

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Apixaban

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Mai 2013
von 11.20 Uhr bis 12.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Neugebauer
Herr Dr. Krekler
Herr Dr. Sommer (nicht anwesend)
Herr Dr. Muschaweck

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

Herr Leverkus
Herr Dr. Lücke

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Wille
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Kunze
Herr Dr. Pater

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Müller
Herr Dr. Hankowitz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Hastedt
Herr Dr. Raming

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH):**

Herr Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Eichele
Frau Hohmann

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren im Rahmen eines frühen Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V. Es geht um den Wirkstoff Apixaban, der für ein neues Anwendungsgebiet zugelassen worden ist und jetzt entsprechend bewertet werden soll. Es geht hier konkret um die Prophylaxe bei Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren.

Dem heutigen mündlichen Anhörungs- und Stellungnahmeverfahren liegt eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 27. März 2013 zugrunde, die zu differenzierten Ergebnisvorschlägen kommt, die selbstverständlich für den G-BA nicht bindend sind, aber natürlich die Basis für die heutige mündliche Anhörung bilden. Das IQWiG hat bei der VKA-Population bei Patienten unter 65 Jahren keinen Zusatznutzen gesehen, bei Patienten über 65 Jahren den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es hat außerdem bei der ASS-Population für die gesamte Zielpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen als Ergebnisvorschlag gemacht.

Im Stellungnahmeverfahren – ich verkürze das jetzt auf das Wesentliche, weil wir ja über die einzelnen Punkte noch sprechen – haben sich der pharmazeutische Unternehmer und andere im Wesentlichen gegen die Herabstufung der Ergebnissicherheit von Beleg auf Hinweis in der Nutzenbewertung des IQWiG gewandt. Des Weiteren wird vorgetragen, dass es sich in den Fällen, in denen das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hat, durchaus lohnt, über die Fragestellung zu diskutieren, ob hier nicht statt eines beträchtlichen Zusatznutzens sogar ein erheblicher Zusatznutzen gegeben sei, weil eben bei einer Vielzahl von Patientinnen und Patienten ganz schwerwiegende Komplikationen vermieden und sogar die Zahl der Todesfälle reduziert werden können.

Im Zuge der heutigen Diskussion werden wir uns über die Frage zu unterhalten haben, in welcher Breite und in welchem Umfang die sicherlich unstrittig in dem Wirkstoff und mit dem Wirkstoff gegebenen Vorteile Patienten zugutekommen, also wie groß die Gruppe derjenigen ist, die jetzt von den absoluten Vorteilen des Wirkstoffes profitieren können. Wir wissen – und das ist ja auch sehr breit diskutiert worden –, da die Ergebnisse sehr abhängig von der jeweiligen Vergleichstherapie sind, dass es durchaus lohnenswert ist, über die Frage zu diskutieren: Wie und in welchem Umfang kann die Überlegenheit bei gut eingestellten Patienten quantifiziert werden? Das sind zwei, drei fachliche Gesichtspunkte, auf die wir heute unser Augenmerk richten sollten. Die AkdÄ hat sich hierzu ja auch sehr umfangreich eingelassen.

Ich begrüße der guten Ordnung halber fürs Protokoll die Teilnehmer an der heutigen Anhörung, als da sind Herr Neugebauer, Herr Dr. Krekler, Herr Dr. Sommer und Herr Dr. Muschaweck von Bristol-Myers Squibb, Herr Leverkus von Pfizer, dann Herr Dr. Wille und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, Herr Dr. Kunze und Herr Dr. Pater von Bayer Vital, Herr Dr. Müller und Herr Dr. Hankowitz von Daiichi Sankyo, Frau Dr. Hastedt und Herr Dr. Raming von Boehringer Ingelheim, Herr Dr. Klamroth von der GTH, Herr Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Frau Dr. Eichele und Frau Hohmann von Novartis, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Herzlich willkommen zur heutigen Anhörung.

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Bristol-Myers Squibb mit Datum vom 23.04., zum anderen die AkdÄ, ebenfalls mit Datum vom 23.04., Bayer Vital mit Datum vom 19.04., Daiichi mit Datum vom 22.04., Boehringer ebenfalls mit Datum 22.04., die DGHO mit Datum vom 23.04., Novartis und der vfa ebenfalls mit Datum vom 23.04.

Der guten Ordnung halber, und damit sei des Vorspruchs auch Genüge getan, weise ich darauf hin, dass wir heute Wortprotokoll führen. Also bitte jeweils den Namen nennen und das Mikrofon benutzen, damit die Stenografen das entsprechend mitschreiben können. Mein Vorschlag wäre: Wir machen eine kurze Einleitungsrunde. Ich vermute, Sie, Herr Neugebauer, möchten beginnen, indem Sie vielleicht aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte Ihrer Kritik an der Bewertung des IQWiG oder an anderen Stellungnahmen darstellen; dann sollten wir die Einzelpunkte diskutieren. Bitte nicht alles vorlesen. Das ist zwar spannend, aber wir haben es gelesen. – Herr Neugebauer, Sie haben das Wort, bitte.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Vielleicht vorab fürs Protokoll noch eine kurze Richtigstellung. Herr Dr. Sommer ist heute nicht da; dafür ist Herr Dr. Lüke da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Lüke statt Sommer, okay.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Also erst einmal vielen Dank, dass wir die Gelegenheit heute nutzen können. Es ist ja im Verfahren eine Gelegenheit, wo wir als Unternehmen noch mal kurz Stellung nehmen können zu der Bewertung, die im Vorfeld durch das IQWiG durchgeführt worden ist. Wir begrüßen das sehr und freuen uns heute auf den Austausch und auch darauf, dass wir Ihre Fragen beantworten können, aber auch darauf, dass wir heute Gelegenheit bekommen haben, hier unsere Argumente noch einmal vorzutragen.

Herr Hecken, Sie haben es gerade angesprochen: Ich möchte nicht komplett die Stellungnahme durchgehen. Ich möchte ganz gerne zwei Punkte herausgreifen, die für uns wichtig sind und über die wir uns vielleicht heute unterhalten sollten.

Das wäre zum einen die Bewertung des Berichtes bei den Patienten unter 65 Jahren, die VKA-geeignet sind. Da würde ich ganz gerne kurz auf die medizinische Sichtweise eingehen, dann sozusagen auf die zulassungsbehördliche und auch noch einmal auf die methodische.

Als Zweites würde ich ganz gerne auf den Punkt der Ergebnissicherheit bei der Bewertung der Aspirin-AVERROES-Studie bei uns eingehen, und zwar für die VKA-ungeeigneten Patienten, wenn Sie damit einverstanden sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Wunderbar. – Dann würde ich gerne auf den ersten Punkt, den ich gerade angesprochen habe, kurz eingehen, nämlich die medizinische Sichtweise, und zwar bei Patienten unter 65, VKA-geeignet. In den vorliegenden Dossierbewertungen wurde die Patientenpopulation unter 65, basierend auf einem Hinweis auf die Heterogenität der Patientenpopulation unter 65, gesondert ausgewertet, und zwar wurde sie mit der Population über 65 verglichen. Dieses Vorgehen ist aus unserer Sicht statistisch korrekt; da wollen wir auch nichts kritisieren. Allerdings ist die hieraus gefolgerte Bewertung bzw. die Aberkennung eines Zusatznutzens für diese Patientenpopulation nicht mit einer medizinischen Rationale, zumindest aus unserer Sichtweise, gestützt worden, wie sie beim Hinweis – und das muss man so sagen – auf Heterogenität normalerweise gefordert wird.

Dann möchten wir auf die zulassungsrechtliche Sichtweise eingehen: Bereits im Zulassungsverfahren zu ELIQUIS® sind mögliche Rationale diskutiert worden, warum die Wirksamkeit von ELIQUIS® bei Patienten unter 65 Jahren anders als bei Patienten über 65 Jahren sein könnte. Die EMA ist an der

Stelle nach Erwägung aller Punkte zu dem Ergebnis gekommen, dass es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt. Wir wollen das ganz gerne in diesem Rahmen hier noch einmal erwähnen.

Aus methodischer und statistischer Sicht verhält es sich so: Folgt man der Argumentation der vorliegenden Dossierbewertung, dann muss man sich dennoch die vorgenommene Abwägung aus unserer Sicht noch einmal genauer ansehen. Das IQWiG kennt zwar für den Endpunkt bzw. den Komplex „Blutungen“ einen Zusatznutzen für Patienten < 65 mit dem Ausmaß beträchtlich an, aber gleichzeitig – und das ist für uns das Entscheidende – empfindet das IQWiG Unsicherheit, was die Verwertbarkeit der Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ und „schwere unerwünschte Ereignisse“ sowie „Therapieabbruch bei unerwünschten Ereignissen“ angeht. Im vorliegenden Bericht wird argumentiert, dass sogenannte Zielereignisse wie Schlaganfälle, Blutungen, Myokardinfarkt etc. sowohl als Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt gezählt wurden – soweit in Ordnung –, aber es wurde auch kritisiert, dass wir die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse mit hineingenommen haben. Hierzu ist wichtig zu wissen, dass sowohl die Darstellung als auch die Erhebung der unerwünschten Ereignisse und der schweren unerwünschten Ereignisse rechtsverbindlich in einer sogenannten GCP-Verordnung geregelt sind. Dieser Regelung sind wir wie auch Pfizer in der Kooperation Pfizer/BMS gefolgt. Es ist für uns zumindest nicht ganz nachvollziehbar, wieso in der Bewertung nicht auf der Endpunktebene „unerwünschte Ereignisse“ und „schwere unerwünschte Ereignisse“ auf die Vorteile von Apixaban eingegangen wurde. Das vielleicht zu dem ersten Punkt.

Wenn wir uns dahin gehend die im vorliegenden Bericht geäußerte Unsicherheit bezüglich eines Schadenspotenzials noch einmal anschauen, dann sehen wir dafür keine Gründe.

Erstens. Der beträchtliche Zusatznutzen bei Patienten < 65 betrifft bereits Blutungsendpunkte und somit wichtige Schadensereignisse.

Zweitens. Die im Dossier dargelegten Vorteile von ELIQUIS® in Bezug auf unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen stützen diesen Befund auch noch einmal.

Drittens – und das ist für uns der allerwichtigste Punkt, den ich noch einmal besonders unterstreichen möchte – bestätigt eine vollständige Reanalyse, die wir für die unerwünschten Ereignisse, die schweren unerwünschten Ereignisse und bei den Therapieabbrüchen durchgeführt haben, eindeutig den Vorteil von ELIQUIS® im Vergleich zu Warfarin, und zwar nicht nur für Patienten der Altersgruppe < 65 mit signifikantem Ergebnis für die Therapieabbrüche, sondern insbesondere – und ich betone *insbesondere*, meine Damen und Herren – für die gesamte Patientenpopulation, für die Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind.

Ich fasse kurz zusammen: Aus diesem Grund sehen wir somit die vorgenommene Subgruppenbildung als nicht ausreichend begründet an; sie wurde ja bereits auch von der EMA bewertet. Darüber hinaus konnte die vorgenommene Saldierung – und das ist für uns wichtig – von belegtem und beträchtlichem Zusatznutzen mit einer Hypothese über *mögliche* Schadensszenarien durch die durchgeführte Reanalyse mit signifikanten Vorteilen von Apixaban widerlegt werden. Ich glaube, das ist das Entscheidende an dieser Stelle: Wir haben diese Reanalyse gefahren. Über diese würden wir heute noch einmal gerne mit Ihnen sprechen.

Auf den zweiten Punkt, was das Aspirin angeht, würde ich gerne in der Diskussion kurz eingehen.

Vielen Dank, dass Sie mir die Zeit gegeben haben, hier ein paar Worte einleitend zu sagen. Ich freue mich auf eine sehr gute Diskussion mit Ihnen, wo wir vielleicht die Argumente noch einmal austauschen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Ich frage die Bänke und das IQWiG: Haben Sie Fragen oder Erwiderungen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. Vielleicht zunächst einmal zu den Subgruppenanalysen. Die Subgruppenanalysen, die Sie vorgelegt haben und die wir entsprechend ausgewertet haben, sind ja Teil Ihres geplanten Programmes gewesen. Wir haben aus den von Ihnen vorgelegten Subgruppenanalysen, die über 90 Seiten umfassen, schon inhaltlich, denke ich, sinnvoll eine Auswahl getroffen – sehr stark zusammengeschnürt; man hätte noch viel mehr Subgruppenanalysen-Aussagen treffen können. Wir sehen eben alleine in der Altersgruppe unter 65 gegenüber der Altersgruppe über 65 konsistent Unterschiede in wichtigen Endpunkten. Das hat eben dazu geführt, dass wir aus unserer Sicht tatsächlich unterschiedliche Aussagen zu den Subgruppen fassen müssen. Das ist auch nicht medizinisch inplausibel, dass man sagt, dass gegebenenfalls bei älteren Patienten die Steuerung mit den Vitamin-K-Antagonisten schwieriger ist, und aus dem Grunde sich in dieser Patientengruppe tatsächlich gegebenenfalls ein Vorteil von Apixaban zeigt – so sind ja die Studiendaten –, bei jüngeren Patienten eventuell aber nicht. Das erst einmal zu der, sage ich einmal, Herkunft der Subgruppenanalysen – die sind also Teil Ihres Studienprogramms gewesen – und eben unserer Bewertung des Ganzen.

Das, was man in den entsprechenden und entscheidenden Endpunkten sieht, ist eben auch nicht nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Sie haben ja gerade von einem Hinweis gesprochen. Das ist nur zum Teil richtig. Zum Beispiel für den kombinierten Endpunkt sehen Sie einen Beleg, wenn Sie diese Grenzen ansetzen wollen, mit $p = 0,05$, also nicht nur einen Hinweis. Sie sehen aber insbesondere auch in all diesen Endpunkten eine sogenannte qualitative Interaktion, sprich: In der Altersgruppe unter 65 dreht sich die Effektrichtung um. Sie haben also nicht allein vom Effektschätzer her einen Vorteil von Apixaban, sondern Sie haben numerisch sogar eine Unterlegenheit von Apixaban – nicht statistisch signifikant; wir sprechen ja auch nicht von einem geringeren Nutzen von Apixaban in dieser Gruppe. Aber Sie haben eben nicht nur diesen Interaktionstest, sondern damit tatsächlich auch eine qualitative Interaktion und das konsistent über mehrere Endpunkte, sodass wir es für gerechtfertigt halten, hier von unterschiedlichen Ergebnissen in diesen Altersgruppen zu sprechen.

Mit Ihren Analysen zu den unerwünschten Ereignissen bestätigen Sie im Grunde genommen genau das, was wir beschrieben haben. Wir haben ja beschrieben: Es sind Szenarien denkbar, wo die statistische Signifikanz alleine durch dieses Erfassen solcher Ereignisse gegeben ist, die auch spezifisch erfasst wurden, bis hin zu einer Umkehr. Aber das waren verschiedene Szenarien, die wir benannt haben. Das, was Ihre Analysen zeigen, ist, dass die statistische Signifikanz genau bei dieser sekundären Analyse nicht mehr gegeben ist, sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Das zeigen Ihre Analysen, dass in der Gesamtgruppe keine statistische Signifikanz mehr gegeben ist. Sie führen dann noch mal nachträglich Subgruppenanalysen durch. Allerdings sind diese alle ohne Heterogenität. Insofern wundert mich an der Stelle, dass Sie eine einzelne Aussage zu einer Subgruppe treffen von unter 65, ohne dass Sie dann Heterogenität nachgewiesen haben. Das widerspricht allem, was Sie vorher gesagt haben.

Ich habe eine konkrete Nachfrage zu diesen Analysen der unerwünschten Ereignisse. Sie haben jetzt eine Vielzahl von Daten vorgelegt, aber überhaupt keine Ausführungen zur Methodik dieser Analysen gemacht. Können Sie die Methodik dieser nachträglichen Analysen beschreiben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Muschaweck.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Die Ergebnisse aus der Reanalyse, die Sie ansprechen, zeigen sehr wohl in der Patientenpopulation unter 65 signifikante Vorteile für die Endpunkte

„Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ und „Therapieabbrüche wegen schwerer unerwünschter Ereignisse“. Insofern ist also dort diese angesprochene Effekturnkehr nicht zu sehen. Sie haben natürlich vollkommen recht: Die Ergebnisse unter 65 sind nicht mehr signifikant, was die Überlegenheit für die rein unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse angeht.

Zur Methodik übergebe ich an Herrn Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Herr Kaiser, können Sie spezifizieren, was Sie jetzt mit Methodik meinen, wo Sie da Probleme sehen?

Herr Dr. Kaiser: Sie beschreiben, dass Sie die Ereignisse herausgerechnet haben. Meine Frage ist genau: Wie war die Methodik? Also, wie sind Sie da vorgegangen? Wie haben Sie die Ereignisse identifiziert? Wie haben Sie die mit den unerwünschten Ereignissen übereingebracht, die Sie dann herausgerechnet haben? Also einfach die entsprechende Beschreibung. Das mag ja einfach gewesen sein, aber es fehlt dazu jegliche Aussage in Ihrer Stellungnahme.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Okay, das können wir sicherlich noch einmal nachliefern. Aber im Prinzip ist es ja so, wie man es normalerweise bei einer Analyse von unerwünschten Ereignissen macht: Man hat in dem Datensatz Ereignisse drin, die mit einem gewissen Code „flagged“ sind und die werden halt nach einem gewissen Code zusammengefasst. Bei der Analyse werden jetzt im Prinzip die Ereignisse, die diese Events beschreiben, nicht mehr „flagged“, sodass die nicht mehr mitgezählt werden. – Oder?

Herr Dr. Kaiser: Das wäre eine Möglichkeit. Sie machen also einen inhaltlichen Abgleich. Gehen wir zum Beispiel einmal von Blutungen aus: Da sagen Sie, Sie nehmen – auf welcher Ebene dieser Erhebung auch immer – alle beschreibenden Begriffe, die zu Blutungen führen könnten, und rechnen sie heraus. Sie können natürlich auch eine Methodik anwenden, wo Sie eins zu eins versuchen, diese Ereignisse übereinzubringen, die Sie an anderer Stelle erhoben haben – sprich: konkrete Patientennummern mit konkretem Ereignistag –, also, dass Sie sicher sind, dass Sie ein konkretes Ereignis aus der Erhebung unerwünschter Ereignisse auch wirklich herausnehmen, das Sie an anderer Stelle erfasst haben. Denn es kann ja sein, dass Sie bestimmte Blutungsereignisse, die Sie bei dem konkreten Blutungsendpunkt erfasst haben, mit einem Term in der Erfassung unerwünschter Ereignisse belegt haben – das ist ja das Übliche, das kennen Sie aus der Studiendurchführung –, der auf den ersten Blick nicht unbedingt zu einem Blutungsereignis führen würde.

So, wie Sie es beschrieben haben, ist es unsicher, ob all diese Ereignisse tatsächlich herausgerechnet wurden. Wenn man aber einen Eins-zu-eins-Abgleich der Patienten mit den Ereignissen und Tagen macht, dann wird es sicherer. Deswegen meine Nachfrage nach der Methodik. Man kann es auf die eine oder andere Art und Weise machen, aber es wird nirgendwo beschrieben, wie Sie es gemacht haben.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): In der Regel ist es halt so, dass eine Rekonkiliation zwischen der Wirksamkeits- und der Safety-Datenbank stattfinden sollte, dass dort keine Widersprüche mehr stattfinden. Eigentlich müssten die Datenbanken identisch sein. Aber das können wir noch einmal im Detail prüfen. Ich glaube, wir haben eine Liste.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Ja. Nur noch der Hinweis: Im Anhang unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir selbstverständlich aus Transparenzgründen eine vollständige Liste aller noch verbleibenden Events aufgelistet. Das sind noch einmal weit über 250 Seiten, wo tat-

sächlich auf Eventbasis – also nicht nur Husten, Schnupfen, Heiserkeit – das gesamte Spektrum transparent dargelegt wird.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Wir werden es aber nachliefern.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Auch ich habe eine klärende Rückfrage an Sie als Unternehmer zu der Problematik der Doppelterfassung; ich weiß nicht, ob Herr Leverkus oder Herr Neugebauer sie beantwortet. Es geht darum: Sie hatten ja richtig darauf hingewiesen, dass nach GCP-Verordnung eben unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden müssen und dass man da auch nicht zu diesem Zeitpunkt sozusagen bestimmte Ereignisse nicht berichten kann. Diese Problematik der Doppelterfassung von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten ist ja eine, die sich in mehr oder minder großem Ausmaß in vielen Studien stellt, dass etwas, was man anguckt, um die Wirksamkeit zu beurteilen, gleichzeitig auch ein unerwünschtes Ereignis ist. Jetzt ist die Frage: Es gibt ja ein Instrument, mit dem man vorab, wenn man eine Studie plant, bestimmte Ereignisse aus der Berichtspflicht herausnehmen kann: Disease-related Events. Ist da etwas in dieser Hinsicht geschehen, oder haben Sie sozusagen, wie eben berichtet, im Nachgang versucht, diese Ereignisse zu identifizieren?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Es ist ein Standard, dass die unerwünschten Ereignisse so gemessen werden, wie sie da gemessen worden sind. Es besteht ja auch kein Anlass, das anders zu machen, sondern man will auf der sicheren Seite sein und halt alle möglichen unerwünschten Ereignisse messen und abfragen. Von daher ist das in den SOPs der Firma vorgeschrieben, wird aber auch von der FDA so verlangt. Und die Fragestellung, die jetzt aufgekommen ist, ist aufgrund der Nutzenbewertung aufgekommen. Es ist keine Fragestellung, die im Bereich der regulatorischen Analyse halt eine Rolle spielt. Von daher war für uns im Prinzip halt nur wichtig, dass wir klargemacht haben, dass das im regulatorischen Prozess der Standardprozess ist, der auch Sinn macht. Wir wollten im Prinzip der Nachfrage vom IQWiG nachgehen und haben eine Reanalyse vorgelegt, sodass auch die Frage vom IQWiG oder die Frage der Nutzenbewertung hier ausreichend beantwortet werden kann.

(Frau Dr. Müller: Darf ich noch mal?)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist schon richtig. Ich habe das ja auch bestätigt, dass es da bestimmte Vorgaben der Berichtspflicht gibt. Doch es gibt eben auch diese Möglichkeit, vorab bei Studienplanung bestimmte Ereignisse herauszunehmen, und da ist es auch durchaus nicht nur für die Zusatznutzenbewertung relevant, sondern beispielsweise kann ja auch eine Erfassung eines Ereignisses, das auch ein Wirksamkeitsendpunkt ist, als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis möglicherweise zu einer Entblindung führen. Ich sage das nur noch einmal als Anmerkung. Diese Möglichkeit gibt es. Ich habe Ihre Antwort jetzt so verstanden, dass Sie keine Ereignisse aus der Berichtspflicht herausgenommen haben, sondern dass, wie Sie es eben dargestellt haben, alle Ereignisse erfasst wurden.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Es gibt sicherlich die Möglichkeit, gewisse Ereignisse, die auch Endpunkte sind, herauszunehmen, dass sie nicht als SUE gezählt werden können. Aber der Hintergrund ist, dass man sich, wenn eine Megastudie mit 20 000 oder 30 000 Patienten gemacht

wird, den Aufwand des SUE-Reportings – SUE-Reporting ist halt sehr, sehr aufwändig – sparen will. Deshalb wird das irgendwo halt nicht gemacht. Aber diesen Weg ist die Firma nicht gegangen, sondern sie war bereit, den Aufwand auf sich zu nehmen und den Regeln zu folgen.

Herr Hecken (Vorsitzender): In weiterer Vertiefung dieser sehr kleinteiligen Diskussion, die wir jetzt führen: Es geht im Kern um die Frage, dass das IQWiG sagt, für die Population der unter 65-Jährigen bestehe kein Zusatznutzen, während der pharmazeutische Unternehmen sagt, die Studien, die vorgelegt worden sind, zeigten ein anderes Bild. Nur einfach, damit wir jetzt unabhängig von der Frage des konkreten Ausgestaltens eines Studiendesigns eben auch den Grunddissens hier nicht aus den Augen verlieren. – Herr Neugebauer; dann hatte sich Herr Rodewyk gemeldet.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Nur noch eine kurze Anmerkung: Ich verstehe die Frage. Aber wir haben es ja jetzt, um das vielleicht einmal abzukürzen, nachgeliefert, so wie es gewünscht oder angemerkt war. Und wir kommen trotzdem zu einem signifikanten Nutzen an dieser Stelle. Das heißt also, genau das, was jetzt noch einmal diskutiert worden ist, haben wir nach der Methodik aufbereitet und sind trotzdem zu dem Ergebnis gekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Aus der täglichen Arbeit mit Marcumar-Patienten sehen wir, dass bei den jüngeren Patienten durchaus eher mit der Einstellbarkeit Probleme bestehen, weil die Ernährungsgewohnheiten da durchaus unterschiedlich sind. Je älter die Patienten werden, umso relativ sicherer ist es, dass sie regelmäßig ihre Mahlzeiten zu sich nehmen und dass diese auch in der entsprechenden Art und Weise zusammengestellt werden. Sie haben länderspezifisch unterschiedliche TTRs ausgewertet. Gibt es auch eine Auswertung für die unter und über 65-Jährigen, und ergibt sich daraus möglicherweise eine Problematik, dass die unter 65-Jährigen anders eingestellt waren als die über 65-Jährigen?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Im Zulassungsverfahren ist das bereits diskutiert worden, dass man sich altersabhängig die INR-Einstellung angeschaut hat, eben um vielleicht diesen Unterschied zwischen den unter 65-Jährigen und den über 65-Jährigen zu erklären, und das war negativ. Es ist quasi nichts dabei herausgekommen. Das ist also alles mit der Behörde diskutiert worden, und, wie schon erwähnt, die Behörde kommt, dass sie quasi die medizinische Rationale nicht hat fassen können, zu dem Schluss, dass es ein Zufallsbefund ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will es nicht zu kompliziert machen, aber ich muss trotzdem noch einmal kurz die Eingangskriterien der Studie ansprechen. Die Patienten in diesen Studien – jetzt Apixaban und Dabigatran und Rivaroxaban – sind alle nach dem CHADS₂-Score eingeschlossen worden, und da war Alter von über 75 Jahren ein Kriterium. So behandeln wir heute nicht mehr. Seit 2010 gibt es den CHA₂DS₂-VASc-Score, und da ist Alter unter 65, 65 bis 75 und über 75 jeweils ein eigenes Kriterium. Wir haben das durchgesehen und auch mit der GTH durchdiskutiert; wir glauben nicht, dass deswegen die Studien nicht mehr valide sind, aber die Patienten unter 65, die heute behandelt werden, haben alle mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor. Sie sind also nicht völlig identisch mit den Einschlusskriterien. Das ist, glaube ich, ein Punkt, bei dem noch einmal sehr kritisch zu gucken ist, ob 65 wirklich so als scharfes Kriterium gehen kann, weil wir heute nicht mehr danach behandeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe eigentlich zwei Fragen. Eine bezieht sich auf die Stellungnahme zu der Aussage der EMA, dass die Überlegenheit gegenüber den VKA verloren geht bei Patienten, die gut auf einen INR-Wert eingestellt sind. Wie sind da die Daten? Das wird aus dem IQWiG-Bericht nicht ganz deutlich.

Meine zweite Frage ist: Wie ist der Stand der Entwicklung eines Antidotes oder eines Testes? Die EMA beschreibt ja, dass das ein wesentlicher Nachteil der Substanz ist, also „main disadvantage“, dass es eben kein spezifisches Antidot gibt. Sie haben ja gesagt, Sie entwickeln etwas. Wie ist dort der Stand? Vielleicht können Sie ergänzen, wie die Erfahrungen bei der Behandlung mit anderen verfügbaren Substanzen bei Überdosierung sind.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Zur ersten Frage nach TTR als Subgruppenmerkmal: Da folgen wir eigentlich der IQWiG-Argumentation, dass die TTR nicht als Subgruppenmerkmal geeignet ist, weil sie sich letztendlich erst über die Zeit herausstellt, das heißt, es ergibt sich daraus quasi kein fester Wert. Was wir im Rahmen dieser Fragestellung zu klären versucht haben, war, wie das auf Länderebene aussieht, wie der Effekt quasi in den einzelnen Ländern bezüglich der Hazard Ratio, sprich dem primären Endpunkt „Schlaganfall/systemische Embolie“, ist. Wir haben quasi für Deutschland eine Patientengruppe von 900 Patienten. Die Effektrichtung von 0,750 ist identisch gegenüber der der Gesamtstudie von 0,79. Das heißt – wir haben auch Interaktionstests darüberlaufen lassen –: Da ist quasi keine Interaktion. Wir haben uns dann die TTR in allen Ländern angeschaut, und wir sehen keine Korrelation zwischen dem Hazard Ratio in einzelnen Ländern, also sprich die Eventreduktion des primären Endpunktes „Schlaganfall/systemische Embolie“ in jedem Land, und der TTR-Einstellung und des Outcome der Patienten. Vielleicht gibt uns Herr Leverkus hier noch mal bezüglich der Statistik ein paar Informationen.

Soll ich zum Punkt Antidot die Frage jetzt beantworten, oder sollen wir das danach machen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller hat noch eine Nachfrage.

Herr Müller: Also ich zielte jetzt eigentlich gar nicht so sehr hinsichtlich der Stabilität der INR-Einstellung auf länderspezifische Unterschiede ab, die es auch geben mag. Das wird ja auch diskutiert. Ein Arzt weiß ja, bei welchen der Patienten, die er behandelt, der INR-Wert gut eingestellt ist, also well-controlled, und bei welchen Patienten der nicht gut eingestellt ist. Die EMA diskutiert, dass insbesondere die Anfangsphase, wo sehr viele Effekte auftreten, wenn sie mit VKA beginnen, möglicherweise zum Effekt beigetragen hat. Wie kommentieren Sie denn die Aussage der EMA, dass bei den Patienten, die eine gute INR-Kontrolle haben, die Überlegenheit der neuen Substanz verloren geht? Das war die Frage.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Okay. Auch dazu gibt es letztendlich eine Tabelle in dem Public Assessment Report der EMA. Dort sieht man, dass im Grunde genommen in allen Quartilen – Sie haben das nach Zentren ausgewertet – die Hazard Ratio letztendlich immer irgendwie um 0,79, 0,80 durch die Bank weg gegeben ist, was im Grunde genommen eigentlich nicht darauf schließen lässt, dass hier Unterschiede sind. Letztlich profitieren auch die gut Eingestellten davon. Natürlich sind die Subgruppen zu klein, um daraus Signifikanzen zu erzielen. Aber wir haben quasi keine positiven Interaktionen, sodass wir letztendlich davon ausgehen müssen, dass alle Patienten profitieren. Natürlich sind die Effektgrößen anders, das heißt in der Gruppe der TTR über die Zentren in dem hohen Quartil sind die absoluten Eventraten geringer. Aber der Effekt bleibt letztendlich erhalten. Der

EPAR kommentiert das ein bisschen missverständlich, weil die Daten, die im EPAR gezeigt werden, nicht mit den Schlussfolgerungen übereinstimmen. Auch in der Fachinformation ist noch mal aufgelistet, dass das höchste Quartil eben noch immer profitiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, noch eine Ergänzung; dann Herr Wille und Herr Wörmann.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte noch einmal ergänzen und mich dabei auf die Aussage des IQWiG berufen: Die TTR wird unter Therapie gemessen. Alles, was unter Therapie gemessen wird, kann durch die Therapie beeinflusst werden. Deshalb ist eigentlich bei den Methodikern einhellige Auffassung, dass man solche Kriterien nicht als subgruppenbildendes Merkmal heranziehen sollte. Von daher sind diese ganzen Einflüsse meines Erachtens nicht valide.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller hatte noch nach dem Stand beim Antidot gefragt. Es wäre ganz nett, wenn Sie die Frage jetzt beantworten. – Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Status quo beim Antidot ist: Wir sind eine klinische Entwicklung mit der Firma Portola, die ein Antidot hat, eingegangen, um letztendlich hier für den Ultima-Ratio-Notfall etwas verfügbar zu haben. Das normale Vorgehen im Notfall bei schweren Blutungen ist natürlich ein Vorgehen mit Faktorenkonzentraten sowohl bei NOACs als auch bei VKAs. Wenn Sie eine schwere Blutung haben, werden Sie auch bei VKA nicht anfangen, mit Konaktion einen hohen INR-Wert herunterzubekommen. Das dauert viel zu lange. Da gibt es eigentlich auch eine sehr schöne Abhandlung im *Deutschen Ärzteblatt*, Erstautor Steiner, in der eine Reihe von Fachgesellschaften dies kommentiert haben, weil das eine ganz wichtige Fragestellung ist. Insofern ist da, denke ich, momentan eine gute Vorgehensweise beschrieben, wie man im akuten Notfall handeln soll. Wir machen natürlich unsere Hausaufgaben, entwickeln ein Antidot und machen auch Studien eben zur Antagonisierung mit Plasmakonzentraten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte, wo wir jetzt bei diesem Punkt sind, noch einmal auf diese Abhängigkeit der Ergebnisse von der TTR-Einstellung eingehen. Die TTR-Werte sind ja keine patientenspezifischen Werte, sondern zentrenspezifische Werte. Ich stimme damit überein, dass es methodisch ein bisschen problematisch ist, subgruppenbildende Merkmale, die sich im Verlauf der Studie ändern können, heranzuziehen; diese zeigen ja in der Auswertung eine gewisse Schwäche. Andererseits wird es natürlich auch bei Auswertungen, die nach Ländern oder Regionen gemacht werden, immer wieder Situationen geben, wo sich im Verlauf der Therapie Güte, Einstellung usw. ändern, was natürlich auch einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Ich kann nicht so ganz nachvollziehen, weswegen man, insbesondere in der Dossierbewertung des IQWiG, die länderspezifischen oder regionspezifischen Effekte schon als verwertbar herangezogen hat, aber nicht die auf TTR-Basis.

Um diese Abhängigkeit der Ergebnisse von der TTR zu sehen, sind natürlich in erster Linie die Interaktionstests wichtig. Da gibt es tatsächlich Belege für eine ganze Reihe von Endpunkten. Das wären die relevanten Blutungen für die gesamte Blutungsrate, also die schweren Blutungen und die relevanten kleineren Blutungen. Für die extrakraniellen schweren Blutungen gibt es richtig Belege – also mit hohen oder mit sehr niedrigen p-Werten für positive Interaktionen –, und es gibt eine ganze Reihe weiterer Hinweise; da fallen halt die Insulte drunter, die hämorrhagischen Insulte mit einem p-Wert in Interaktionstests schon bei 0,1, Infarkte, gastrointestinale Blutungen und noch ein paar andere. Also, es gibt in meinen Augen doch schon deutliche Hinweise, dass diese Ergebnisse eindeutig von der

Güte der Einstellung der VKA-Werte abhängig sind. Auch ich würde das schon als gewisses Problem sehen, dass sie sich unter der Therapie ändern können. Aber das wird natürlich auch in den einzelnen Regionen so sein.

Wo wir gerade bei dem Punkt sind: Auch ich finde es bedeutsam, dass die Auswertung für diese einzelnen Regionen gemacht wurde; aber mir fehlt im Grunde eine Auswertung speziell für Deutschland. Für Deutschland haben wir im Median Werte für die TTR, die noch über denen liegen, die im Median für Europa gefunden worden sind. Bei den regionenspezifischen Auswertungen haben wir schon Hinweise darauf, dass die Ergebnisse beeinflusst werden. Ich frage mich, warum wir eigentlich nicht diese Werte speziell auch für Deutschland haben. Im Median lagen diese TTR-Werte noch ungefähr 4 Prozent über den medianen Werten der Gesamtstudien auch für die europäischen Zentren.

Gut, das erst einmal dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Wörmann hatte sich gemeldet. Dann Herr Kaiser als Erwidern auf Herrn Wille. Als Nächster Herr Leverkus und dann Frau Teupen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum selben Thema, wozu Herr Müller fragte. Ich bin etwas erstaunt, dass Apixaban keinen Unterschied im Vergleich zur guten Einstellung mit Marcumar macht. Denn das ist nicht das, was wir bei anderen ähnlichen Präparaten am Anfang gesehen haben. Es gibt eine Auswertung, die zeigt, dass Patienten, die im obersten Quartil der guten Einstellung sind, keinen Unterschied zwischen – bei uns in diesem Fall – Marcumar und Dabigatran haben. Wenn das bei Apixaban nicht so wäre, wäre das ein bisschen erstaunlich. Ob das so ist, müsste man, glaube ich, noch einmal nachrechnen. Ich sage das deswegen, weil ich es wirklich wichtig finde, dass wir für Apixaban nicht andere Kriterien ansetzen, als wir das im Laufe des nächsten halben Jahres bei der Bestandsaufrufung machen müssen, wo dann Dabigatran und Rivaroxaban drin sein werden. Ich glaube trotzdem nicht, dass die Bewertung des Nutzens deswegen jetzt hier unterschiedlich ist, weil wir bei einer Neueinstellung nicht wissen, ob das bei den Patienten gut laufen wird oder nicht.

Herr Wille sagte, gemäß den Daten seien in Deutschland 61 Prozent gut eingestellt gewesen. Eigentlich sagen wir, wenn über 70 Prozent gut eingestellt sind, ist das eine gute Einstellung. Also ist Deutschland immer noch unterhalb dessen, was man verlangen würde. Wir haben bisher die Maßgabe gehabt: Patienten, die gut auf Marcumar eingestellt waren, werden nicht umgestellt, und die, die neu eingestellt werden, kann man auf die neuen Medikamente einstellen, weil wir nicht wissen, wer gut eingestellt ist. Insofern glaube ich, dass das nicht einen so hohen Einfluss auf das hat, was Sie bewerten müssen. Trotzdem sollten wir gucken, ob es Unterschiede zwischen den Präparaten gibt, die später in einem Head-zu-Head-Vergleich wichtig für Sie wären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte noch einmal auf die TTR-Auswertung eingehen. Herr Wille, wir folgen da nicht dem Hersteller, der sie in seiner Stellungnahme als überhaupt nicht interpretierbar betrachtet. Wir denken, dass es hier durchaus Anhaltspunkte dafür gibt, dass man gegebenenfalls aufgrund unterschiedlicher Einstellungsqualität unterschiedliche Ergebnisse erwarten kann. Aus der Studie selbst wird diese Frage aber einfach aufgrund dieser methodischen Problematik nicht beantwortet werden können. Wir wissen nämlich nicht, ob die Gruppenzusammensetzung oder das Ergebnis jetzt durch die INR bestimmt ist oder die INR durch das Ergebnis. Bei der Region wissen Sie das ganz genau. Die Patienten sind der Region zugeordnet, da ändert sich nichts an der Regionenzuordnung. Die

Subgruppenzusammensetzung hängt eben ganz konkret davon ab. Aber wie gesagt: Wir stufen deswegen die Ergebnissicherheit auch herab und halten das auch für gerechtfertigt.

Noch als Anmerkung zu der Auswertung, die jetzt in den Stellungnahmen vorgelegt wurde: Ich meine, das verwundert nicht, dass Sie in diesen Analysen natürlich auch für Deutschland keine großartigen Unterschiede sehen. Sie haben vier und sieben Ereignisse. Leider haben Sie die Analysen nur für den ersten primären kombinierten Endpunkt vorgelegt. Wenn Sie sich die Analysen anschauen, wo die Unterschiede entstehen, stellen Sie fest, dass das bei den Blutungsereignissen und innerhalb der Schlaganfälle bei den hämorrhagischen Schlaganfällen der Fall ist. Genau das bedingt den Unterschied. Ob es da länderspezifische Unterschiede geben könnte, überdecken Sie mit einer solchen Analyse, wo all diese anderen Ereignisse drin sind, natürlich völlig; denn die hämorrhagischen Schlaganfälle machen gerade einmal 20 Prozent an den Gesamt ereignissen dieses primären Endpunktes aus. Das können Sie mit einer solchen länderspezifischen Aufschlüsselung für den primären Endpunkt überhaupt nicht feststellen. Und dass Sie bei solch unpräzisen Ergebnisschätzungen – die Effektschätzer gehen ja kunterbunt durcheinander, von 0,2 bis 3,5 oder was auch immer – formal statistisch keine Heterogenität sehen, ist jetzt auch nicht verwunderlich. Es ist aber kein Beweis dafür, dass es homogen ist. Da muss man auch ein bisschen aufpassen, wie man Ergebnisse interpretiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Jetzt der Reihe nach: Herr Leverkus, Frau Teupen, Herr Wille.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Wenn wir diese Daten – Länder, Altersgruppen, Berufe, Schuhgrößen und so – interpretieren, müssen wir natürlich aufpassen, dass wir hier nicht ganz extensive Subgruppenanalysen machen. Das Problem der Subgruppenanalyse ist in der Statistik hinlänglich bekannt. Darüber gibt es viele Publikationen. In den Textbüchern ist das auch alles beschrieben. Wir haben hier sehr viele Tests vorgelegt, viele Subgruppen vorgelegt; 650 Subgruppen sind analysiert worden. Schon rein aus Zufallsgründen müssen wir bei 650 Subgruppenanalysen mit 33 falsch positiven rechnen, obwohl dort überhaupt nichts ist. Wenn man jetzt mal nachzählt, wie viele denn jetzt hier positiv sind, wo denn irgendetwas ausschlägt, kommt man auf ungefähr 31. Von daher, Herr Wille, erscheint es mir angesichts der Tatsache, dass ich für einen Beleg in einer anderen Sache zwei RCTs fordere, hier nicht gerechtfertigt, von Beleg oder Hinweis bei diesen Subgruppentests zu sprechen und diese Daten so zu interpretieren. Ähnliche Probleme haben wir auch bei dem Alter. Da haben wir auch sehr viele Subgruppen gemacht; das zeigt natürlich irgendetwas an, was in Wirklichkeit Zufall ist. Das Subgruppenproblem führt dazu, dass man diese Daten hier sehr, sehr sorgfältig interpretieren muss.

Dann ist hier angesprochen worden, dass man bei der TTR irgendwo einen Hinweis oder einen Beleg sieht. Klar, wir haben zwei verschiedene Operationalisierungen dieser TTR. Die schlägt bei der einen zehn Mal an und zwölf Mal bei der anderen. Wenn man jetzt einmal guckt, wo das denn übereinstimmt, wo sie zu dem gleichen Schluss führt, wo sie zu Beleg bzw. Hinweis führt, ist es halbe-halbe. Halbe-halbe stimmt es überein, halbe-halbe nicht. Wenn ich so was sehe, denke ich immer an Würfeln. Von daher erscheint mir das Ganze, was man da im Prinzip irgendwo sieht, rein aus Datensicht auch ein bisschen wackelig zu sein. Meines Erachtens ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es halt Zufall ist. Das zu dem Punkt.

Zu den Regionen. Es ist natürlich so, dass wir verschiedene Regionen haben, die verschieden streuen. Wir haben in einer Region, wie Herr Kaiser bemerkt hat, eine Hazard Ratio von 0,3. Dann haben wir wieder Regionen, wo die Hazard Ratio 7 ist. Aber wenn man sich das statistisch ansieht und prüft, kommt heraus, dass das Zufallsschwankungen sind, die einfach so vorkommen. Und wenn man von

evidenzbasierter und nicht von glaubensbasierter Medizin redet, muss ich im Prinzip akzeptieren, dass ich daraus keinen Nachweis oder keinen Beleg oder keinen Anhaltspunkt auf irgendeine Heterogenität ableiten kann. Von daher sind wir der Überzeugung, dass, auch wenn die Länder sicherlich streuen, die Aussage für die Länder keinen Hinweis gibt, dass das unterschiedlich ist.

Des Weiteren sehen wir natürlich auch keinen Zusammenhang zwischen der TTR und dem primären Endpunkt, den wir in der Studie gesehen haben und den sich die FDA auch angeschaut hat. Sie kommt ja auch zu dem Ergebnis, dass da kein relevanter Zusammenhang vorhanden ist. Von daher denken wir, dass das, was wir alles so filigran sehen und in den Subgruppen herausgearbeitet haben, eher ein Zufall ist als irgendetwas Festes.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, ich möchte die Rolle des Unparteiischen natürlich nicht verlassen, aber ich knüpfe noch einmal an das an, was Herr Müller eben gesagt hat. Das ist ein klarer Widerspruch zu dem, was die EMA nicht nur in Ansätzen sagt, sondern seitenlang ausführt, und was eben in der relativ klaren Feststellung gipfelt, dass für den Benefit „lost“ gilt in den Fällen, in denen wir es mit gut voreingestellten Patienten zu tun haben. Jetzt kann man darüber diskutieren, ob das jetzt Glaubensmedizin oder evidenzbasierte Medizin ist. Faktum ist: Wenn es Glaubensmedizin wäre, dann wäre jedenfalls die EMA auch Anhänger dieser Glaubensrichtung. Deshalb muss man, glaube ich, die Frage vernünftig diskutieren und kann nicht sagen: Na ja, das ist nicht signifikant, das ist halt so, man kann es halt nicht bewerten. – Die sind selten so apodiktisch wie hier, wo sie eben wirklich sagen: Zack! Bums! In einem Satz ein relatives Unwerturteil bezogen auf diese Gruppe auszusprechen, ist sicherlich ungewöhnlich für Bewertungen, die wir bei der EMA haben.

Aber wir gehen der Wortmeldeliste nach. Frau Teupen und Herr Wille, bitte. Und dann noch einmal Herr Krekler. Wir machen das der Reihe nach. Sonst kommen wir ganz durcheinander.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage, und zwar: Wie sieht es unter der VKA-Population mit der Situation von Frauen aus? Auf Seite 42 geht es auch darum, dass extraschwere kraniale Blutungen bei Frauen unter Apixaban signifikant weniger auftreten; das korreliert auch noch einmal mit dem Alter. Also vielleicht noch einmal einen Satz zur Situation des Geschlechts.

Eine weitere Frage habe ich zur Lebensqualität. Warum haben Sie sich dafür entschieden, dort keine Erhebungen zu machen?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Also Lebensqualität. Und die erste Frage war Hirnblutung bei Frauen?

Frau Teupen: Bei der Subgruppenanalyse zum Geschlecht zeigt sich ja für Frauen zum Thema extrakranielle größere Blutungen, dass der Endpunkt unter Warfarin signifikant häufiger auftrat als unter Apixaban. Vielleicht haben Sie noch andere Sachen zur Situation von Frauen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist jetzt in dem neuen CHA₂DS₂-VASc-Score schon eingeschlossen. Frauen haben ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall und damit auch für hämorrhagischen Schlaganfall. Das ist ein grundsätzliches Problem. Deswegen ist das als Risikofaktor jetzt in den neuen Score schon eingeschlossen worden; das ist erkannt worden. Das bezieht sich nicht auf die alte Studie, aber in der neuen Studie ist es als Risikofaktor drin, genauer: Es ist ein eigener Score-Punkt geworden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Lebensqualität?

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Lebensqualitätsdaten wurden, wie Sie richtig angemerkt haben, nicht erhoben. Das hat uns in der Firma auch ein bisschen umgetrieben. Ich habe die Frage global an die Kollegen weitergegeben, und die sagten mir, dass die am stärksten lebensqualitätsbeeinflussenden Faktoren wie Schlaganfälle und Blutungen ja erhoben wurden. Das fand ich nur so mittelmäßig befriedigend. Deswegen habe ich selber noch mal ein bisschen recherchiert und bin auf den sogenannten PACT-Q gestoßen. Das ist ein indikationspezifischer Lebensqualitätsfragebogen, der Items erhebt, unter anderem: Wie groß sind die Sorgen, eine Blutung zu erleiden? Wie groß ist der Aufwand, der bei der Therapie im Sinne von Dosierung, im Sinne von Interaktionen mit Lebensmitteln etc. pp. betrieben werden muss? – Ich hätte die Daten sehr gerne präsentiert. Wir haben sie nicht. Gerade weil ich glaube, dass wir auch bei diesem Items durchaus hätten etwas zeigen können, aber mit Glauben alleine können wir hier natürlich nicht bestehen. Insofern müssen wir jetzt in der Bewertung auf die Mortalitäts-, Schlaganfall- und Blutungsvorteile gehen und können Lebensqualität an der Stelle nicht liefern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wille, Herr Krekler und dann Herr Carl.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte noch einmal auf diese Beliebigkeit eingehen. Ich glaube nicht, dass man sagen kann, Subgruppenauswertungen nach TTR seien beliebig und man könne sie mit Schuhgrößen vergleichen. Ich denke, die Güte der Einstellung ist schon ein ganz relevanter Punkt. Es gibt eine ganze Reihe von Untersuchungen außerhalb dieser Studien, die Sie hier betrachten, wo gezeigt wird, dass die Güte der Einstellung unter VKA einen ganz wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Deshalb würde ich das als eine ganz wichtige Subgruppenauswertung betrachten, wobei die Methode einige Schwierigkeiten aufweist.

Noch einmal zu den regionenspezifischen Auswertungen nach TTR: regionenspezifische Auswertungen ja, TTR-Auswertungen nicht berücksichtigt in der Dossierbewertung. Natürlich sind diese – ich habe es gesagt – TTR-Werte zentrumsbezogene Auswertungen. Aber diese Patienten bleiben ja auch in diesen Zentren. Insofern würde ich keinen Unterschied sehen, ob man da regionenspezifische Auswertungen oder zentrumspezifische Auswertungen macht. Die Patienten werden genauso in den Zentren bleiben wie sie auch in den Regionen bleiben werden. Da sehe ich eigentlich nichts, warum man das eine in der Auswertung akzeptiert hat und das andere nicht.

Noch ein Punkt. Ganz wesentlich ist ja auch, dass gerade bei den TTR-Werten auffällig ist, dass bei den Patienten, die gut eingestellt sind, in der oberen und zum Teil auch in den oberen beiden Quartilen wirklich keine Unterschiede zwischen den beiden zu vergleichenden Mitteln Apixaban und VKA mehr nachweisbar sind. Gerade Blutungskomplikationen, auch hämorrhagische Insulte, sind ja eigentlich das, was erreicht wird. Vielleicht kommen wir noch dazu, aber ich sehe durch die Daten eigentlich keinen anderen Nutzen dargelegt. Eine Reduktion von Schlaganfällen, die ja auch signifikant nachgewiesen ist, beruht aber darauf, dass nicht die eingebluteten ischämischen Schlaganfälle, sondern wirklich die hämorrhagischen Schlaganfälle als Subarachnoidalblutungen, Subduralblutungen und intraparenchymatöse Blutungen reduziert worden sind. Im Grunde spiegelt die Reduktion von Schlaganfällen eher eine bessere Verträglichkeit, einen geringeren Schaden als einen Nutzen. Insofern sollte gerade, dass diese Endpunkte abhängig von der INR-Einstellung sind, zu denken geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Krekler. Dann haben wir Herrn Carl und Herrn Klamroth.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Ganz kurz zu den intrakraniellen Blutungen. Ich zitiere da eine Arbeit von Manthey, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Etwa 50 Prozent der Fälle von intrakraniellen Blutungen passieren innerhalb und unterhalb des therapeutischen INR-Bereichs. Das heißt im Grunde genommen, 50 Prozent der intrakraniellen Blutungen sind nicht von der Güte der INR-Einstellung abhängig.

Der zweite Punkt. Herr Müller hatte noch einmal eine Aussage bezüglich der Quartile angemahnt. Die Tabelle, die in dem EPAR ist, ist eigentlich eindeutig. Sie können nicht verlangen, dass, wenn Sie eine Studie mit 18 000 Patienten in vier Teile schneiden, dann quasi in jedem Teil signifikante Überlegenheit gegeben ist. Letztendlich sind die Punktschätzer immer auf der richtigen Seite; das ist das Entscheidende. Es besteht überhaupt kein Zweifel, dass quasi die relative Reduktion des Risikos bezüglich des Primärendpunktes Schlaganfall erhalten bleibt. Das heißt, es ist ein Irrglaube, anzunehmen, dass, wenn man die Patienten alle gut einstellt, man dann diesen Effekt aus der Studie nicht mehr sehen würde. Das muss einfach noch einmal betont werden, wobei eben die TTR an sich schwierig ist. Das möchte ich einfach hier noch einmal zu bedenken geben. Das heißt, man hat keine Interaktion bei dieser Zentrums-TTR-Analyse und sieht eigentlich nachhaltigen Effekt, wobei ich zugeben muss, dass der Effekt in den jeweiligen Quartilen unterschiedlich ist. Die Patienten, die in dem schlechtesten Quartil sind, die sich im Übrigen auch bezüglich ihrer ganzen Charakteristika unterscheiden – das heißt, das sind andere Patientenpopulationen –, haben also einen größeren absoluten Effekt als die, die sozusagen in der besten Gruppe, in dem besten Quartil sind. Ich hoffe, dass ich das noch einmal klären konnte. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Als Nächstes Herr Carl; dann Herr Klamroth und Herr Wille.

Herr Dr. Carl: Ich möchte noch einmal auf die Altersgruppierung bei 65 Jahren zurückkommen. Zum einen: Wie viele Patienten waren in der VKA-Studie? Und zum zweiten: Sie haben mehrfach betont, dass die Zulassungsbehörde bei der Ermittlung der Analyse, woher der Unterschied stammen könnte, jeweils zu dem Schluss kam, es beruhe auf Zufall. Welche Begründungshypothesen wurden denn noch außer den bereits hier genannten überprüft und mit welchem Ergebnis, sodass dann schlussendlich doch das Ergebnis der Zulassungsbehörde auf Zufall lautete?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Die erste Frage, wenn ich das richtig verstanden habe, ging dahin, wie viele Patienten in der ARISTOTLE-Studie waren, also in der VKA-geeigneten Population. – Das waren über 18 000, das heißt 9 000 pro Gruppe.

Zur zweiten Frage, was bei den unter 65-Jährigen im Rahmen des Zulassungsverfahrens weiter untersucht worden ist: Man hat verschiedene Punkte – das hatte ich vorhin schon einmal grob angerissen –, also letztendlich altersbezogen die Patientenrisikofaktoren abgeglichen, man hat altersbezogen die INR-Einstellung verglichen, und man hat sich altersbezogen die Komorbiditäten angeschaut. Bei all diesen Analysen kam nicht heraus, dass da Unterschiede zwischen den unter 65-Jährigen und den über 65-Jährigen sind. Das hat im Grunde genommen die Behörde dazu veranlasst bzw. bezüglich der medizinischen Rationale, warum unter 65-Jährige nicht profitieren, dazu geführt, dass man das eben nicht als Zufallsbefund deklariert hat. Mehr kann man momentan an dem Punkt, glaube ich, nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Reicht das als Antwort, Herr Carl?

Herr Dr. Carl: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Als nächstes Herr Klamroth; dann Herr Wille und Herr Rodewyk.

Herr Dr. Klamroth (GTH): Ich möchte noch einmal auf die TTR zurückkommen; denn aus klinischer Sicht ist das sehr wohl ein wichtiges Kriterium. Alle unsere Algorithmen – stellen wir Patienten um oder neu ein – beruhen nämlich darauf, wie gut die TTR in der Vergangenheit gewesen ist. Das heißt, in den meisten Krankenhäusern, auch in unserem Krankenhausverbund hier in Berlin, ist die Regel, dass Patienten, die eine gute TTR haben, die gut eingestellt sind, nicht auf ein neues orales Antikoagulans umgestellt werden. Ich denke, es hat für den klinischen Alltag einen erheblichen Wert, das auch zu beachten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für den klarstellenden Hinweis. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte nur noch einmal ganz kurz auf Herrn Krekler eingehen. Ich glaube, wir können hier nicht so stehen lassen, dass eine Interaktion nicht belegt ist. Sie ist für bestimmte Endpunkte, gerade für die Blutungsendpunkte, belegt. Und, weil Sie gerade gesagt haben, es sei überhaupt keine Interaktion da: Also das ist nach Ihren eigenen Analysen definitiv nicht der Fall. Die Interaktion ist mit p-Werten für den Interaktionstest belegt, die deutlich unter der kritischen Grenze von 0,05 liegen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu direkt Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte noch einmal auf die Interpretation der p-Werte bei diesen Subgruppentests hinweisen. Selbst wenn wir einen p-Wert $< 0,05$ haben, sollten wir vorsichtig sein, dort von Beleg zu reden. Es gibt einige Dinge, wo der p-Wert ausschlägt, wo er $< 0,05$ ist. Geht man aber in die Tabellen rein, stellt man fest, dass, wie Herr Krekler sagt, die Effekte auf der richtigen Seite liegen, aber variieren. Das heißt, man würde im Prinzip von einer quantitativen Differenz sprechen, wenn man diesen p-Werten hier glauben würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ein Beispiel aus dem alltäglichen Leben, mal wieder unter dem Aspekt Lebensqualität. Für einen Patienten stellt die Alternative, jetzt ein Medikament zu nehmen, wo er nicht jede Woche in die Praxis kommen muss, oder eben eines, bei dem er jede Woche in die Praxis kommen muss – formal sollen wir ja wöchentlich die INR-Bestimmung durchführen –, schon einen erheblichen Unterschied in der Lebensqualität dar. Und gerade bei den unter 65-Jährigen, die möglicherweise noch berufstätig sind, stellt das zumindest bei uns in den Praxen immer ein großes Problem dar. Die Selbstmessungen werden zumindest aus meiner Erfahrung in den letzten Jahren von den Krankenkassen zunehmend häufiger abgelehnt. Daher noch einmal die Frage: Waren bei den Patienten, die bei Ihnen in den ganzen Studien waren, irgendwelche Selbstmesser dabei, oder waren das alles nur in den Zentren eingestellte Patienten?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Es handelt sich ja hier um eine verblindete Studie; das heißt, sämtliche INR-Messungen, die außerhalb der Studie gemacht werden, sind strengstens untersagt gewesen,

(Herr Dr. Rodewyk: „Verboten“, ich weiß!)

weil man ja ansonsten die Studie entblinden würde. Wir haben für die eine Gruppe, die auf Apixaban waren, verblindet sozusagen „Schein“-INR-Werte gehabt, und die, die auf Warfarin waren, haben dann die echten gehabt. Die Medikation wurde simuliert, um die Verblindung zu erhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Als Nächstes Herr Eyding, dann Herr Neugebauer.

Herr Dr. Eyding: Ich muss auch noch einmal auf die TTR zurückkommen. Das klingt jetzt ein bisschen so, als ob Sie sagen würden: Wir müssen bei Marcumar eigentlich gar keine INR messen; das macht für den Behandlungseffekt gar keinen Unterschied. – Das ist aber nicht die Praxis und auch nicht die Empfehlung. Insofern steckt eine große biologische Plausibilität dahinter, dass wir diese Interaktion an vielen Punkten messen. Ich sehe die methodischen Probleme genauso. Es kann sein, dass sozusagen das Outcome die INR bestimmt, weil dann wieder an der Medikation moderiert wird. Aber das wird ja eher selten der Fall sein, sodass ich Herrn Wille im Prinzip zustimmen kann. Die Plausibilität für die vielen gemessenen Interaktionen ist ja durchaus gegeben. Man macht aus gutem Grunde die INR-Messung bei Marcumar, um die Patienten möglichst gut einzustellen. Es ist gezeigt, dass die schlechtere Einstellung auch zu einem schlechteren Outcome führt. Insofern verstehe ich nicht so ganz, wie Sie zu dem Schluss kommen, dass das eine genauso beliebige Interaktionsmessung ist wie die, die möglicherweise herauskommen würde, wenn man die Schuhgröße der Patienten misst. Das müssen Sie mir noch einmal erklären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde sagen, das Wort ist ohnehin bei Ihnen, Herr Neugebauer. Sie waren von der Rangfolge als Nächster dran.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gerne Herrn Krekler darauf antworten lassen und auch Herrn Leverkus. Und dann würde ich gerne noch etwas dazu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne. Herr Krekler, bitte. – Also, die Schuhgröße können wir, glaube ich, streichen. Der Begriff war eben gefallen; das war aber, glaube ich, nicht so ernst gemeint.

(Heiterkeit – Zuruf von Herrn Dr. Eyding)

- Ja, das ist ja jetzt auch schon zum zweiten Mal wieder aufgegriffen worden.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Wir wollen uns nicht dahin gehend verstanden wissen, dass wir sagen, dass eine INR-Kontrolle unter Marcumar-Therapie sinnlos ist. Ich meine, das ist die Praxis. Wir stellen hier nur auf die Studienbedingungen ab. Selbstverständlich ist die INR-Messung unter einer Vitamin-K-Therapie genau das, was erfolgen muss, weil man ja den Patienten in diesem engen Fenster halten muss. Sie haben quasi ein Fenster von 2 bis 3 INR; darin müssen Sie den Patienten halten. Das ist ja auch der große Nachteil der Therapie: Wenn sie sich in dem Bereich abspielt – hocheffektiv, aber wenn Sie das Fenster verlassen, haben Sie, wenn Sie darunter fallen, relativ abrupt einen Wirkverlust, wenn Sie darüber hinausgehen, ein erhöhtes Risiko für mehr Blutungen. Ein wesentlicher Motivator, solche Substanzen zu entwickeln, war eben auch, genau diese Problematik, die uns alle in der Vergangenheit gestört hat, zu verbessern. Gegenüber einer Substanz wie Apixaban, die im Grunde genommen nach drei bis vier Stunden eine volle Antikoagulation bewirkt, müssen Sie bei Marcumar eben warten, bis Sie das damit quasi überhaupt erreichen, und müssen ständig kontrollieren. Das ist viel mehr Aufwand, klar, es ist auch managebar, weil die Daten sind die Daten. Das eine ist eben klinische Studie, das andere ist praktische Medizin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Leverkus noch einmal.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte einfach nur darauf hinweisen, dass man bei diesen vielen Tests vorsichtig sein muss. Das darf man nicht überinterpretieren. Dann ist sicherlich noch wichtig, dass es kein subgruppenbildendes Merkmal ist. Und drittens: Es mag sicherlich sein, dass

das in der klinischen Praxis etwas sehr Wichtiges ist. Aber es ist doch die Frage: Ist es deshalb auch ein Surrogat? Und ist es denn ein valides Surrogat?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Neugebauer, bitte.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte nur kurz darauf hinweisen, Herr Hecken: Wir haben noch einen zweiten Punkt, auf den ich ganz gerne noch eingehen möchte. Ich weiß nicht, wie viel Zeit wir heute zur Verfügung gestellt bekommen. Nur der Ordnung halber von unserer Seite: Es ist uns wichtig, auch den zweiten Punkt heute mit Ihnen zu diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Der erste Punkt ist, glaube ich, abgehakt. Ich habe jetzt gerade gesehen, dass sich Frau Nahnauer noch gemeldet hat. Aber der erste Punkt ist jetzt, glaube ich, abgehakt. Wir haben die Schuhe und die Schuhgrößen jetzt hinreichend oft ausgetauscht. Ich glaube, ein weitergehender Erkenntnisgewinn ist da nicht zu erwarten. Unser Ziel war, dass wir so gegen 13 Uhr mit der Anhörung durch wären. Also, eine halbe Stunde haben wir noch. – Frau Nahnauer, Sie haben noch eine Frage. Dann würden wir zum zweiten Punkt gehen.

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe eine Frage hinsichtlich des Informationsmaterials für den Patienten und der Patientenkarte. Ich finde diesen Hinweis darauf nicht in der Fachinformation, die ja den Ärzten zur Verfügung steht. Wie stellen Sie das denn sicher?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Wir haben natürlich eine entsprechende Patientenkarte, dass sich der Patient auf einem Antikoagulans befindet, mit dem er selig ist. Das wird auch in der Zukunft in der Packungsschachtel drin sein. Das war uns wichtig, weil natürlich sichergestellt werden muss, dass die Patienten das auch ausgehändigt bekommen. Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt an, dass die Aufklärung der Patienten entsprechend erfolgen muss, dass sie wissen, dass sie wie bei Marcumar eine Antikoagulation einnehmen, und dass das nicht irgendwie verharmlost wird. Dies ist ein ganz wichtiger Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das ausreichend, Frau Nahnauer?

Frau Dr. Nahnauer: Sie haben jetzt beschrieben, dass Sie das wichtig finden. Aber Sie haben mir noch nicht gesagt, wie Sie das sicherstellen. Also, es geht nicht allein darum, dass die Patientenkarte jetzt in der Packung ist, sondern auch darum, wie Sie die Ärzte darüber informieren. Oder gehen Sie jetzt davon aus, dass die Fachinformation dies alles abdeckt?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Wir haben natürlich einen Risk-Management-Plan für die Substanz, wo eben genau festgelegt wird, wie die Ärzte zu informieren sind. Das ist erfolgt, und der Außendienst – er spielt dabei eine wichtige Rolle – stellt den Ärzten die ganzen Materialien zur Verfügung. Das heißt, wir nehmen natürlich ernst, dass die entsprechende Information auch an den Patienten gelangt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Sie sehen das Problem. „Wir nehmen es ernst und arbeiten daran“, so fasse ich Ihre Aussage jetzt einmal ein bisschen despektierlich zusammen. – Frau Nahnauer, sehen Sie das auch so?

Frau Dr. Nahnauer: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Neugebauer, zweiter Punkt.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht ganz kurz noch zu dem vorherigen Thema. Es passiert heute. Der Außendienst hat es. Ich zeige Ihnen hier den Leitfaden für Ärzte. Vielleicht wird das Ganze dann plakativer, bevor wir noch hier herumreden. Das geht heute über den Außendienst raus an die Ärzte; die werden informiert. Gleichzeitig ist es eben beigelegt. Ich hoffe, damit ist das beantwortet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Zweiter Punkt, Herr Neugebauer. Bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Der zweite Punkt, über den wir gerne sprechen würden, ist die Ergebnissicherheit bei den für VKA-ungeeigneten Patienten. Ich würde Herrn Muschaweck bitten, dass er dazu kurz etwas sagt.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank. – Wir würden, wie Herr Neugebauer sagt, sehr gerne explizit auf den Punkt „Ergebnissicherheit bei der AVERROES-Studie“ eingehen. Warum? Wir sehen, dass in der vorliegenden Dossierbewertung die zulassungsrechtlichen wie auch ethischen Besonderheiten der AVERROES-Studie von Apixaban im Vergleich zu Aspirin nicht vollumfänglich gewürdigt wurden. Warum das? Um das genauer beurteilen zu können, ist es sehr wichtig, zu verstehen, dass die AVERROES-Studie aufgrund von nachgewiesener Überlegenheit von Apixaban im Vergleich zu Acetylsalicylsäure vorzeitig beendet werden musste. Das IQWiG geht in seinem *Methodenpapier 4.0*, was das Thema der Ergebnissicherheit angeht, sehr explizit auf die Regularien der Zulassungsbehörde ein. So forderte es zwei klinisch randomisierte Studien mit gleicher Effektrichtung, um einen Beleg ableiten zu können. In besonderen Ausnahmefällen, wenn die Studie eine besondere Güte und eine besondere Größe hat, reicht eben auch eine Studie, um einen Beleg ableiten zu können. Explizit keine Regelung gibt es für den Fall, dass eine Studie vorzeitig aufgrund von überlegener Wirksamkeit beendet werden muss. Die formale Forderung, wie sie in der Dossierbewertung nach zwei Studien auch erhoben worden ist, ist in dieser Hinsicht auch ethisch relativ schwierig, weil die erste Studie ja bereits wegen klarer Ergebnisse beendet wurde.

Wir wollen an der Stelle gar nicht explizit noch darauf eingehen, ob hier irgendwo etwas rechtlich und faktisch Unmögliches gefordert wird, aber es ist uns dennoch sehr wichtig, klarzumachen, dass eine vorzeitige Beendigung eben nicht basierend auf einem Hinweis passiert, sondern auf Basis von prädefinierten, confirmatorisch durchgeführten Interimsanalysen, die aus unserer Sicht eben auch einen Beleg rechtfertigen.

An der Stelle ist es sicher ganz sinnvoll, noch einmal auf die Fachinformation hinzuweisen, die im Zusammenhang mit der AVERROES-Studie von eindeutiger Evidenz bei Vermeidung, bei Verringerung des Auftretens von Schlaganfällen und systemischen Embolien spricht.

Zusammenfassend zu diesem Punkt von unserer Seite: Wir sind der Überzeugung, dass aus Studien, die aufgrund von nachgewiesener überlegener Wirksamkeit abgebrochen werden – hier gleichzeitig Halbierung des Schlaganfallrisikos und Reduktion des Risikos für systemische Embolien um fast 85 Prozent –, die Ableitung „Beleg“ durchaus gerechtfertigt gewesen wäre und, je nach Interpretation der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, eben auch ein „erheblich“. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Beim Vergleich mit ASS wäre für mich die erste Frage: Was sind damit überhaupt für Patienten gemeint, die dort in dieser AVERROES-Studie untersucht werden? Ich habe eigentlich aus der Formulierung der Indikation für Apixaban keine Formulierung gefunden, wo genau diese Patienten speziell angesprochen werden. Sie sind sicherlich mit der Indikation abgedeckt, aber

was das eigentlich für Patienten sind, ist völlig unklar. Es sind Patienten, die, so wird es genannt, „ungeeignet“ sind. Es gibt keinerlei Kriterien in der Studie, auch nicht in der Formulierung in dieser Subgruppenbetrachtung, was als zweckmäßige Vergleichstherapie gelten soll. Wenn man in den europäischen Bewertungsbericht schaut, findet man folgende Gründe, warum die Patienten nicht für VKA-geeignet waren: zu 37 Prozent, dass die Patienten sich geweigert haben, das einzunehmen oder das nicht wollten – aus welchen Gründen wissen wir nicht; es gab keine Kriterien –, zu 42 Prozent, weil die INR-Einstellung nicht möglich war – auch da bleibt völlig offen, was dahintersteht –, und zu 5 Prozent, dass Patienten zuvor unter VKA eine Blutung hatten. Man kann sich sicherlich überlegen, ob das in diesem Fall sinnvoll ist.

Die Relevanz dieser Patientenpopulation für den klinischen Alltag ist für mich erst einmal völlig unklar, auch aus einem anderen, ganz wesentlichen Grund: Wenn Patienten tatsächlich für VKA nicht geeignet sind, haben wir weitere Alternativen, die ich auch als die zweckmäßigen bezeichnen würde. Zum Beispiel haben wir speziell Clopidogrel in der Kombination mit ASS, sogar genau in der Indikation beschrieben. Diese Kombination ist zugelassen für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen mit Vorhofflimmern. Und wir haben natürlich auch die anderen beiden neueren oralen Antikoagulanzen Dabigatran und Rivaroxaban. Vielleicht noch ein Weiteres: Für ASS als Monotherapie für die Patienten, wie Sie hier die Zulassung für Apixaban haben, werden in den aktuellen Leitlinien genau diese Kombination ASS plus Clopidogrel oder eben auch einzelne neuere orale Antikoagulanzen empfohlen.

Von daher ist für mich die Aussagekraft dieser AVERROES-Studie ziemlich unklar. Ich meine auch, dass der europäische Bewertungsbericht das genauso gesehen hat und herausgelesen zu haben, dass speziell für diese Gruppe eigentlich keine Zulassung vertretbar erschien. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wille. – Herr Raming, bitte.

Herr Dr. Raming (Boehringer Ingelheim): Das hat sich durch die Ausführungen von Herrn Wille von der AkdÄ erübrigt. Diesen können wir uns, was ASS angeht, vollumfänglich anschließen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Danke. – Die Population, die in der AVERROES-Studie untersucht worden ist, ist eine durchaus existierende Population. Das war, glaube ich, der Punkt, dass es diese Patienten nicht gäbe. Es gibt eine Arbeit von Bungard, eine Metaanalyse, die die Gründe darlegt, warum Patienten ungeeignet für Vitamin-K-Antagonisten sind. Im Grunde genommen deckt sich diese Population mit der, die in AVERROES eingeschlossen worden ist. Insofern gibt es diese Patienten. Wir sehen das auch zum Beispiel in dem AFNET-Register, das vom BMBF seit zehn Jahren gefördert wird, dass, und zwar abhängig vom Alter, immer mehr ältere Patienten auf Aspirin kommen; das heißt, es gibt Referenzen von Ärzten und auch von Patienten, dass eben keine Vitamin-K-Einstellung erfolgt. Insofern gibt es diese Gruppe. Es ist hochrelevant; das Ergebnis ist auch absolut eindeutig. Insofern verstehe ich die Diskussion hier nicht so ganz, dass es diese Patienten nicht gebe. Aber vielleicht helfen Sie mir noch mal auf die Sprünge, dass ich das weiter adressieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielleicht Herr Wille dazu; dann Frau Müller.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich habe nicht abgestritten, dass es die Patienten nicht gibt. Ich möchte sie gerne nur genauer definiert haben. Ich würde des Weiteren natürlich erst einmal entsprechend der gängigen bzw. aktuellen Leitlinienempfehlungen überlegen, warum diese Patienten denn nicht für eine Kombination mit ASS plus Clopidogrel geeignet sind, was nachweislich in einer großen Studie,

ACTIVE C-Studie, der alleinigen Therapie mit ASS überlegen war, und warum für diese Patienten dann nicht andere Alternativen – Rivaroxaban, Dabigatran – gesucht werden. Ich will überhaupt nicht abstreiten, dass es spezifische Kontraindikationen und spezifische Probleme mit der VKA-Einstellung gibt. Diese Patienten gibt es sicherlich. Aber diese müsste man tatsächlich genau definieren. Und das ist im Grunde nicht gemacht worden, auch nicht bei dieser Unterteilung, wie jetzt die Datenlage ausgewertet wird. – Danke.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Die Gründe sind in der Publikation sehr explizit in etwa 40 Kategorien dargelegt. Das kann man alles nachlesen. Zum zeitlichen Verlauf: Die Zulassung der Kombination Clopidogrel/Aspirin ist erfolgt, nachdem die Studie AVERROES gemacht worden ist. Auch die NOACs, also Rivaroxaban, Dabigatran, hat es zu dem Zeitpunkt noch gar nicht gegeben. Das ist im Grunde genommen eigentlich der Hauptgrund, warum die Studie so durchgeführt worden ist und darauf basierend dann auch die Evidenz erbracht hat.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist: Wir haben zusammen mit der Fremdfirma Sanofi damals die Studie ACTIVE A unterstützt, durchgeführt, auf die Herr Wille abhebt. Hier gibt es in der Kombination mit Clopidogrel auch signifikant mehr schwere Blutungen, und man muss eine sehr strenge Risiko-Nutzen-Abwägung machen, welchen Patienten man eine Kombination Aspirin/Clopidogrel anstelle von Aspirin gibt. Das war die damalige Fragestellung eben in der Ära vor den neuen oralen Antikoagulanzen. Es hat eine Zulassung darauf gegeben, aber in den Leitlinien – die ESC-Leitlinie ist da, denke ich mir, eigentlich die wesentliche Leitlinie, die auch die Risiko-Nutzen-Abwägung bringt –, ist für Aspirin/Clopidogrel weitgehend kein Raum mehr. Das heißt, in der heutigen Zeit würde man das sicherlich so nicht verfolgen, es sei denn, es handelt sich um Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und einem Stent, wo man so was machen muss, wo man dann auch noch immer in der Zwickmühle ist, zu schauen, ob man den Patienten einer Triple-Kombination unterziehen muss. Diese Fragestellungen sind bei uns auf der Agenda, und wir werden hierzu entsprechende Studien designen und auch durchführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Krekler. – Frau Müller und Herr Wille.

(Frau Dr. Müller, an Herrn Dr. LangHeinrich gewandt: Wollten Sie?)

– Nein, Herr LangHeinrich hatte zurückgezogen. Das war eben beantwortet worden.

Frau Dr. Müller: Gut. – Ich möchte zurückkommen auf den Punkt vom Anfang, und zwar Ihre Begründung, warum die Studie – Sie haben das ja klar ausgeführt – vorzeitig abgebrochen wurde. Es war ja eine geplante Zwischenanalyse, es waren vordefinierte Kriterien, das hat ein unabhängiges Data Monitoring Committee entschieden, alles sehr sachgerecht und wie es sein sollte. Das ist ja ein Spannungsbereich zwischen dem Schutz von Patienten, also dass man ab einem bestimmten Zeitpunkt abbricht, und der größtmöglichen Aussagesicherheit, die man zu dem Zeitpunkt unserer Einschätzung nach eher noch nicht erreicht hat. Denn wenn man warten würde, bis man sozusagen größtmögliche Sicherheit hat, dann würde man ja die Patienten unnötig gefährden. Die Frage ist nun: Würden Sie das tatsächlich so vertreten, wie ich das jetzt verstanden haben, dass sich aufgrund der Tatsache, dass Sie sich da ganz lege artis und korrekt verhalten haben, nur ein Beleg ableiten lässt, weil Sie sozusagen diese Abbruchkriterien getroffen haben, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Die Planung, welcher Studienerfolg, erfolgt analog den Planungen von nicht sequenziellen Studien. Das heißt, man macht eine Fallzahlschätzung und hat im Prinzip dort die Spielregeln wie bei einer nichtsequenziellen Studie, dass man sagt, man muss das α -Niveau von 5 Prozent halten. Das α -Niveau wird aber nach gewissen statistischen Kriterien auf die

Analysezeitpunkte verteilt, sodass das sichergestellt ist. Es gibt mathematische Kriterien, nach denen man abbrechen oder nicht abbrechen kann, die prädefiniert sind. Und diese Studien werden natürlich sowohl von den Zulassungsbehörden als auch von der Ethikkommission genehmigt.

Die Frage der Sicherheit, also: „Wann treffe ich die Entscheidung?“, ist vorab mathematisch definiert, ähnlich wie bei den klassischen Studien. Dadurch ist es im Prinzip auch so, dass ich damit den Beleg erlange, den Nachweis einer Wirksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, der Exit-Punkt ist vorher definiert. Er wird nicht willkürlich festgelegt.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich habe jetzt Herrn Wille, Herrn Kaiser, Herrn Eyding. Dann würde ich da gerne einen Cut machen. Wir können das noch vier Stunden diskutieren, aber das fördert die Erkenntnis nicht. – Also, bitte schön.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte nur noch eine ganz kurze Anmerkung machen zu Clopidogrel und ASS. Dass es in den Leitlinien keine Rolle mehr spielt, ist einfach nicht richtig. In mehreren amerikanischen, kanadischen und australischen Leitlinien wird es genau, wie ich es vorhin dargestellt habe, positioniert. Im Gegenteil: ASS spielt keine Rolle mehr; und die einzige Leitlinie, die halt dieser Kombination keinen großen Stellenwert mehr einräumt, ist die europäische Leitlinie – das aber, weil anstelle dessen eben die anderen auch mit empfohlen werden. Hier bliebe für mich die Frage: Warum ein Vergleich mit ASS? – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser und dann Herr Eyding.

Herr Dr. Kaiser: Zu Clopidogrel. Clopidogrel hat eine eingeschränkte Zulassung; das muss man auch beachten. Es hat eben nur eine Zulassung für Patienten mit geringem Blutungsrisiko. Man muss sich fragen, ob das ausgerechnet diejenigen Patienten sind, die jetzt eben für die VKA-Therapie nicht infrage kommen. Das ist, glaube ich, nicht unbedingt die Patientenklientel. Die Zulassung muss man hier schon genau beachten.

Zur Eignung der Studie als Beleg. Dass rein formal bestimmte Kriterien erfüllt werden, heißt natürlich nicht, dass man für die konkrete Fragestellung der Nutzenbewertung einen Beleg hat. Diese Studie hat ja gewisse andere Probleme, auch der Interpretierbarkeit und der Übertragbarkeit, die unter anderem sowohl im EPAR angesprochen worden sind als auch von uns, beispielsweise die Auswahl der Patienten nach objektiven oder subjektiven Kriterien. Sie sehen zwar keinen Subgruppeneffekt zwischen den sogenannten objektiven und subjektiven, aber die Objektivität der Auswahlkriterien selber, des Recruitments für diese Studie, sind ja auch im EPAR kritisiert worden.

Man muss sich also schon fragen: Sind das die richtigen Patienten? Nur weil dieses eine formale Kriterium erfüllt ist, zu sagen: „Damit ist ein Beleg gegeben“, wäre eine etwas verkürzte Schlussfolgerung. Sie müssen sich überlegen, ob die Studie die Aussage abschließend für die Nutzenbewertung trifft.

Daneben bleibt auch noch das Problem der unterschiedlichen ASS-Dosis und einer ASS-Dosis, die in diesem Bereich in Deutschland so nicht bzw. nur teilweise verwendet wird, ganz überwiegend aber in einem bestimmten Bereich oder nur in einer bestimmten Dosis. Auch dieses Merkmal ist wieder aus dem bekannten methodischen Problem so nicht zu interpretieren. Aber es zeigen sich Unterschiede bei bestimmten ASS-Dosen. Damit haben Sie im Grunde genommen keine Studie, die für die Frage-

stellung hier in Deutschland ganz sicher abschließend eine Aussage bringt. Wir denken nach wie vor, auch nach Ihren Ausführungen in den Stellungnahmen, dass sich daraus kein Beleg ergibt, sondern eigentlich nur ein Hinweis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Muschaweck, Herr Eyding und Herr Wörmann. Dann würde ich die Rednerliste schließen.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht ganz kurz noch. Die verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien – auch in der Patientenpopulation für Patienten, die für Vitamin K ungeeignet sind – sind natürlich ausreichend und intensiv mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen des Beratungsgesprächs diskutiert worden. Das Ergebnis ist das Ergebnis. Ich glaube, auch die Entscheidung, die NOACs, die anderen neuen oralen Antikoagulanzen an der Stelle nicht auszuwählen, war eine bewusste Entscheidung, weil sie eben erst sehr neu auf dem Markt waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Das stimmt.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Insofern ist die Kritik da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Auch ich möchte auf den vorzeitigen Abbruch zu sprechen kommen. Ich glaube, ich kann dem, was Herr Leverkus ausgeführt hat, folgen, dass das sicher ist. Die Frage ist noch nach dem Ausmaß, nach dem Effekt, den man dann misst. Es gibt ja viele Untersuchungen, die zeigen, dass das Ausmaß eigentlich durch den vorzeitigen Abbruch unterschätzt wird. Da würde ich Sie einfach noch einmal bitten, das zu kommentieren – vielleicht auch das IQWiG – warum das bei der Bewertung der Studie eigentlich keine große Rolle gespielt hat, was das Ausmaß des Zusatznutzens angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Möchte der pU oder das IQWiG etwas dazu sagen? – Das IQWiG möchte nichts dazu sagen. Der pU? – Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Es ist richtig, dass es möglich ist, dass der Effektschätzer „biased“ ist. Das ist aber im Prinzip auch bei der IQWiG-Bewertung berücksichtigt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding fragt, inwiefern.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ja, das ist bei der Einschätzung, bei dem Beleg, Hinweis, glaube ich, berücksichtigt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das habe ich nicht gesehen. Hinweis oder Beleg zielen nämlich ein Stück weit auf die Ergebnisqualität ab; „beträchtlich“ oder „gering“ oder „erheblich“ ist dann der Effekt. Und Herr Eyding hat ja nach den Auswirkungen auf den Effekt und nicht auf das Ausmaß des wissenschaftlichen Beleges in seiner Frage abgezielt, wenn ich das richtig verstanden habe. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann sage ich doch etwas dazu. Es ist nicht explizit berücksichtigt worden genau in dem Sinne, wie Sie es jetzt gerade beschrieben haben; wir haben eben nicht gesagt, das ist geringere Ergebnissicherheit oder so was. Implizit findet das insofern Berücksichtigung, als dass Sie bei einer Studie, die vorzeitig abgebrochen wird, weniger Ereignisse haben und damit eine geringere Präzision der Schätzung und damit ein breiteres Konfidenzintervall, und bei unserer Methodik zur Ablei-

tung des Ausmaßes des Zusatznutzens spielt das Konfidenzintervall eine große Rolle. Die Analysen für vorzeitig abgebrochene Studien zeigen ja nicht eine grundsätzliche Effekturnkehr, sondern sie zeigen gegebenenfalls einen geringeren Effekt bezogen auf den Effektschätzer, bezogen auf die Präzision und die untere Grenze des Konfidenzintervalls aber nicht. Insofern spielt das, denke ich, für die Ausmaßbestimmungen keine Rolle.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Eyding hat genickt. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur ganz sicherstellen, dass die Studie nicht völlig schlechtgemacht wird. Das ist keine intellektuell so befriedigende Studie wie manch andere Studien mit vielen Patienten, die sehr homogen sind. Ich glaube, diese Studie ist ziemlich nah an der Realität dran; denn die Gruppe der Patienten, die für VKA nicht geeignet sind, und auch die, die wir nicht mit Clopidogrel und ASS zusätzlich behandeln würden, ist überhaupt nicht klein, gerade weil das Risiko ASS und Clopidogrel ziemlich hoch ist, was Blutungsrisiken angeht. Ich habe noch einmal nachgesehen: Über die Hälfte der Patienten in dieser Studie hatten mehr als einen Grund, nicht VKAs zu bekommen. Das ist eben bei älteren Patienten keine kleine Gruppe. Insofern glaube ich schon, dass man das in die Nutzenbewertung hereinbringen muss, dass das keine kleine Gruppe ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich frage mal in die Runde: Gibt es noch weitere Fragen? – Herr Wille, bitte schön.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte fragen, ob wir noch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für die VKA-Gruppe kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte dazu jemand Fragen stellen?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich habe eine Frage dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das dürfen Sie, gerne. – Wenn Sie noch eine Frage außer der Frage, ob wir noch darauf zu sprechen kommen, haben, dann dürfen Sie die stellen.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Gut. Es ist ja so: Die Studien sind mit Warfarin als Vergleichstherapie gemacht worden, und bei uns ist, glaube ich, 99 : 1 die Verordnung Phenprocoumon. Das ist ja in der Dossierbewertung thematisiert worden. Ich finde, dass diese Unsicherheit nicht zu unterschätzen ist. Es gibt tatsächlich bisher keine direkten Vergleichsuntersuchungen mit patientenrelevanten Endpunkten. Es gibt vergleichende Beobachtungsstudien, die gezeigt haben oder darauf hinweisen – ich sage das mal vorsichtig –, dass mit Phenprocoumon eine stabilere und auch sichere Einstellung im Vergleich zu Warfarin möglich ist. Ich habe mich so ein bisschen gefragt, warum hier diese VKAs als Gruppe akzeptiert werden. Aus anderen Verfahren kenne ich das so, dass dann, wenn das gemacht wird, tatsächlich auch die Äquivalenz positiv nachgewiesen worden sein muss. Das sehe ich in diesem Fall eigentlich nicht. Das ist die Frage, die ich habe. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wille. Ich muss an der Stelle sagen, dass das, was jetzt von Ihnen hier hinterfragt wird, dem pU von uns so zugestanden worden ist. Wir haben eben hier entsprechende Definitionen vorgenommen. Ob die am Ende richtig waren, das mag dahingestellt sein. Wobei ich sage, es spricht eine generelle Vermutung dafür, dass die von uns bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie immer richtig ist.

(Heiterkeit)

Das möchte ich auch gerne im Protokoll so sehen,

(Heiterkeit)

weil das ja an jeder Stelle immer dann, wenn es in andere Richtungen geht, hinterfragt und kritisiert wird. Aber wenn man sich die Frage, die man sich in der Tat stellen kann, gerade wenn man sich die ASS-Population anschaut, stellt, ob da möglicherweise eine Studie deshalb so früh wegen grandioser Überlegenheit abgebrochen worden ist, weil möglicherweise die zweckmäßige Vergleichstherapie doch nicht so adäquat war, ist darauf zu sagen: Das ist etwas, was man hier an der Stelle dem pharmazeutischen Unternehmer als vom G-BA vorgegeben und zugestanden ansehen muss. – Insofern muss auf dieser Basis auch bewertet werden. Herr Wille dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ganz kurz ein Kommentar. Es ist wahrscheinlich aber auch erlaubt, andere Bewertungen zu haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Natürlich. Man muss sie nur relativieren angesichts dessen, was wir gefordert haben. Denn wir messen in anderen Fällen ja auch an der von uns vor- bzw. aufgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie, die an vielen Stellen eben auch in andere Richtungen kritisch hinterfragt wird. Nur darauf wollte ich hinweisen. Ich wollte damit keine Bewertung vornehmen, sondern nur sagen, dass es hier keine willkürliche Auswahl durch den pU gegeben hat, sondern nach Beratung durch den G-BA eben hier entsprechende Dinge angelegt worden sind. Okay.

Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Möchten Sie noch etwas sagen, Herr Neugebauer? Ich glaube, es ist alles erschöpfend gesagt worden.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Es ist, denke ich, alles erschöpfend diskutiert worden. – Ich bedanke mich für den konstruktiven Dialog. Ich hoffe, wir konnten so weit Ihre Fragen beantworten. Vielen Dank dafür.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch. Wir werden jetzt die entsprechenden Beratungen anzustellen haben und werden uns mit den hier gerade diskutierten Fragestellungen – Wie sieht es mit den Ergebnissen aus in Abhängigkeit von der Vergleichstherapie? Wie sieht es aus mit den Ergebnissen mit Blick auf gut eingestellte Patienten? Welche Relevanz haben diese Dinge? Was ist hinsichtlich der Ergebnissicherheit in der ASS-Gruppe, wo eine Studie relativ flott abgebrochen wurde, zu sagen? Wie sind hier die daraus abzuleitenden Schlussfolgerungen zu bewerten? – in der gewohnten Art und Weise auseinandersetzen und das auch mit der uns gegebenen Akkuratess tun.

Wir bedanken uns dafür, dass Sie hier waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.57 Uhr