienten länger leben und dass dieser Nachteil keine Bedeutung für die Nutzenbewertung habe. Das sehen wir tatsächlich total anders. Vielleicht können die Kliniker noch einmal zu dieser NYHA-Klassifikation sagen, ob sie so ganz raus ist oder nicht.

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

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Ich kann gerne noch ergänzen. Vielleicht muss man einfach grundlegend noch einmal erwähnen: Wir haben hier eine Erkrankung, bei der man festhalten muss, dass es eine chronisch progrediente, progressive Erkrankung ist. Das heißt, diese Amyloidablagerungen nehmen im Lauf des Lebens entsprechend zu, ebenso die funktionellen bzw. strukturellen Beeinträchtigungen. Das heißt, je früher man den Patienten identifiziert und je früher man ihn behandelt, desto erfolgreicher wird auch die Therapie sein.

In Bezug zur NYHA-Klassifikation ist es natürlich so, dass im Schnitt eine NYHA-Klassifikation III eine schwerere Manifestation widerspiegelt als die NYHA-Klassifikation I oder II, wenn man das im Schnitt so betrachtet. Im Einzelfall, wie gesagt, kann das relativ schwierig sein. Insofern: Ja, wir sehen es auch so, dass Patienten, die eine frühe Manifestation haben, bei denen die Erkrankung noch nicht so fortgeschritten ist, bei denen die Symptomatik eben auch nicht so ausgeprägt ist, eher von dieser Therapie profitieren. Wir haben, was die statistische Betrachtung angeht, auch diese Problematik hinsichtlich der NYHA-Gruppe III gesehen; wir haben das in unserer Stellungnahme auch entsprechend erörtert. Aber wir würden jetzt letztendlich aus der klinischen Perspektive heraus einfach unterstreichen wollen, dass wir die Indikation für dieses Präparat nicht nur an der NYHA-Klassifikation festmachen. Es bleibt aber eben dabei, dass Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit schwerer Symptomatik weniger oder eher nicht von dieser Therapie profitieren und dass wir uns auch diesbezüglich einfach noch mehr Daten

und insgesamt noch deutlichere Daten, vielleicht mit geringeren Konfidenzintervallen und einem deutlicheren p-Wert, wünschen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Yilmaz. – Ich habe es jetzt so verstanden, nachdem wir es nun, glaube ich, zum dritten oder vierten Mal gesagt haben: Die Grenze ist jetzt nicht sklavisch zwischen II und III, weil es die Interdependenzen gibt, die Herr Knebel eben beschrieben hat – montags III, mittwochs möglicherweise II –, sondern es muss eine dauerhafte schwerere Krankheitsmanifestation, die dann jenseits des NYHA-III liegt, vorliegen. Dann sieht man – ich nehme das einfach in den Mund, ohne dass Sie es gesagt haben – signifikant schlechtere Effekte als bei den klassischerweise in den NYHA-Klassen I und II klassifizierten Patientengruppen. – Sie müssen sich jetzt mit Händen und Füßen wehren, wenn ich Sie falsch zitiert habe; sonst wird dieses falsche Zitat in die Weltliteratur eingehen. Aber Herr Knebel wird es jetzt korrigieren, wenn das falsch war, sonst Herr Professor Sauerbruch. – Herr Knebel.

**Herr Prof. Dr. Knebel (DGK):** Ich kann da eigentlich jetzt keinen neuen Aspekt hinzufügen. Ich bin d'accord.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Da muss ich doch langsam gucken, Frau Behring, dass wir bei mir mit der Medizin auch noch mal was machen. Bisläng habe ich ja nur Jurisprudenz gelernt, aber so langsam nähere ich mich kurz vor dem eigenen Tod dann auch gewissen medizinischen Grundkenntnissen. – Herr Sauerbruch.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Ich meine, der Einwand des IQWiG ist völlig korrekt. Wir sehen hier das Problem der statistischen Beurteilung von Prognose in Gruppen. Da fallen halt Patienten heraus. Die Intention ist sicher eigentlich nur, dass man den Patienten, die über die Zeit herausfallen könnten, dieses Medikament nicht verwehrt. Ansonsten ist der Einwand vom IQWiG klar. Aber wir wollen halt Patienten, die auch in NYHA III eine Chance haben, behandeln können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sauerbruch. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Dagegen spreche ich auf der Individualebene auch erst einmal gar nicht. Wir sind ja hier auf der Populationsebene, auf Basis der Studie und dessen, was die Studie zeigt. Da war mir jetzt wichtig, darauf noch einmal hinzuweisen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Ich sehe keinen mehr. Übersehe ich jemanden? – Nein. Okay.

Dann gibt es keine Fragen mehr, sodass ich Ihnen, Herr Leverkus, oder wem auch immer vom pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal kurz zusammenzufassen. Ich glaube, wir können uns hier insbesondere auf die ATTR-CM fokussieren, weil Sie zur PN schon gesagt haben, dass Sie mit Blick auf das Fehlen von vergleichenden Daten hier keinen Zusatznutzen beanspruchen. Das ergibt sich auch aus der Dossierbewertung. – Bitte schön, Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich fasse einfach noch einmal kurz zusammen. Ich möchte nochmals bestätigen, dass wir im Prinzip keine Effektmodifikation in dem NYHA-III sehen. Wir haben sehr viele Parameter geprüft; bei lediglich zwei Parametern springt das im Prinzip an, bei den anderen nicht, sodass man, wenn man das auch aus statistischer Sicht zusammen anschaut, nicht zu dem Urteil kommt, dass da eine Effektmodifikation vorhanden ist.

Dann muss man im Prinzip auch noch berücksichtigen, dass wir bei den NYHA-Patienten möglicherweise einen Selektionsbias haben. Das heißt, in der einen Gruppe sterben die, die in der anderen Gruppe möglicherweise ins Krankenhaus kommen. So etwas gibt es im Prinzip im Herz-Kreislauf-Bereich; bei anderen Studien kennt man dieses Phänomen auch. Wir wissen nicht, ob das tatsächlich so ist; das wäre eine Erklärung. Ich glaube, im *Lancet* gab es auch einmal einen Artikel dazu. Aber das ist jetzt noch einmal der statistische Blick, der Blick der Nutzenbewertung, die im Prinzip genaue Regeln hat, wann eine Effektmodifikation als solche zu bewerten ist.

Ich habe heute gelernt, dass das aber auch nicht das Entscheidende ist, sondern dass die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin des guten alten Sackett, wonach die Kliniker sich die Evidenz ansehen und dann auf die Patienten und darauf gucken, was mit denen los ist, und anhand dessen die Therapieentscheidung treffen, auch hier gelten. Ich denke, dass da auch die richtigen Entscheidungen getroffen werden, wenn das Medikament bekommen kann und wer nicht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und vielen Dank für die gute Diskussion heute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Zum zweiten Anwendungsgebiet haben wir in der Tat vor einem Jahr mehr oder weniger die gleiche Diskussion geführt, die wir jetzt noch einmal „nachgespielt“ haben; aber es war trotzdem noch mal spannend und interessant.

Dann können wir diese Anhörung schließen. Das, was jetzt hier noch einmal diskutiert worden ist, wird selbstverständlich in die Abwägung einfließen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:09 Uhr