

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Apixaban

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2015
von 14.46 Uhr bis 16.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Krekler

Herr Neugebauer

Herr Pfeil

Herr Dr. Hack

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

Herr Kloss

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

Herr Prof. Dr. Creutzig

Herr Dr. Wille

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

Frau Hülsebeck

Frau Dr. Weyrauch

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

Herr Dr. Zehelein

Frau Dr. Atz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmer des **Verbands forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben

Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA):**

Herr Prof. Dr. Bauersachs

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf

Beginn der Anhörung: 14.46 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung! Es geht um ein neues Anwendungsgebiet von Apixaban. Grundlage des heutigen Anhörungsverfahrens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26.11.2014, die Ihnen allen bekannt ist und zu der Sie auch Stellung genommen haben.

Ich glaube, wir werden uns heute mit einigen wichtigen Fragestellungen beschäftigen müssen. Mich würde auf alle Fälle interessieren, wie es sich mit der Prophylaxe verhält – ob eine längere Prophylaxe regelhaft erforderlich ist – und ob die medikamentöse Langzeitprophylaxe auf sechs Monate zu begrenzen ist, so wie es von verschiedenen Stellungnehmern hier vorgetragen worden ist. Dann werden wir uns mit den unterschiedlichen Ergebnissen der Nutzenbewertung für Patienten mit unterschiedlichem Body Mass Index zu beschäftigen haben, und wir werden uns auch mit den Effekten, insbesondere den Blutungen, etwas intensiver zu befassen haben. Das soll aber keine abschließende Aufzählung der hier relevanten Dinge sein.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Herrn Dr. Krekler von Bristol, Herrn Neugebauer – er war heute Morgen schon da; ich habe ihn gesehen –, Herrn Pfeil, Herrn Dr. Hack, Herrn Kloss von Pfizer, Herrn Professor Creutzig von der AkdÄ, Herrn Dr. Wille von der AkdÄ, Frau Hülsebeck von Bayer, Frau Dr. Weyrauch, ebenfalls von Bayer Vital, Herrn Dr. Zehelein von Boehringer, Frau Dr. Atz von Boehringer, Herrn Professor Wörmann, Herrn Dr. Klamroth von der DGHO, Frau Orben und Herrn Rasch – auch am altbekannten Platz –, Herrn Professor Bauersachs von der DGA und Herrn Privatdozent Dr. Beyer-Westendorf, auch von der DGA. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, es sind alle aufgerufen worden.

Dann ein kurzer geschäftsleitender Hinweis – das ist den meisten von Ihnen bekannt –: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Ihren Namen und die entsendende Organisation oder das entsendende Unternehmen, wenn Sie sich zu Wort melden, und benutzen Sie bitte das Mikrophon.

Ich möchte jetzt dem pU die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die relevanten Dinge, die den Bemerkungen zur Nutzenbewertung des IQWiG noch hinzuzufügen sind, kurz vorzutragen. Dann werden wir in die bekannte Fragerunde einsteigen. – Herr Neugebauer, machen Sie es wieder? Das ist Ihr zweiter Einsatz für heute. Für uns ist es der fünfte. Insofern hatten Sie eine kleine Regenerationsphase. – Bitte schön, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herr Hecken, vielen Dank. – Ja, das ist richtig. Ich weiß, Sie haben heute eine Mammut Sitzung, und es ist nicht die letzte für heute, wie ich gesehen habe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es kommen noch zwei, ja. Dann haben wir aber das komplette Krankheitsportfolio, das man sich so vorstellen kann, durch: vom Kurzdarmsyndrom über die Alkoholreduktion bis hin zu anderen Dingen; das ist ja auch ganz hübsch.

(Heiterkeit)

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herr Hecken! Erst einmal vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, uns kurz zu der Bewertung zu äußern. Zunächst für alle Beteiligten eine ganz kurze Vorstellung: Auf der rechten Seite sitzen Herr Dr. Krekler

und Herr Dr. Hack; sie werden für die medizinischen Fragen zuständig sein. Herr Kloss und Herr Pfeil werden die methodischen Fragen und Fragen zur Epidemiologie, aber auch zu den Kosten beantworten.

Ich möchte gerne die drei Punkte, die Sie, Herr Hecken, eingangs genannt haben, aufgreifen und hervorheben. Aber zunächst darf ich, wenn Sie es mir erlauben, kurz eine kleine Vorbemerkung zu Apixaban machen. Wir sind ja mit Apixaban bereits zum dritten Mal in diesem Gremium. Durchlaufen haben wir das Verfahren bereits im Hinblick auf zwei Indikationen. Heute geht es um die dritte, nämlich um die Indikation der Behandlung von venösen Thromboembolien, also von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien.

Patienten mit diesen Erkrankungsbildern benötigen eine Antikoagulation. Was heißt das konkret? Die Antikoagulation soll bei Bestehen eines Gerinnsels, entweder im Bein oder in der Lunge, sein Wachstum limitieren und die Voraussetzungen für eine Auflösung verbessern. Die Antikoagulation birgt für den Patienten aber naturgemäß das Risiko von Blutungen; das muss man fairerweise sagen. Bei einer Therapie muss man also immer die Balance zwischen der Wirksamkeit auf der einen Seite und dem Blutungsrisiko auf der anderen Seite im Auge behalten. Die Güte einer Therapie ist daher – ich betone das bewusst – immer unter diesen beiden Gesichtspunkten zu bewerten.

Den Zusatznutzen von Apixaban haben wir im eingereichten Dossier auf der Grundlage der AMPLIFY-Studie dargelegt. Die Studie vergleicht Apixaban im Hinblick auf die neue Indikation direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese besteht aus der Initialtherapie mit niedermolekularem Heparin oder einer parallel eingeleiteten Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Im Folgenden würde ich diese Begriffe im Rahmen dieser Anhörung gerne mit „ZVT“ und „VKA“ abkürzen, weil das dann ein bisschen einfacher ist.

Das Ergebnis der Studie ist, dass Apixaban in Bezug auf die Wirksamkeit, die Vermeidung von rezidivierenden Thrombosen, der Kombination von niedermolekularem Heparin und VKA nicht unterlegen ist, also mindestens vergleichbar wirksam ist. Der wesentliche Zusatznutzen von Apixaban besteht aus unserer Sicht in einem deutlich reduzierten Risiko bezüglich Blutungen. Unter Apixaban wurde das Risiko schwerer Blutungen gegenüber der ZVT um circa 70 Prozent reduziert. Bei klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen war immerhin noch eine Risikoreduktion um 50 Prozent festzustellen. Wir haben also gezeigt, meine sehr verehrten Damen und Herren, dass eine Therapie mit Apixaban ein besseres Verhältnis zwischen der Wirksamkeit und dem Blutungsrisiko erzielt, als es bei der ZVT der Fall ist. Daraus leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, und deswegen sind wir heute hier. Die Dossierbewertung ist Ihnen bekannt. Auch das IQWiG sieht an dieser Stelle einen beträchtlichen Zusatznutzen, wenngleich auch nur für eine Subgruppe von Patienten.

Ich würde im Folgenden gerne kurz auf drei Punkte eingehen – Herr Hecken, Sie hatten sie eingangs kurz erwähnt –: Erstens möchte ich auf den Zusatznutzen von Apixaban in Abhängigkeit vom BMI der Patienten zu sprechen kommen, zweitens auf die Bewertung über den Therapiezeitraum von über sechs Monaten hinaus, und drittens würden wir gerne über die epidemiologischen Daten mit Ihnen sprechen.

Zum ersten Punkt: zum Thema „Unterschiedlicher Zusatznutzen in Abhängigkeit vom BMI der Patienten“. In der Dossierbewertung wird bei Patienten mit einem BMI unterhalb oder gleich 28 kein Zusatznutzen gesehen. Dies wird im Wesentlichen damit begründet, dass in einer Subgruppenanalyse bei diesen – in Anführungszeichen – „dünnere“ Patienten unter Apixaban häufiger nichttödliche Lungenembolien auftraten. Laut Dossierbewertung wiegt dies den Zusatznutzen durch das geringe Blutungsrisiko bei diesen Patienten auf. Ich glaube, Sie können sich vorstellen, dass wir da eine etwas andere Ansicht haben. Deswegen sitzen wir ja heute hier und diskutieren über diesen Punkt.

Wenn wir die Ergebnisse näher betrachten, dann sehen wir, dass es sich bei dem Endpunkt nichttödliche Lungenembolie nur um einen Teil eines Endpunktes handelt. Genau genommen ist dies der weniger schwerwiegende Anteil des Endpunktes aller – ich betone: aller – Lungenembolien. Hier werden also, bildlich gesprochen, die tödlichen Lungenembolien aus unserer Licht abgeschnitten. Schaut man sich nun alle tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien an, findet man diesen vermeintlichen Schaden bei den dünnen bzw. dünneren Patienten nicht mehr. Warum ist das so? Weil unter Apixaban numerisch weniger tödliche Lungenembolien auftraten.

Noch klarer wird das Ergebnis, wenn man sich den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie anschaut. Dieser enthält alle relevanten Endpunkte, die die Wirksamkeit der Antikoagulation charakterisieren, nämlich alle tiefen Beinvenenthrombosen, alle nichttödlichen Lungenembolien und alle thrombosenbezogenen Todesfälle. Auch hier werden keine Nachteile von Apixaban bei den dünneren Patienten beobachtet.

Schließlich macht die These: „Patienten mit einem geringeren BMI profitieren nicht so sehr von Apixaban“ aus unserer Sicht auch in pharmakologischer Hinsicht keinen Sinn. Dies sieht die EMA bei diesen Ereignissen im Übrigen genauso. Sie hat sie als Zufallsbefund klassifiziert.

Was bedeutet dies nun aus unserer Sicht für die Bewertung? In der Konsequenz sind wir der Meinung, dass der beträchtliche Zusatznutzen von Apixaban für alle Patienten gilt, also auch für Patienten mit einem BMI kleiner oder gleich 28. Ich glaube, es ist wichtig, das zu betonen.

Schauen wir uns nun den zweiten Punkt an. Zur Langzeitprophylaxe – auch sie ist schon angesprochen worden – möchte ich Folgendes sagen: In der Dossierbewertung wird hier in zwei Fragestellungen unterteilt, zum einen in die initiale Behandlung und die parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe, zum anderen in eine Langzeitprophylaxe. Dies wird aus der Änderung der Dosierung von Apixaban nach zwölf Monaten abgeleitet. Tatsächlich ist eine Dosisreduktion von Apixaban von zweimal 5 mg auf zweimal 2,5 mg nach sechs Monaten in der Zulassung aber abgebildet und auch vorgesehen.

Wir sind der Ansicht, dass eine Trennung der Anwendungsgebiete nicht sachgerecht ist. Der Darstellung der Anwendungsgebiete in der Fachinformation bezüglich Apixaban – ich spreche hier insbesondere von den Anwendungsgebieten in Kapitel 4.1 – ist die vorgenommene Trennung der Fragestellung nicht zu entnehmen; ich glaube, es ist relevant, das an dieser Stelle so zu sagen. Wir sind der Ansicht, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban für einen hinreichend langen Zeitraum erbracht wurde. Dabei haben wir uns an die Leitlinien der EMA für Studien im Indikationsgebiet gehalten.

Im Hinblick auf bisherige Verfahren ist ein Festhalten an der Trennung der Indikationsgebiete für uns nicht ganz nachvollziehbar. Nach unserem Kenntnisstand wurde bisher nicht für jede Dosierung getrennt bewertet. Zusätzlich haben fehlende Langzeitdaten bisher nicht zu einem Nutzenbeschluss geführt, der nur für einen begrenzten Therapiezeitraum galt wie zum Beispiel in diesem Fall für sechs Monate. Deshalb lautet unser Fazit – das ist, glaube ich, unschwer zu erkennen –: Eine gesonderte Bewertung der Langzeitprophylaxe sollte nicht erfolgen. Ein Zusatznutzen sollte damit für alle Patienten gemäß dem Anwendungsgebiet von Apixaban gelten.

Ich komme nun zum dritten Punkt: zu den epidemiologischen Daten in diesem Zusammenhang. Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass die epidemiologische Datenlage zur Indikation dürftig ist; das kann man so sagen. Im Dossier haben wir Daten auf Basis der verwertbaren Literatur und einer Datenbankstudie dargestellt, die uns zu diesem Zeitpunkt – ich muss betonen: zu diesem Zeitpunkt – zur Verfügung standen. Was die Zahl der potenziellen GKV-Patienten betrifft, ergab sich dabei eine gro-

ße Spanne zwischen 70.000 und 330.000 Patienten. Ich glaube, dies spiegelt auch die Unsicherheit bei der Einschätzung der Daten wider.

Wir stimmen bei der Interpretation dieser Daten mit dem IQWiG nicht ganz überein. Dies gilt besonders für die Darstellung der Größe der Population im Hinblick auf die Langzeitprophylaxe. Auch wenn wir die Bewertung dieser Langzeitprophylaxe, wie bereits gesagt, ablehnen, möchte ich trotzdem ganz kurz zwei, drei Sätze dazu verlieren, wenn Sie mir das gestatten. Die in der Dossierbewertung in diesem Fall angegebene Patientenzahl zur Langzeitprophylaxe ist sehr wahrscheinlich deutlich überschätzt, wenn man es so ausdrücken will. Die Gründe hierfür können Sie der Stellungnahme, die wir eingereicht haben – darauf will ich jetzt nicht im Einzelnen eingehen –, entnehmen. Aufgrund der großen Unsicherheit in Bezug auf die epidemiologischen Daten haben wir unmittelbar nach der Dossier-einreichung eine weitere, exaktere Datenbankstudie durchgeführt, um diese im Stellungnahmeverfahren einreichen zu können. In dieser Datenbankstudie konnten wir einige Unsicherheiten auf Basis der Erkenntnisse aus vorigen Recherchen vermeiden; ich glaube, das ist schon einmal sehr erfreulich. Wir konnten insbesondere die Unsicherheit ausschließen, die durch die Einrechnung von Patienten mit oberflächlichen Thrombosen entstanden ist, die von der Zulassung nicht erfasst sind. Diese konnten nun durch die Verknüpfung mit medikamentösen Therapien ausgeschlossen werden.

Das Ergebnis dieser Studie ist – ich glaube, das ist das entscheidende –: Im Hinblick auf die Inzidenz sprechen wir von 114.000 Patienten, bei der Prävalenz sprechen wir von 241.000 Patienten, und bei der Langzeitprophylaxe – falls man diese Zahl als relevant erachtet – sprechen wir von 127.000 Patienten. Es ist also schon ein wesentlich kleinerer Zeitraum als der, der bei der ersten Datenbank-recherche ursprünglich angesetzt worden war. Deswegen ist es, glaube ich, nicht unerwartet, dass wir zu der Schlussfolgerung kommen, Sie darum zu bitten, die neuen Zahlen, wenn möglich, in Ihrer Diskussion und in der Beschlussfassung zu berücksichtigen.

Damit, Herr Hecken, möchte ich die Einleitung gern schließen. Ich bedanke mich noch einmal für die Möglichkeit, hier kurz ein paar Worte zu verlieren. Wir stehen Ihnen jetzt gerne für die methodischen oder medizinischen Fragen, die Sie zu diesen drei Punkten haben, zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Ich schlage vor, dass wir das nach Themenkomplexen abhandeln. Das erste Thema, das wohl zentral ist, ist die Unterteilung der Patienten nach BMI größer/kleiner 28. Hierzu haben wir ja auch im Stellungnahmeverfahren unterschiedliche Wertungen erhalten. Der Ausgangspunkt ist ja nicht vom Himmel gefallen. Auch die EMA hat ja an verschiedenen Stellen bei dünneren Patienten höhere Blutungsrisiken gesehen. Daraus sind diese Unterschiede abgeleitet worden. Wir haben im Stellungnahmeverfahren von der AkdÄ gehört, die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI kleiner oder gleich 28 sei aus klinischer und pharmakologischer Sicht paradox und nicht sinnvoll. Aus statistischer Sicht erscheint der Befund aber robust. Hier muss man sicherlich zwei, drei Takte dazu verlieren, wie das am Ende auszulegen ist.

Wir haben von einer Reihe weiterer Stellungnehmer gehört, dass das Unterscheidungsmerkmal BMI insgesamt – egal, wo angesiedelt – nicht sachgerecht sei, dass dies nicht dem Methodenpapier des IQWiG entspreche, dass die Rationale für den Schwellenwert nicht ersichtlich sei, dass das ein Zufallstreffer aus 440 Subgruppenanalysen sei und dass es eine mangelnde Transparenz bei der Herleitung der Subgruppen und eine Inkonsistenz bei der Subgruppenbildung seitens des IQWiG gebe – also so ziemlich alles, was man an negativen Dingen sagen kann. Darüber wollen wir jetzt als Erstes diskutieren. Wenn wir das getan haben, beschäftigen wir uns mit verschiedenen inhaltlichen Komponenten. – Herr Krekler, Sie sind bitte der Erste, der dazu etwas sagt.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! In der Tat: Das ist natürlich ein Thema, das uns bewegt hat. Es geht darum, das zu interpretieren. Sie haben ja schon ein Stichwort genannt: dass das paradox ist. Man würde bei dünneren Patienten natürlich erwarten, dass es zu höherer Arzneimittelexposition kommt. Infolgedessen müsste der Thrombose-schutz bei ihnen eigentlich besser sein. Das ist ein Punkt. Dieses Ergebnis ist klinisch-pharmakologisch also nicht wirklich eingängig.

Ein zweiter wichtiger Befund ist, dass bei den Patienten mit Body Mass Index unter 28 die nichttödlichen von den tödlichen Lungenembolien abgetrennt worden sind. Wenn man sie zusammen darstellt, dann sieht das Ganze anders aus. Bei den tödlich verlaufenden Lungenembolien verhält es sich nämlich genau andersherum. Das heißt, da ist Apixaban im Vorteil, und die ZVT ist letztendlich ungünstiger. Wenn man die tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien also gemeinsam betrachtet, wird daraus kein Schuh.

Der nächste Punkt. Auch die arbiträre Trennlinie bei einem Body Mass Index von 28 ist natürlich ein Thema. Man könnte das auch nach WHO-Kriterien aufgliedern. Dann ist dieser Unterschied bei nicht-tödlichen Lungenembolien statistisch zumindest nicht mehr signifikant. Insofern gibt es, denke ich, sehr viele Gründe, die dafür sprechen, dass das ein Zufallsbefund sein kann. Darüber ist auch von der EMA diskutiert worden. Das ist unsere Einstellung zu dieser Fragestellung. – Danke.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Auch wir haben das als nicht biologisch plausibel, nicht pharmakologisch erklärbar und paradox bezeichnet. Wir halten die Auswertung aber für so robust, dass man darum, glaube ich, nicht herumkommt. Es geht immerhin um eine Verdreikommafünffachung oder eine Verdreikommaschsechsfachung des Risikos für nichttödliche Lungenembolien. Wir haben tatsächlich kein Erklärungsmodell dafür. Aber es ist ja nicht ganz selten, dass es noch keine Erklärungsmodelle für Befunde gibt, die man statistisch nachgewiesen hat. Wir zumindest denken, dass man diesen Befund würdigen und berücksichtigen muss.

Um noch einmal auf die Trennung in tödliche und nichttödliche Lungenembolien einzugehen: Man muss auch sagen, dass die Gesamtmortalität nicht verbessert worden ist. Wenn das wirklich so entscheidend gewesen wäre, hätte sich das ja auch dort niederschlagen müssen. Wir haben aber darüber diskutiert. Das ist ein Befund, den wir zurzeit biologisch nicht plausibel finden. Aber wir halten ihn aus den besagten Gründen für wichtig. Das Ergebnis war ja nicht nur etwas ungünstiger, sondern es hatte ein gewisses Ausmaß, nämlich 1 Prozent. Dieses Ergebnis ist auch in der anderen Gruppe, bei den Patienten mit einem BMI von über 28, als positiv gefunden worden. Insofern kann man das, glaube ich, nicht völlig beiseiteschieben. – Das erst einmal zu diesem Punkt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir finden den Parameter methodisch schwierig, auch deshalb, weil er kein Stratifikationsmerkmal der Studie war. Wir haben hier, glaube ich, bisher erst ein einziges Verfahren gehabt, und zwar zu Afatinib beim Lungenkarzinom, in dem eine der Subgruppen hinterher vom GBA wirklich in die Bewertung übernommen wurde. Damals ging es um eine Mutation, L588. Das würde ich als harten Parameter bezeichnen. Da kann man eine Mutation messen; das ist so. Jeder weiß, dass der BMI vor und nach Weihnachten schwanken kann; das ist ein weicher Parameter.

(Heiterkeit)

– Bei Ihnen natürlich nicht, Herr Hecken; aber bei Nichtrauchern ist das so.

Für uns ist der entscheidende Punkt: Wir finden das methodisch dünn, weil es nicht Stratifikationsmerkmal war, sondern ein weicher Parameter ist und nicht die Qualität von anderen hat, bei denen Subgruppenanalysen darauf basiert wurden. Daher würde ich das für schwierig halten. Die Studie war nicht gepowert, einen Unterschied für diese Subgruppe zu finden.

Herr Dr. Eydung: Ich habe eine Frage zu diesem Komplex. In der Stellungnahme der AkdÄ wurde ja spekuliert, dass eine plausible Erklärung sein könnte, dass die Einstellung der Patienten mit größerem BMI im INR schlechter sei, dass die Kontrollgruppe anders sei. Ich nehme an, das ist „absence of evidence“. Könnte diese Lücke vielleicht gefüllt werden? Denn das haben wir natürlich nicht in den Daten, wenn ich das richtig sehe. Es wäre ganz interessant, das auch einmal von dieser Seite zu betrachten; denn wir haben die Subgruppen natürlich nicht nach den Subgruppenmerkmalen stratifiziert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten das kurz adressiert. Nach dem, was ich weiß, ist das bei sehr adipösen Patienten mit einem BMI über 40 ein großes Thema. Es gibt auch Daten, dass das schwierig ist und dass wir überhaupt nicht wissen, wie wir sie einstellen sollen. Ein BMI von 28 ist nicht der Parameter dazu. Da müsste man, glaube ich, andere Subgruppen finden, und zwar deutlich höhere.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es ist die Frage angesprochen worden, ob die Einstellung der Patienten unter Warfarin, die einen BMI von unter 28 haben, anders war als die der Patienten mit einem BMI über 28, und zwar im Hinblick auf die INR-Werte. In der Tat haben auch wir keine Informationen dazu. Ich glaube, diese Frage richtete sich auch eher an den pharmazeutischen Hersteller und zielte darauf ab, ob er weitere Daten hat, die im Dossier vielleicht nicht zu finden waren.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Das würde meines Erachtens ein bisschen implizieren, dass die TTR Einfluss auf das Ergebnis hatte. Wir haben ganz klar gezeigt, dass dort kein Interaktions-p-Wert ausgeschlagen ist und ein Effektmofikator deswegen eigentlich ausgeschlossen werden kann.

Herr Dr. Eydung: Na ja, da können sich ja verschiedene Effektmofikatoren gegenseitig kompensieren. Insofern wäre es an dieser Stelle, da das hier so unplausibel ist, auf jeden Fall hilfreich, das nach beiden Gruppen aufgeteilt betrachten zu können. Es könnte ja durchaus sein, dass bei den Patienten mit einem BMI größer 28 die Einstellung deutlich schlechter ist als bei den Patienten mit geringerem BMI, was in den anderen Subgruppenanalysen eben nicht als Effektmofikator herauskommt. Das schließt sich ja überhaupt nicht aus. Es wäre sicherlich sinnvoll, das zu sehen.

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Wir haben in unsere Stellungnahme einen wesentlichen Punkt aufgenommen, der dieses Thema marginal berührt. Es ist unklar, ob dieses Signal im BMI-Bereich von 25 bis 28 oder im BMI-Bereich unter 25 entsteht. Es gibt große epidemiologische Studien zum Beispiel eine mit über 40.000 Thrombosepatienten, im Alltag behandelt, die ganz klar gezeigt hat, dass das Komplikationsrisiko sowohl hinsichtlich der Blutungen als auch des Thromboembolierisikos bei einem BMI unter 25 drastisch bzw. exponentiell ansteigt. Von daher glaube ich, wenn wir ein so paradoxes Signal sehen, dann können wir nicht einfach davon ausgehen, dass jeder Patient und

jede Thrombose gleich sind, und wir können nicht einfach nur die Medikamentenkonzentration pro Kilo Körpergewicht sehen, sondern wir müssen bedenken, dass es Gründe dafür gibt, warum Patienten einen BMI im unteren Normalbereich oder im niedrigen pathologischen Bereich haben, vielleicht Komorbiditäten, die dieses Signal natürlich sehr gut erklären könnten. Es basiert auf so wenigen Fällen, dass nur zwei, drei Tumorpatienten dieses Signal verursachen könnten.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Ergänzend möchte ich sagen: Bei den nichttödlichen Lungenembolien wurde genannt, dass die entsprechende Zahl um den Faktor 3,5 erhöht ist. Wenn man die nichttödlichen und die tödlichen Lungenembolien zusammen betrachtet, liegt der Faktor bei 1,5, und dann ist auch die p-Interaktion nicht mehr signifikant. Ich möchte noch einmal deutlich machen: Die artifizielle Trennung zwischen nichttödlichen und tödlichen Lungenembolien ist hier, glaube ich, wenig hilfreich; sie führt eher zu Verwirrung. Warum soll man die tödlichen und die nichttödlichen Lungenembolien trennen? Ich meine, aus Transparenzgründen bezüglich des Endpunktes ist das methodologisch so gemacht worden. Aber in der klinischen Betrachtung macht das letztendlich wenig Sinn.

Herr Dr. Kaiser: Es sind jetzt sehr viele Aspekte angesprochen worden; ich versuche, sie einmal zu adressieren.

Eben ist gesagt worden ist, vielleicht liege das ja gar nicht an der Interventions-, sondern an der Kontrollgruppe und an der Einstellung unter VKA. Man kann sich ja einmal – auch wenn das natürlich nicht die abschließende Antwort sein kann – die Ereignisraten unter VKA in den jeweiligen Gruppen anschauen. Diese Interaktion – das ist natürlich auch ein starker Hinweis darauf, dass das kein Zufallsbefund ist – findet man eben nicht nur bei den Lungenembolien, sondern auch bei den tiefen Beinvenenthrombosen. Das heißt, das ist ein konsistentes Ergebnis bei Thromboembolieereignissen, sowohl bei Lungenembolien als auch bei TVT. Wenn man sich diese beiden Ereignisse jeweils anschaut, dann stellt man fest, dass der Unterschied, den man zwischen den BMI-Gruppen sieht, insbesondere durch einen wesentlichen Unterschied in der VKA-Gruppe bedingt ist. Wie gesagt, das ist kein Beweis. Ich möchte einfach nur den Hinweis geben, dass hier möglicherweise die Erklärung liegt und das doch keine paradoxe Situation ist.

Der Hinweis von Herrn Wörmann, dass bisher nur stratifizierte Analysen berücksichtigt wurden, ist nicht richtig. Es gibt auch andere Situationen. Man darf natürlich mit Fug und Recht fragen: Warum, bitte schön, werden denn solche Analysen durchgeführt, wenn das alles gar keine Bedeutung hat? Das ist ja keine Planung, die von uns durchgeführt worden ist, sondern das sind Analysen, die vorab in dem Studienprotokoll geplant waren und durchgeführt worden sind; wir könnten das ja überhaupt nicht selber machen.

Zu der Diskussion über die arbiträre Grenze etc. muss ich sagen: Herr Krekler, das ist doch Ihre Grenze. Sie könnten ja einmal darstellen, warum Sie das als BMI-Grenze Nummer eins bezeichnen. Sie haben das doch in der Studie vorab geplant. Ich gehe davon aus, dass Sie einen vernünftigen Grund dafür haben; Sie machen in der Studie doch keinen Quatsch. Insofern finde ich, dieses Argument ist ein bisschen seltsam.

Das Power-Argument, Herr Wörmann, zählt bei einer Interaktion überhaupt nicht. Denn hier hat man gerade kein Power-Problem. Sie sehen in einer kleinen Gruppe sogar einen statistisch signifikanten Nachteil. Power ist hier also nicht das Argument; Sie sehen ja den Interaktionstest.

Ich möchte zum Schluss noch auf das Argument von BMS eingehen, dass man sich eigentlich alle Ereignisse zusammen anschauen müsse. Zunächst einmal haben auch wir in unserer Bewertung angemerkt, dass es ein Problem ist, dass Sie solche Daten nicht vorgelegt haben. Sie haben also keine Analyse gemacht für Lungenembolien, tödlich oder nichttödlich, und Sie haben keine Analyse gemacht für Thrombosen, tödlich oder nichttödlich. Das heißt, wir konnten auf solche Daten nicht zurückgreifen. Jetzt sagen Sie: Wenn man alle zusammenfasst, dann zeigt sich da kein Unterschied. – Ich habe solche Analysen in Ihrem Stellungnahmeverfahren nicht gesehen. Sie machen Folgendes: Sie fassen Lungenembolien mit VTE-bedingtem Tod insgesamt zusammen, und Sie fassen Thrombosen mit VTE-bedingtem Tod insgesamt zusammen. Aber Sie machen keine Analyse für tödliche und nichttödliche Lungenembolien und für tödliche und nichttödliche Thrombosen, sondern Sie nehmen den VTE-bedingten Tod insgesamt. Das heißt, die Analysen, von denen Sie gerade gesprochen haben, gibt es überhaupt nicht; ich zumindest kenne sie nicht.

Wenn man sich aber den kombinierten Endpunkt anschaut, also Lungenembolien – nichttödlich –, Thrombosen – nichttödlich – und VTE-Tod zusammen – das ist ja ein präspezifizierter, kombinierter Endpunkt gewesen –, dann zeigt sich auch dort die Interaktion für den BMI. Wenn man die Analysen zusammenfasst, zeigt sich in der Gruppe unter 28 Kilogramm pro Quadratmeter zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apixaban. Aber wenn Sie Ihre eigene Nichtunterlegenheitsgrenze ansetzen, dann haben Sie hier keinen Nachweis der Nichtunterlegenheit. Das heißt, es ist völlig konsistent, wenn Sie sich den gesamten kombinierten Endpunkt anschauen, wenn Sie sich nur die Einzelendpunkte anschauen. Sie haben ein völlig konsistentes Ergebnis, auch mit dem kombinierten Endpunkt.

In diesem Zusammenhang zitiere ich Sie, Herr Neugebauer. Sie haben eben gesagt: „nicht unterlegen“ und „klinisch mindestens vergleichbar wirksam“. Welche Rationale haben Sie eigentlich, zu sagen, bei 80 Prozent mehr Todesfällen wegen Lungenembolien oder Thrombosen sei es vergleichbar wirksam? Denn das ist Ihre Nichtunterlegenheitsgrenze. Das würde mich interessieren.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Das waren ja relativ viele Fragen auf einmal. Ich versuche, meine Antwort ein bisschen zu strukturieren bzw. die Fragen nacheinander zu beantworten. Ich denke, auf die medizinische Fragestellung kann Herr Krekler dann noch eingehen.

Zum Stichwort „Konsistenz“; das war das Erste, was ich herausgehört habe. Wir sehen das ein bisschen anders. Die Konsistenz ist insofern nicht vorhanden, als die Ergebnisse zuungunsten Apixabans nur und allein in dem Endpunkt nichttödliche Lungenembolien auftraten. Das heißt, alle anderen Endpunkte zeigten keine Signifikanz in diese Richtung. Deswegen finde ich es ein bisschen schwierig, an dieser Stelle von Konsistenz zu sprechen.

Die gepoolten Analysen hinsichtlich der tödlichen und in diesem Fall VTE-bezogenen Todesfälle – das haben wir auch schon im Dossier dargestellt – zeigen an dieser Stelle natürlich einen Interaktions-p-Wert, wie Herr Kaiser richtig gesagt hat. Jedoch muss man sich auch überlegen: Was hat man hier eigentlich? Auf der einen Seite hat man eine Subgruppe, die stark profitiert, was die Wirksamkeit angeht, und zwar die Patienten mit einem BMI größer 28. Auf der anderen Seite hat man eine Nichtsignifikanz in der Kategorie der Patienten mit einem BMI kleiner/gleich 28. Das Ganze bei einer Nichtunterlegenheitsstudie so zu interpretieren, fanden auch wir im Dossier schwierig. Deswegen haben wir den Zusatznutzen, der für die Patienten mit einem BMI größer 28 entstehen würde, gar nicht interpretiert und gar nicht festzuhalten versucht. Vielmehr haben wir gesagt, dass man auch fragen muss: Wo kommen wir her? Was ist das für eine Studie?

Die zweite Frage betraf die Rationale der Schwellenwerte. Auch das ist ein valider Punkt. Wir arbeiten in einer Allianz. Das heißt, verschiedene pharmazeutische Unternehmer haben verschiedene Rationale für das Design von Studien. Dazu gehört natürlich auch die Kategorisierung des BMI. Allein aufgrund der Tatsache, dass diese Studie von zwei Firmen durchgeführt wurde, war die Rationale, sie auch mit standardisierten Prozessen und standardisierten Kategorien beim BMI durchzuführen. Deswegen haben wir zwei Kategorien dargestellt, die eine von der einen Firma, die andere von der anderen Firma.

Zum letzten Punkt. Was die tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien angeht, würde ich gerne hervorheben, dass man einen signifikanten Effekt zuungunsten Apixabans, wie schon gesagt, wirklich nur bei den nichttödlichen Lungenembolien sieht und die zusammengefassten Ergebnisse diesen Effekt nicht bestätigen.

Herr Dr. Kaiser: Nur zu dem letzten Punkt: Wo sind die Ergebnisse zu tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien? Ich kenne sie nicht. Vielleicht habe ich sie übersehen; das macht ja nichts. Dann können Sie mich darauf hinweisen.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Ich würde diese Frage gerne weitergeben, weil das ein medizinisches Thema ist. Aber: Es gab das Problem, dass die Lungenembolie natürlich nicht per se als tödliches Event diagnostiziert werden konnte. Dazu hätte eine Autopsie durchgeführt werden müssen. Das wurde nicht bei allen Patienten getan. Dementsprechend hat man die VTE-bezogenen Todesfälle als diese definiert, und alle, bei denen VTE-Bezug nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden als diese gezählt. Deswegen war es uns an dieser Stelle nicht möglich, die tödlich verlaufenden Lungenembolien herauszukristallisieren. Aber mit der Methode, die wir angewendet haben, haben wir schon eine Schätzung dargestellt.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Noch eine Ergänzung: Es gab natürlich ein Adjudizierungs-Komitee, das die tödlichen Lungenembolien auch adjudiziert hat, damals natürlich in einem verblindeten Setting. Wenn eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde dieser Fall der Lungenembolie-Kategorie zugerechnet. Das ist im Grunde genommen die Situation. Sie können im Rahmen einer Studie nicht automatisch bei allen Patienten Autopsien durchführen. Das scheitert auch aus rechtlichen Gründen. Letztendlich gibt es nur den Weg, es bestmöglich darzustellen, und das war das Adjudizierungs-Komitee.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber das beantwortet nach wie vor die Frage nicht. Ich verstehe ja die Probleme. Ich möchte nur, dass Sie dann bitte nicht behaupten, Sie hätten solche Analysen; das haben Sie nämlich gerade gemacht. Ich habe in den Stellungnahmen Analysen gesehen, in denen Sie als einen Endpunkt nichttödliche Lungenembolien zusammen mit allen VTE-Toden ausgewertet haben. In einer Analyse haben Sie nichttödliche Thrombosen zusammen mit allen VTE-Toden ausgewertet. Das sind Endpunkte, bei denen Sie zweimal dieselben Todesfälle mit einbezogen haben. Dann ist das so, und dann muss man damit leben. Das entspricht aber längst nicht der Interpretation der Daten, wie man sie – von Ihnen vorgegeben – vornehmen sollte, nämlich dass das hier tödliche Lungenembolien sind. Vielmehr handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus Lungenembolien und VTE-Toden. Das ist aber erst einmal etwas anderes.

Auch wir haben in der Dossierbewertung geschrieben: Eigentlich hätte man gerne einen solchen Endpunkt. – Ich kann nachvollziehen, dass Sie sagen: Medizinisch wäre es doch sinnvoll, das zusammenzufassen. – Es ist aber Ihre Aufgabe als Studiendurchführende, dafür zu sorgen, dass die Erhebung so durchgeführt wird, dass man solche Daten tatsächlich auswerten und interpretieren kann, und entsprechende Vorkehrungen zu treffen: in der Studie, während der Studie und nach der Studie. Man sollte aber möglichst nicht so tun, als hätte man die Daten; denn Sie haben sie offensichtlich nicht.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Ich stimme Herrn Kaiser zu: Es ist auf jeden Fall unsere Aufgabe als pU, dafür zu sorgen, dass man solche Endpunkte zusammenfassen kann.

Als letzte Ergänzung dazu – denn ich denke, diese Diskussion kann man an dieser Stelle nicht weiterführen –: Bei den nichttödlichen TVT-Events haben wir bei den Todesfällen natürlich die Events abgezogen, die schon als Lungenembolie adjudiziert wurden. Das heißt, es sind nicht komplett die gleichen Patienten, sondern es waren auch Patienten da – in diesem Fall waren es aber nur drei –, die wir natürlich abgezogen haben, sodass sie nicht durchgehend doppelt gezählt wurden. Wir haben an dieser Stelle also das Bestmögliche getan. Ich denke, mehr können auch wir da nicht tun.

Herr Dr. Kaiser: Dieses Thema ist für mich damit erledigt. – Eine Frage war noch offen, nämlich die Frage, welche medizinische Rationale Sie haben, 80 Prozent mehr Thrombosen oder Lungenembolien als klinisch vergleichbar wirksam zu bezeichnen; denn das ist Ihre Nichtunterlegenheitsgrenze.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Das ist im Grunde genommen die Beurteilung durch die FDA, die das so vorgegeben hat. Die EMA hätte das noch liberaler gesehen. Das heißt, wir sind dann schon in den Bereich von 1,8 gegangen, der von der FDA vorgegeben war. Das letztendliche Resultat ist ja ganz anders. Letztendlich ist ja sogar eine numerische Reduktion der Ereignisse festzustellen, keine Erhöhung.

Herr Dr. Kaiser: Im Hinblick auf die Gesamtpopulation ist das richtig. Bezüglich der Aussagen, die Sie in der Stellungnahme treffen, ist das nicht richtig. Sie haben hier in verschiedensten Konstellationen sogar darüber liegende – selbst über dieser 1,8-Grenze liegende – Ergebnisse mit dem Konfidenzintervall. Das ist das, worauf ich eben im Zusammenhang mit der Analyse über den kombinierten Endpunkt hingedeutet habe.

Da Sie gesagt haben, die FDA habe das vorgegeben: Haben Sie dazu ein Zitat? Haben Sie dazu irgendein Dokument? Der Erfahrung nach, die ich aus diesen ganzen Verfahren habe, wird sehr gerne gesagt: Das ist in der Beratung so und so festgestellt worden. – Wenn man sich die Dokumente der Beratung anschaut, stellt man dann aber fest: Das ist gar nicht so gesagt worden. Häufig geben die Zulassungsbehörden sogar andere Hinweise. Nur: Die Studien werden dann trotzdem so durchgeführt. Wenn es so ist, wie Sie es gerade gesagt haben – das sei eine Vorgabe der FDA –, dann würde mich tatsächlich ein Dokument interessieren, in dem steht: Wir geben vor, dass die Studie mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,8 durchzuführen ist. – In Klammern: Mich würde dann natürlich auch noch die medizinische Rationale der FDA interessieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das Dokument würde schon helfen. Dann könnte man der Rationale ja nachgehen. Denn es ist nicht die Aufgabe des pU, die Rationale der FDA zu erläutern. Für mich wäre das Dokument wichtig, weil das doch sehr hoch gegriffen ist.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Ich meine, das steht im EPAR drin. Wir können Ihnen das auf jeden Fall zur Verfügung stellen. Das werden wir auch gerne tun.

Herr Dr. Kaiser: Der EPAR ist doch nicht von der FDA; also, das würde mich wundern. Insofern glaube ich, da kann nicht drinstehen, was die FDA dazu sagt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Soweit ich es in Erinnerung habe, hat der EPAR darüber kritisch diskutiert. Es ist ja auch an anderen Stellen kritisch darüber diskutiert worden, dass das eine Toleranzgrenze ist, die eigentlich nicht tolerabel ist.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Ich habe die Stelle im EPAR gefunden. Auf Seite 65 steht: „Given the high efficacy of the reference treatment, a non-inferiority design was appropriate.“ Das heißt also, hier wird gesagt, dass das relative Risiko von 1,8 aufgrund der hohen Effektivität der Vergleichstherapie als akzeptabel angesehen wird. Es ist aus unserer Sicht also durchaus dokumentiert, dass die EMA das als „appropriate“, also als sachgerecht, anerkennt.

Darüber hinaus steht dort auch noch, dass die Grenze von 1,8 von einem FDA-Request stammt und dies noch etwas strikter ausgelegt worden ist, als es die EMA selbst angeraten hätte. Im EPAR steht das also drin. Ich denke allerdings, wir können noch weitere Recherchedokumente nachliefern.

Herr Dr. Mayer: Es hat sich inzwischen fast alles, was ich ansprechen wollte, schon erledigt. Ich möchte nur noch einen Kommentar zu Herrn Kreklers Aussage, dass die EMA festgestellt habe, diese BMI-Unterschiede seien dem Zufall zuzuschreiben, abgeben. Wenn man genau liest, stellt man fest, dass es im EPAR heißt: Es könnte unter anderem auch Zufall sein. – Dort steht nämlich: „may also be attributable to chance.“ Da steht also nicht die Aussage, dass das Zufall ist, sondern dass es unter anderem auch Zufall sein könnte; das nur zur Lesart des EPAR. Das ist also nicht so eindeutig.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte infrage stellen – ganz unabhängig davon, was im EPAR steht oder was die FDA gesagt hat –, dass es wirklich vertretbar ist, die bis zu 80-prozentige Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Hinblick auf eine Nichtunterlegenheit noch als akzeptabel anzusehen. Das ist fast eine Verdopplung. Wenn ich klinisch entscheiden würde, wäre das für mich nicht akzeptabel.

Herr Hecken (Vorsitzender): Hier haben wir es ja mit einer normativen Setzung zu tun, über die wir von der medizinischen Rationale oder von der ethischen Vertretbarkeit her sicherlich diskutierten können. Aber das war ja nun einmal die Vorgabe, die gemacht worden ist, ob man sie teilt oder nicht.

Über die Body-Mass-Index-Frage haben wir jetzt hinlänglich diskutiert.

Dann müssen wir uns mit der zweiten Fragestellung beschäftigen. Dabei geht es um die begrenzte Zusatznutzenzuerkennung, bezogen auf einen Zeitraum von maximal sechs Monaten. Von Teilen der hier Anwesenden wird der Wert einer Prophylaxe als nach sechs Monaten erschöpft angesehen, während andere – das hat Herr Neugebauer eben deutlich gemacht – auch einen darüber hinausgehenden Wert sehen. – Bitte schön, Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Es tut mir leid, aber meine Wortmeldung bezieht sich noch auf das zuletzt von Herrn Mayer Gesagte zum Thema BMI.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ihnen braucht überhaupt nichts leid zu tun. Wir sind leidgeprüft.

(Heiterkeit)

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Dann tue ich es im vollen Bewusstsein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das hört sich schon besser an, ja.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte darauf hinweisen, was die EMA mit diesen Sätzen möglicherweise intendiert hat. Wir finden im EPAR einige Sätze dazu, warum sie etwas eventuell als Zufallsbefund bewerten würde; dann heißt es dort „may be attributable to chance“. Darin finden wir, wie gesagt, mehrere solcher Formulierungen. Aus unserer Sicht ist allerdings sehr wichtig, zu beachten, welchen Schluss die EMA letzten Endes aus der Bewertung gezogen hat. Hieraus ist keine Empfehlung abzuleiten, den Wirkstoff bei Patienten mit geringerem BMI mit Vorsicht einzusetzen oder Ähnliches. Das heißt also, die Schlussfolgerung der EMA ist eindeutig, dass sie sich eher an dieser Aussage orientiert hat; das möchte ich betonen. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, wollen Sie darauf replizieren?

Herr Dr. Mayer: Nur ganz kurz: Es ist trotzdem ein Unterschied, ob die EMA als Zulassungsbehörde so etwas schreibt oder ob wir hier in der Nutzenbewertung so etwas berücksichtigen oder nicht berücksichtigen müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, in der Tat. – Jetzt kommen wir zur Frage „Sechs Monate oder länger?“. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir haben darüber auch in der Arzneimittelkommission diskutiert. Es besteht im Grunde Konsens, dass es sicherlich ein Patientenkollektiv gibt, bei dem nach sechs Monaten nicht klar ist, ob es von einer weiteren Therapie profitieren würde. Aber ich denke, wenn man von der vorhandenen Datenlage und von der Zulassung, wie wir sie zurzeit haben, ausgeht, ist es korrekt, dass für die Patienten, die 2,5 mg pro Tag erhalten, ein VKA, eine zweckmäßige Vergleichstherapie, gewählt worden ist. Wenn man sich die Zulassungsbeschreibung für die 2,5-mg-Dosis ansieht, dann stellt man fest: Es geht um Patienten, die nach sechs Monaten eine weitere Antikoagulation benöti-

gen. Nur für diese Patienten ist es auch zugelassen. Wenn man sich allerdings die AMPLIFY-Extension-Studie anschaut, stellt man fest: Das sind eigentlich Patienten gewesen, bei denen unklar war, ob nach diesen sechs Monaten eine Antikoagulation noch nötig war oder nicht. Man hätte speziell für diese Patienten sicherlich überlegen können, ob da ein Placebo vertretbar ist oder nicht. Allerdings hatten diese Patienten ein relativ hohes Rezidivrisiko von knapp 10 Prozent pro Jahr. Dieses Patientenkollektiv ist auch insgesamt sehr unscharf definiert, sodass man bei dieser Studie sicherlich auch kritisch fragen kann, ob das alles Patienten waren, bei denen das unklar war, oder ob nicht einige Patienten auch nach bisherigem Stand eine weitere Antikoagulation benötigen.

Zusammengefasst: Ich denke, dass es wahrscheinlich ein Kollektiv gibt, für das auch ein Placebo-Vergleich mit einer Dosis von 2,5 mg sinnvoll wäre und zu weiteren Erkenntnissen, die relevant sind, führen würde. Darüber besteht Einigkeit, auch in der Arzneimittelkommission. Nur: In Anbetracht der Situation, wie sie sich derzeit darstellt, kann diese Frage nicht beantwortet werden, weil die Zulassung für die 2,5-mg-Dosis anders formuliert worden ist.

Herr Dr. Hack (Bristol-Myers Squibb): Unserer Ansicht nach ist der Zusatznutzen versus zweckmäßige Vergleichstherapie durch die AMPLIFY-Studie belegt. Diese Studie hat die Therapie und die Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien untersucht, und zwar über einen Zeitraum von sechs Monaten. Dieser Effekt – das sieht man, wenn man sich die Kurven anschaut – setzt relativ früh auf, auch hinsichtlich des Belegs der Blutungen. Es ist nicht zu erwarten, dass dieser Effekt von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn man nach sechs Monaten abbrechen würde, ad hoc zu existieren aufhört.

In der Zulassung spiegelt sich Folgendes – Herr Neugebauer hat schon darauf hingewiesen –: Aus Kapitel 4.1 wird eine Trennung in eine Prophylaxe, die gleich am ersten Tag parallel mit der Therapie einzuleiten ist, wie auch der GBA in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesagt hat, und eine Langzeitprophylaxe nicht ersichtlich. Was ersichtlich ist – da gebe ich Ihnen recht –, ist eine Dosisanpassung nach sechs Monaten.

Ich möchte kurz ausführen, was dazu geführt hat, dass uns diese Dosisanpassung von den Zulassungsbehörden in das Label hineingeschrieben worden ist. Es sind die sehr positiven Daten aus der AMPLIFY-Extension-Studie, in der eine Population untersucht wurde, bei der das Nutzen-Risiko-Profil unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie als neutral bis negativ eingeschätzt wurde. Hier hat Apixaban versus Placebo – Placebo deswegen, weil es zum damaligen Zeitpunkt keine Therapie für solche Patienten gab – in einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg effektiv die Anzahl der Ereignisse reduziert. Auch vom Blutungsprofil her war es mit einer Placebo-Medikation vergleichbar. Die EMA hat sich diese Daten natürlich angeschaut, auch hinsichtlich der Sicherheitsaspekte, und hat dann gesagt, dass ab dem sechsten Monat, wenn eine verlängerte Prophylaxe angezeigt ist, eine Dosierung auf zweimal täglich 2,5 mg erfolgen sollte.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe eine Frage, die wahrscheinlich am ehesten Professor Bauersachs beantworten kann. Ich bin niedergelassener Internist und habe relativ viele Patienten mit Thrombosen und Lungenembolien, die aus Krankenhäusern kommen. Da gibt es die Empfehlung – im Groben kann man das so sagen –: bei einer tiefen Beinvenenthrombose mit hohem Risiko sechs Monate Antikoagulation, bei einer Lungenembolie ein Jahr. Das ist der Standard, der aus den Kliniken kommt.

Wenn ich mir die Leitlinie ansehe, dann stelle ich fest: Da steht zu dieser Differenzierung hinsichtlich der Lungenembolie überhaupt nichts; das heißt also, bis sechs Monate. Effektiv wird es aber anders

gelebt. Von daher habe ich, was die Prophylaxe über die sechs Monate hinaus angeht, gedacht: Das ist eigentlich gar keine Diskussionsgrundlage; denn wir machen es ja nach einer Lungenembolie effektiv ein Jahr. Das wird im normalen Leben also anders therapiert, zumindest in der Gegend, aus der ich komme. Ich komme aus Dortmund; da mag das anders sein.

(Heiterkeit)

Vielleicht können Sie mir diesen Unterschied erklären.

Herr Prof. Dr. Bauersachs (DGA): Das ist eine extrem wichtige Frage, sowohl für den Kliniker als auch und vor allem für den Patienten. In Deutschland ist es tatsächlich so, dass es sich, wie Sie dargestellt haben, danach richtet, ob es sich um eine Thrombose oder um eine Lungenembolie handelt. In den deutschen Leitlinien und in den internationalen Leitlinien orientiert sich die Dauer der Antikoagulation an dem mutmaßlichen Rezidivrisiko. Das heißt, für Patienten, die ohne Auslöser eine Thrombose oder Lungenembolie erlitten haben, wird in den deutschen und internationalen Leitlinien eine unbefristete Antikoagulation empfohlen.

Um zu verdeutlichen, welche Situation dann im klinischen Gespräch mit dem Patienten entsteht, folgendes Beispiel: Ein Patient hat nach einer ausgedehnten Lungenembolie sechs Monate lang eine Antikoagulation, zum Beispiel mit Apixaban, hinter sich gebracht. Wenn die Sekundärprophylaxe auf sechs Monate begrenzt wäre, müsste ich diesem Patienten als Option anbieten: entweder eine Beendigung der Antikoagulation mit einem Rezidivrisiko in einem Jahr von 15 bis 20 Prozent oder den Ersatz von Apixaban durch einen Vitamin-K-Antagonisten. Der Patient würde dann also erst einmal niedermolekulares Heparin bekommen, dann Marcumar. Ich müsste ihm allerdings dazusagen, dass das Risiko schwerer Blutungen darunter verdoppelt und das Rezidivrisiko, wenn er zum Beispiel einen BMI von über 28 hat, fast verdoppelt wäre. Es ist eine schwierige Beratungssituation, einem Patienten nach sechs Monaten zu sagen: Du sollst die Antikoagulation, mit der du bisher zurechtgekommen bist, jetzt mit einem Rezidivrisiko beenden oder auf Marcumar umstellen.

Herr Dr. Kaiser: Herr Bauersachs, Sie haben es gerade so beschrieben, als müsste man das eine oder das andere machen. In diesem Verfahren geht es ja erst einmal um die Frage: Ist das eine relevante Fragestellung? Ihren Äußerungen habe ich schon entnommen: Natürlich ist das eine relevante Fragestellung. Genau das sagen Sie ja mit Ihrem Beispiel bezüglich der Situation des Patienten nach sechs Monaten. Unabhängig davon, ob man die Situation in Deutschland oder die internationale Lage betrachtet: Es gibt Konstellationen, in denen darüber nachgedacht wird, über die sechs Monate hinaus eine Antikoagulation vorzunehmen. Das war der Fall, bevor Apixaban auf dem Markt war, und es ist auch jetzt, da Apixaban auf dem Markt ist, so. Da Apixaban auf dem Markt ist, gibt es eine weitere Therapieoption. Was die Zusatznutzenbewertung angeht, stellt sich die Frage: Ist diese neue Therapieoption besser als die anderen Therapieoptionen?

Herr Wille hat es richtig beschrieben: In der Fachinformation heißt es ja nicht, alle Patienten sollten über sechs Monate hinaus mit der niedrigen Dosis behandelt werden. Deswegen muss ich dem, was Sie, Herr Hack, gesagt haben, entgegen: Die normale Konstellation – Abschluss der sechsmonatigen Behandlung und Zusatznutzen – wird dadurch, zumindest nach unserer Beurteilung, nicht infrage gestellt. Die Frage ist, ob Apixaban, wenn auf Basis der Risikokonstellation und der Abwägung für den Patienten eine fortgesetzte Antikoagulation notwendig ist, in der vorgeschriebenen niedrigeren Dosierung einen Zusatznutzen gegenüber der anderen Therapieoption hat; nichts anderes ist unsere Frage. So wie Sie es beschrieben haben, ist das selbstverständlich eine relevante Fragestellung, und

man kann sie nicht mit der placebokontrollierten Studie beantworten. Hinzu kommt, dass die Diskussion über die Relevanz der Studie – ja oder nein – dann eine nachgelagerte wäre. Hier geht es ja erst einmal um die Identifikation: Ist das überhaupt eine relevante Frage?

Kurz zur Fachinformation. Das mag zwar in Kapitel 4.1 nicht so stehen. Aber auf Seite 1 finden Sie die Tabelle 1, und da steht: nach Abschluss der Behandlung. Hier gibt es abgegrenzte Gebiete. Es heißt: Abschluss der normalen Behandlung nach sechs Monaten. Dann steht in der Fachinformation als abgegrenztes Gebiet auf Seite 1 in Tabelle 1: Fortsetzung einer Behandlung mit der niedrigeren Dosierung. Selbstverständlich sind das also unterschiedliche Fragestellungen, und zwar deshalb, weil es auch unterschiedliche Patienten sind.

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Ich denke, dass es ein ganz zentraler Bestandteil der heutigen Diskussion sein muss, diese Frage für Behandler und Patienten optimal zu klären. Ich denke, es ist ganz wichtig, zuerst die Nomenklatur geradezurücken. Die Leitlinien, national wie international, unterscheiden drei Phasen: Die erste Phase ist die Initialphase. Das ist die Phase, in der jeder Patient, egal was der Auslöser ist – ob Thrombose oder Lungenembolie –, eine intensiviertere Therapie bekommen muss. Das ist bei der Vergleichstherapie die Heparinphase. Das ist in der Apixaban-Studie die eskalierte Therapie mit zweimal täglich 10 mg.

Anschließend folgt die Phase der Weiterbehandlung oder Sekundärprophylaxe, weil man das anbehandelte Ereignis natürlich nicht wiederhaben will. Das ist die Phase von drei bis sechs Monaten. Sie ist in der AMPLIFY-Studie mit der Dosis von zweimal täglich 5 mg abgedeckt. Deswegen kann ich mich der Sichtweise der Firma nicht anschließen, zu sagen: Weil ich in dieser Phase, die alle Patienten durchleben müssen, egal was der Auslöser und egal wie der Schweregrad ist, einen Nutzen zeigen kann, kann ich das auch langfristig auf alle Patienten übertragen.

Nach den Leitlinien schließt sich die Phase der verlängerten Sekundärprophylaxe an; das ist die exakte Nomenklatur. Es sind ausgewählte Patienten, die dafür überhaupt infrage kommen, und es sind auch ausgewählte Patienten, von denen wir uns in dieser Phase einen Nutzen versprechen. Von daher kann man diese Frage nicht für alle Patienten gleich beantworten.

Das zweite Problem, das wir im Alltag sehen, besteht darin, diese Gruppen zu unterscheiden: Welcher Patient braucht eine verlängerte Sekundärprophylaxe, und welcher Patient braucht sie nicht? Es gibt ganz klar definierte Gruppen, die sie nicht brauchen. Das sind die Patienten mit einem eindeutigen Auslöser, zum Beispiel mit einer Lungenembolie oder einer Thrombose nach einer Beinfraktur, nach einer schweren Operation oder nach einer Bettlägerigkeit im Rahmen einer schwerwiegenden Akuterkrankung. Da wissen wir, dass wir diese Patienten drei bis sechs Monate behandelt haben. Deren Rezidivrisiko ist nach Abschluss der Sekundärprophylaxe so niedrig, dass sie keine verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen. Das gilt leider Gottes nur für eine überschaubare Anzahl von Patienten.

Noch geringer ist der Anteil der Patienten, von denen wir von vornherein wissen, dass sie definitiv eine lebenslange Therapie, eine lebenslange verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen. Das sind die Patienten mit mehreren Rezidiven, das sind die Patienten mit einer bekannten schweren Thrombophilie, mit einer Gerinnungsneigung, bei denen wir gar nicht darüber nachdenken, die Therapie abzusetzen. Aber auch das betrifft wenige.

Die Gruppe in der Mitte zu identifizieren, ist ungleich schwieriger; denn da gibt es verschiedene Empfehlungen. Es heißt, Patienten mit einer proximalen Thrombose oder einer Lungenembolie müsse man länger behandeln als Patienten mit einer distalen Thrombose, männliche Patienten hätten ein

höheres Rezidivrisiko als weibliche Patienten, Patienten, bei denen das D-Dimer als Gerinnungsparameter ansteigt, hätten ein höheres Rezidivrisiko. Wenn Sie sich jeden dieser Parameter anschauen, dann werden Sie am Ende aber feststellen, dass der positive prädiktive Wert dieser ganzen Faktoren im Bereich von 10 bis 15 Prozent liegt. Das heißt, jeder einzelne dieser Faktoren, die wir in unsere Entscheidung einbeziehen, kann 80 bis 90 Prozent der Patienten, die ein Rezidiv bekommen werden, gar nicht identifizieren.

Bei diesen Studien – das gilt für alle Extension-Studien – wurden die Patienten, die keine verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen, aussortiert. Auch die Patienten, die eindeutig eine verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen, hat man aussortiert. Alle drei Extension-Studien – die für das Dabigatran, das Rivaroxaban und das Apixaban – sind nur mit der verbleibenden Restgruppe gemacht worden. Alle drei Studien haben auf Sicht von sechs bis zwölf Monaten ein Rezidivrisiko von 8 Prozent gezeigt. Das ist ein inakzeptabel hohes Risiko. Das bedeutet, jeder zwölfte Patient bekommt, obwohl wir versucht haben, die richtigen Patienten zu identifizieren, im Placebo-Arm ein potenziell lebensbedrohliches Rezidiv. Von daher lautet die Frage nicht: „Was machen wir in den ersten sechs Monaten?“, sondern die Frage ist: Wie können wir die Patienten identifizieren, die die verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen? Das können wir als Kliniker nicht leisten. Also bleibt die Frage: Welche ist die optimale Therapie? Die Dauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir national wie international in der Regel auf sechs bis zwölf Monate begrenzt, und zwar aus Angst vor den Blutungen in der Langzeittherapie. Das heißt, im Wissen um das Rezidivrisiko setzen wir den Schutz im Alltag nicht ein.

Mit der Dosis von zweimal täglich 2,5 mg haben wir jetzt in einer placebokontrollierten Studie für genau diese Patienten ein Präparat, das nicht einmal in einer Therapiedosis, sondern in einer Prophylaxedosis gegeben wird. Es hat sehr viele Thrombosen verhindert. Das ist klinisch ein enorm großer Nutzen für die Patienten. Es gibt einen deutlichen Trend zur Reduktion der Gesamtmortalität. Die Hazard Ratio beträgt bei der Dosis von zweimal täglich 2,5 mg 0,49; das ist zwar statistisch nicht signifikant, aber die Gesamtmortalität liegt bei 0,49, und das bei Blutungen auf Placeboniveau. Das ist die einzige Therapie, die dieses Risiko-Nutzen-Verhältnis bietet. Das heißt, wenn wir im Hinblick auf diese Patienten nicht akzeptieren, dass die Vergleichstherapie im Alltag bzw. die gelebte Vergleichstherapie „Nichts machen und abwarten“ ist, dann werden wir die Dosis von zweimal täglich 2,5 mg den Behandelnden nicht an die Hand geben können, um diese Patienten geeignet zu behandeln. Aus meiner Sicht lautet also das ganz klare Votum – das habe ich auch in die Stellungnahme der DGA eingearbeitet –, dass wir als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Phase und für diese Patienten eigentlich eine Nutzenbewertung gegenüber keiner Therapie bzw. gegenüber einem Placebo benötigen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde dem ja zustimmen, und auch die Arzneimittelkommission würde dem zustimmen. Aber hier geht es ja um die Patienten, die nach sechs Monaten noch eine Indikation für eine Antikoagulation haben. Ich glaube, das, was Sie sagen, ist eine neue Fragestellung, die es sicherlich wert ist, in irgendeiner Weise behandelt zu werden. Aber darum geht es hier nicht. Gemäß Zulassung sollen nach sechs Monaten Therapie zweimal täglich 2,5 mg bei den Patienten, die noch eine weitere Therapie benötigen, eingesetzt werden. Es war ja auch bisher so, dass die Leitlinien für bestimmte Patienten eine über sechs Monate hinaus verlängerte Therapie empfohlen haben. Das musste, bis es Apixaban gab, mit anderen Mitteln geschehen. Das ist auch geschehen, und das ist wahrscheinlich ja auch sinnvoll gewesen.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Noch einmal ganz kurz zu dieser AMPLIFY-EXT-Studie. Das ist ja eine dreiarmlige Studie. Verglichen hat sie eine Dosis von 2,5 mg zweimal täglich – das ist sozusagen die Prophylaxedosierung, die wir von der orthopädischen Indikation kennen –, die therapeutische Dosis mit zweimal täglich 5 mg – das ist das, was wir vom Vorhofflimmern kennen – und einen Placebo. Der Grund dafür, dass die Zulassungsbehörde für die langfristige Therapie nach sechs Monaten die Dosis von zweimal täglich 2,5 mg empfiehlt, ist, dass sie in der AMPLIFY-Extension-Studie im Vergleich zur 5-mg-Dosis günstigere Blutungsergebnisse vorzuweisen hatte. Die NNH, die „number needed to harm“, war bei 5 mg b.i.d. 60, bei 2,5 mg 182. Die Wirksamkeit bezüglich Thromboseprophylaxe war ähnlich; es kam nämlich im Vergleich dazu, dass man keine Therapie macht, zu einer Reduktion um etwa 80 Prozent. Ich möchte deutlich machen, dass die Dosisänderung nach sechs Monaten schon auf dieser Rationale beruht, auch im direkten Vergleich zu der Dosis von 5 mg. Selbstverständlich war sie nicht darauf gepowert. Aber die Daten sind äußerst different, auch was das Blutungsrisiko anbelangt. Es gibt also einen Vorteil der 2,5-mg-Dosis, also der Prophylaxedosis. Das war letztendlich der Grund für die Entscheidung der Zulassungsbehörde.

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Noch ein kurzes Statement zu dem Punkt, den Herr Wille vorgetragen hat, was den Zulassungstext angeht. Es ist richtig, dass uns die EMA oder die Zulassungsbehörden natürlich nicht vorschreiben, für welchen Patienten wir welche Dosis zu wählen haben, wenn wir doch gar kein Instrument haben, diese beiden Risikogruppen exakt zu differenzieren. Es ist aber ganz klar: Die Patienten, von denen wir wissen, dass sie die volle Dosis brauchen, werden nicht für die Dosis von 2,5 mg täglich infrage kommen. Sie kommen entweder für eine Dosis von zweimal täglich 5 mg oder für die zweckmäßige Vergleichstherapie, dann aber wirklich in der vollen therapeutischen Dosis, also für den Vitamin-K-Antagonisten, infrage. Auch was die Gruppe mit mittlerem Risiko betrifft, bei der wir sagen, dass es keine klare Indikation für eine dauerhafte volle therapeutische Dosis gibt, ermöglicht uns der Zulassungstext sehr wohl, diese Dosisreduktion vorzunehmen, die klinisch absolut entscheidend ist.

Herr Dr. Hack (Bristol-Myers Squibb): Auch ich möchte kurz auf die Leitlinien Bezug nehmen. Herr Beyer-Westendorf hat ja schon angesprochen, dass die Empfehlungen der Leitlinien insbesondere auf der jetzigen zweckmäßigen Standardtherapie beruhen. Es gibt die Befürchtung, dass die Patienten ein hohes Blutungsrisiko haben – in den Leitlinien wird es mit 1 bis 3 Prozent unter VKA angegeben –, dass dieses Blutungsrisiko insbesondere bei einer längerfristigen Therapie stärker ins Gewicht fällt und es natürlich auch patientenindividuell stärker betrachtet werden muss. Eine Rationale der AMPLIFY-Extension-Studie war, zu untersuchen, ob eine neue Therapieoption bzw. ein neuer Wirkstoff, der auch schon in anderen Studien eine Blutungsreduktion im Vergleich zur Standardtherapie gezeigt hat – ich erinnere an das Vorhofflimmern –, dazu führen könnte, dass solche Patienten, bei denen man sich aufgrund der Abwägung Blutungsrisiko versus Wirksamkeit entschieden hat, keine Therapie bzw. keine weiterführende Therapie durchzuführen, von einer Therapie mit Apixaban profitieren könnten. Das konnte die AMPLIFY-Extension-Studie über zwölf Monate versus Placebo zeigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Anmerkungen zu diesem Fragenkomplex? – Das sehe ich nicht.

Bayer hatte noch angeführt, dass man Probleme mit den Patientenzahlen sieht. Die Stichworte lauten: Zielpopulation ausschließlich auf Basis von publizierter Evidenz, maximale Zielpopulation

248.546 GKV-Patienten. Bayer merkt hierzu an, dass die Daten des pU auf Grundlage der unpublizierten Auswertungen kritisch zu hinterfragen sind. Was sagen Sie zu den Patientenzahlen? – Herr Gerber-Grote, bitte.

Herr Dr. Gerber-Grote: Erst einmal möchte ich zwei Anmerkungen machen und dann eine Frage stellen, allerdings nicht in erster Linie an Bayer, sondern eher an Pfizer, da ja jetzt eine zweite Studie vorgelegt wurde.

Erstens. Sie haben im Hinblick auf die Population, die bis zu sechs Monate behandelt wird und über die wir ja nun hinlänglich diskutiert haben, angemerkt, wir würden sie falsch einschätzen. Das ist mitnichten so. Wir haben aus der Literatur die Zahl 70.000 bis 140.000. Sie kommen in der neuen Studie, die Sie vorlegen, auf 115.000. Damit liegen Sie ziemlich genau in der Mitte. Ich denke, darüber brauchen wir uns jetzt nicht weiter zu unterhalten.

Das Zweite. Zu der von Ihnen vorgelegten Auswertung von IMS-Health-Daten möchte ich anmerken: Wir haben nicht gesagt, dass wir sie für plausibel halten. Wir haben deutlich zum Ausdruck gebracht, dass hier eine Unsicherheit besteht. Auch da sind wir uns insofern einig; das sage ich nur, um das klarzustellen.

Für uns stellt sich eine große Frage. Sie haben ja neue Daten oder – man muss ja sogar sagen – eine neue Studienauswertung vorgelegt. Vielleicht können Sie für uns alle darlegen, worin genau Sie den Unterschied zwischen diesen beiden Studien sehen.

Außerdem behaupten Sie in der neuen Studie, die Daten seien repräsentativ ausgewählt worden. Können Sie sagen, wie genau das gemacht worden ist und wie der Hochrechnungsfaktor im Hinblick auf die deutsche Bevölkerung gewählt worden ist?

Dann habe ich noch eine Frage an Bayer. Sie haben gesagt, Sie hätten sich hinsichtlich der Hochrechnung hauptsächlich auf die Studie aus den USA berufen. Dazu muss man jedoch sehr kritisch anmerken: Hier waren nur Personen eingeschlossen, die über ihren Arbeitgeber in einer privaten Versicherung sind. Ist es nicht vielleicht eine deutliche Unterschätzung, wenn Sie sich auf eine solche Studie berufen und sie auf den deutschen Kontext übertragen? – Das sind unsere Fragen zu Ihren Daten.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben sie erwartet, und sie ist auch sehr spannend, wie ich finde.

Klar ist: Die Daten, die wir damals im Dossier dargestellt haben, streuten sehr weit. Das heißt, wir hatten die Literaturwerte, die mit 70.000 bis 140.000 Patienten angegeben waren, und unsere Studie mit den IMS-Health-Daten, die an dieser Stelle noch viel mehr Patienten aufgedeckt haben.

Kurz zu der Rationalen der Studie, die wir dort dargestellt haben. Diese Studie basiert natürlich allein auf ambulanten Patienten, und zwar aus 2.500 Praxen. Sie diente in erster Linie dazu, eine Art Abbild des Versorgungsalltages, bezogen auf die Einstellung der INR, darzustellen. Als zweiten Endpunkt der Studie haben wir auch die Patientenzahlen schätzen wollen, was nicht ganz einfach war, weil es nur ambulante Daten waren. Wir haben dann „gesicherte Diagnosen“ mit „Zustand nach Diagnosen“ kombiniert, weil wir keine stationären Informationen hatten. Außerdem hatten wir keine Verschreibungsinformationen bezüglich der einzelnen Patienten. Das heißt, da tauchen auch nicht behandelte Thrombosen auf.

Die Auswahl der ICD-Kodierungen ist nicht immer einfach gewesen, weil unspezifische Codes relativ häufig auftauchten. Dann weiß man nicht: Ist das eine tiefe oder nur eine oberflächliche Venenthrombose? Deswegen haben wir uns auch da etwas überlegt: Wir haben nur anteilig welche dazugenommen. All das hatte zur Folge, dass hier natürlich eine relativ große Unsicherheit besteht. Das war uns auch klar. Deswegen haben wir, noch bevor die Nutzenbewertung herausgekommen ist, die neue Studie aufgesetzt, um diese Zahlen einzuschränken und sie genauer schätzen zu können. Hinzu kam dann eine repräsentative Stichprobe des Elsevier Health Risk Institute. Das war eine auf dem Demografiestand von 2011 gematchte Stichprobe von Kassendaten. Somit hatten wir die Möglichkeit, sowohl die stationären Informationen als auch die Verschreibungsinformationen hinzuzuziehen. Dementsprechend konnten wir zum Beispiel ganz klar sagen: Dies ist ein Patient, der in diesem Quartal oder während dieses stationären Aufenthalts die Diagnose „tiefe Venenthrombose“ oder „Lungenembolie“ bekommen hat. – Das haben wir dann natürlich auch mit potenziellen Verschreibungen in einem Zeitfenster von 14 Tagen – stationär oder im Quartal – verknüpft. Bei den ambulanten Daten ging es auch um Vitamin K oder die Verschreibung neuer oraler Antikoaganzien. – Ich glaube, das waren die wichtigsten Punkte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir wollten ja noch etwas zu der Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Nutzens sagen. Kommen wir dazu noch? Sonst würde ich das jetzt machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es doch jetzt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Okay. – Das ist ein Punkt, bei dem wir mit der IQWiG-Dossierbewertung nicht komplett konform gehen. Das Ausmaß des Zusatznutzens – angesichts des Bewertungsalgorithmus des IQWiG ist das nachvollziehbar – wird darin als beträchtlich bezeichnet. Man muss sich aber klar machen, dass das Änderungen sind, die sich im Prozentbereich bewegen. Wenn man sie mit der geringeren Zahl von Blutungen und Thromboembolien aufsummiert, sind es maximal 2 Prozent. Wir würden dies nicht als beträchtlich bezeichnen, und zwar insbesondere deshalb, weil die Gesamtmortalität nicht beeinflusst worden ist.

Was die Wahrscheinlichkeit angeht, würden wir nicht sagen, dass die Datenlage für einen Beleg ausreicht. Dafür gibt es mehrere Gründe: Zum Ersten gibt es die Inkonsistenz bezüglich des BMI, die wir nicht gut erklären können. Zum Zweiten haben wir hier ein Mittel, das untersucht ist, nämlich Warfarin. In Deutschland werden aber 99 Prozent der Patienten mit Phenprocoumon behandelt. Es gibt bisher keine Daten, die die gleiche Wirksamkeit, eine Äquivalenz, bewiesen haben. In vergleichenden beobachtenden Studien gibt es sogar eher Hinweise darauf bzw. Anhaltspunkte dafür, dass Phenprocoumon günstiger einzuschätzen ist.

Das sind die beiden Punkte, die uns dazu bewogen haben, darin maximal einen Hinweis statt eines Beleges zu sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bevor wir uns wieder in die Grundsatzdiskussion verflüchtigen, bitte ich jetzt Frau Hülsebeck, etwas zu den amerikanischen Zahlen zu sagen.

Frau Hülsebeck (Bayer Vital): Vielen Dank, Herr Gerber-Grote, für Ihre Anmerkungen. – In unserer Stellungnahme wollten wir hauptsächlich herausstellen, dass wir die nicht publizierte Analyse, die der pharmazeutische Hersteller eingereicht hat, für nicht aussagekräftig halten, wenn es darum geht, die Obergrenze der Patientenpopulation zu schätzen. Auch die hier vorgeschlagene Publikation von Deitelzweig hat sicherlich Schwächen. Wie Sie zu Recht angesprochen haben, wurden nur Medicare-Daten verwendet, also Daten der arbeitgeberunterstützten Krankenversicherung. Dennoch glauben wir, die Abdeckung ist sehr groß und die Abweichung zur Normalbevölkerung nicht so gravierend, so dass diese Zahl als Anhaltspunkt für die Schätzung der Obergrenze für Deutschland dennoch aussagekräftig ist. Insofern begrüßen wir, dass der Unternehmer hier Anstrengungen unternommen hat, weitere Daten vorzulegen. Wir denken, dass diese eher ein für Deutschland realistisches Bild zeigen.

Herr Dr. Rasch (vfa): Auch von mir eine Anmerkung zur Aussagekraft der Ergebnisse; sie zielt allerdings in eine etwas andere Richtung. Im Zusammenhang mit dem Komplex größerer Blutungen diskutierte das IQWiG, inwiefern hier die Anforderungen an einen Beleg statt eines Hinweises erfüllt sind. Es verwarf den Beleg aufgrund der unterstellten Heterogenität zwischen den geografischen Regionen bei einem p-Wert von 0,198. Das ist aber schon ziemlich nah an der Grenze von 0,2. Das ist in Anbetracht der Algorithmenik des IQWiG formal nachzuvollziehen. In Kombination mit dem I^2 von 35,7 Prozent ist das, glaube ich, nicht unbedingt etwas, das starke Signale aussendet, vor allem in Kombination mit der eigentlich relevanten Subgruppe für Europa, wo der Effekt bei einem relativen Risiko von 0,17 bzw. beim oberen Konfidenzintervall von 0,42 liegt. Da ist es für uns zu einem gewissen Missverständnis gekommen, ob hier per se eine Heterogenität vorliegen muss oder ob man sich hier tatsächlich auch die jeweils relevante Subgruppe anschaut.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Ich möchte zu dem Vergleich zwischen Warfarin und Phenprocoumon Stellung nehmen. Die Holländer haben auf der ISTH-Konferenz vor kurzem eine Studie vorgestellt, in der sie die Stabilität der Einstellung bei Warfarin versus Phenprocoumon verglichen haben. Interessanterweise war im Gegensatz zu dem, was wir bisher geglaubt haben – dass man mit Phenprocoumon eine stabilere INR-Einstellung schafft –, die Warfarin-Einstellung vom Trend her günstiger. Das, was dazu gesagt wurde, würde ich also nicht als stichhaltig oder plausibel ansehen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Welche Studie ist das denn? Ist sie veröffentlicht worden? Ich kenne sie nicht.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Sie wurde auf der letzten ISTH-Konferenz in Amsterdam vorgestellt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Aber sie ist noch nicht publiziert?

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Sie wird noch publiziert.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Ich glaube, wir haben die Themen jetzt von vorne nach hinten, von oben nach unten, von links nach rechts durchdiskutiert. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU – Herr Neugebauer, ich weiß nicht, ob Sie es machen oder ob es Pfizer macht – die Möglichkeit, die aus seiner Sicht wesentlichen Ergebnisse kurz zusammenzufassen. Dann werden wir das zu wägen haben. – Bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Noch einmal vielen Dank dafür, dass wir die Gelegenheit bekommen, abschließend noch ein paar kurze Worte dazu zu sagen. Ich denke, wir haben heute eine intensive Diskussion geführt. Ich glaube, wir haben sehr transparent dargestellt, was wir mit Apixaban leisten können, aber auch, wo wir die Grenzen sehen; auch das muss man ja fairerweise sagen.

Aus unserer Sicht gibt es auf allen zugelassenen Anwendungsgebieten von Apixaban einen beträchtlichen Zusatznutzen. Einschränkungen des Zusatznutzens auf Subgruppen wie zum Beispiel in Bezug auf Patienten mit geringem BMI oder die Dauer der Therapie sehen wir nicht; das dürfte nicht verwunderlich sein. Ich hoffe, Sie können dem einen oder anderen Argument, das wir heute vorgetragen haben, folgen.

Was die Epidemiologie angeht, denke ich, wir haben hinreichend dargelegt – darüber haben wir ja auch diskutiert –, wie wir zu den Zahlen gekommen sind. Ich glaube, wir sind nicht weit voneinander weg; die Einschätzungen von dem einen oder anderen haben wir gehört. Ich hoffe, wir konnten die offenen Fragen beantworten. Für die heutige Gelegenheit und für die intensive Diskussion möchte ich mich noch einmal herzlich bedanken. – Das war es von meiner Seite. Herr Hecken, vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir werden das jetzt auszuwerten und zu würdigen haben. Auch ich danke Ihnen, dass Sie uns zur Verfügung gestanden haben. Dann sage ich: Bis zum nächsten Mal! Sie dürfen jetzt gehen, und wir machen in fünf Minuten weiter.

Schluss der Anhörung: 16.07 Uhr