

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Edoxaban

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2015
von 10.04 Uhr bis 11.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Creutzig

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Riedel

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

Frau Hülsebeck

Frau Kraus

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband Interventioneller Kardiologen e. V. (BIK):**

Herr Prof. Dr. Vester

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

Frau Dr. Faßbender

Frau Löhmann

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

Herr Dr. Hack

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

Herr Dr. Smolnik

Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Herr Dr. Zierhut

Herr Dr. Reimitz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V., Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V., Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.:**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Stiftung für chronisch Kranke, Medizinische Hochschule Hannover:**

Herr Dr. Helms (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Schäfer (nicht anwesend)

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

Frau Dr. Genet

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum).

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, heute Morgen beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel zur Anhörung im mündlichen Stellungnahmeverfahren zu Edoxaban. Basis der mündlichen Anhörung des heutigen Tages ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2015, die Sie alle kennen. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb und Pfizer Deutschland, AstraZeneca, der Verband forschender Arzneimittelhersteller, die Deutsche Stiftung für chronisch Kranke und die Medizinische Hochschule Hannover, das Evangelische Krankenhaus Düsseldorf, der Berufsverband Interventioneller Kardiologen e. V., die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung sowie die Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften.

Ich begrüße heute in unserer Runde als Vertreter der Stellungnehmer Herrn Professor Dr. Creutzig und Herrn Dr. Wille von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Frau Riedel von AstraZeneca, Frau Hülsebeck und Frau Kraus von Bayer Vital, Herrn Professor Dr. Vester vom Berufsverband Interventioneller Kardiologen, Frau Dr. Faßbender und Frau Löhmann von Boehringer, Herrn Dr. Hack von Bristol-Myers, Herrn Dr. Smolnik, Frau Dr. Tabbert-Zitzler, Herrn Dr. Zierhut und Herrn Dr. Reimitz von Daiichi, Herrn Professor Dr. Wörmann – Herr Dr. Helms und Herr Professor Schäfer von der Deutschen Stiftung für chronisch Kranke fehlen noch –, Frau Dr. Genet von Pfizer sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann wäre mein Vorschlag, dass wir, wie üblich, zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend auf die Dossierbewertung des IQWiG zu antworten, hierzu Stellung zu nehmen. Es ist der übliche Verfahrensgang: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie bitte jeweils das Mikrofon und nennen Ihren Namen sowie das entsendende Unternehmen oder die entsendende Institution. Danach würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten.

Wichtig wäre, dass wir heute etwas vertiefter über die Fragestellung diskutieren, ob eine Aufteilung der Behandlungsdauern der Indikation Prophylaxebehandlung der venösen VTEs gerechtfertigt ist, dann über die Frage, welche TTR-Werte üblicherweise in Deutschland mit Warfarin erreicht werden. Dann sollten wir auch über die Aussage diskutieren, die im EPAR enthalten ist, dass in Zentren mit sehr guter Warfarin-Einstellung, in den Fällen, in denen der TTR größer als 66,4 Prozent ist, die Vorteile von Edoxaban wegfallen und möglicherweise sogar eine Umkehr ins Gegenteil möglich ist. Deshalb ist hieraus die Frage abzuleiten: Sind die Studienergebnisse, die vorgelegt worden sind, in den Versorgungskontext übertragbar? Das sind aber nur drei Punkte, die für mich diskutiert werden sollten. Das soll andere Punkte in keiner Weise ausschließen oder nach hinten priorisieren. Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Smolnik, bitte schön.

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Auditorium! Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Edoxaban Stellung zu nehmen. Daiichi Sankyo ist ein globales, forschendes pharmazeutisches Un-

ternehmen mit japanischen Wurzeln. Die Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Onkologie. Daiichi Sankyo beschäftigt weltweit circa 17.000 Mitarbeiter, in Deutschland circa 1.000 Mitarbeiter.

Vorab möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Tabbert-Zitzler. Sie ist für medizinische Aspekte von Edoxaban in Deutschland zuständig. Links daneben ist Herr Dr. Zierhut. Er ist medizinischer Leiter Europa für kardiovaskuläre Erkrankungen. Herr Dr. Reimitz ist leitender Biostatistiker. Er hat maßgeblich die biometrischen Analysen für das deutsche Edoxaban-Dossier durchgeführt. Mein Name ist Dr. Smolnik. Ich leite die medizinische Abteilung für Daiichi Sankyo Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Wir sind heute mit Edoxaban gleich mit zwei Indikationen vertreten, zum einen die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, zum anderen die Behandlung und Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien. Beide Indikationen sind bereits für einen anderen oralen CnA-Inhibitor in zwei getrennten Verfahren vom G-BA bewertet worden. Ich denke daher, dass die Krankheitsbilder aus den vorangegangenen Verfahren gut bekannt sind.

In der zweiten Indikation, Behandlung venöser Thromboembolien sowie Prophylaxe rezidivierender VTE, sind wir der Auffassung, dass Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin zumindest einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bietet, und zwar aus folgenden zwei Gründen. Erstens. Die HOKUSAI-VTE-Studie bietet eine sehr gute Evidenz. Sie vereinigt beide Phasen der Therapie und Sekundärprophylaxe von VTE in einer zwölfmonatigen Studie. In beiden Phasen wird Edoxaban mit einem aktiven Komparator verglichen. In der Studie wurde ein breites Spektrum an Patienten untersucht, und die Studie spiegelt die klinische Versorgung der Patienten in Deutschland sehr gut wider.

Zweitens. Wir sehen in der HOKUSAI-VTE-Studie eine statistisch signifikante Halbierung der Rate an intrakraniellen Blutungen. Die Rate an intrakraniellen Blutungen ist ein absolut relevanter klinischer Endpunkt. Intrakranielle Blutungen weisen eine hohe Mortalität von circa 40 Prozent innerhalb des ersten Monats auf. Die weiteren Folgen intrakranieller Blutungen sind ein hohes Maß an Behinderungen. Von den Überlebenden können weniger als die Hälfte dieser Patienten ohne fremde Hilfe leben. Wir sind davon überzeugt, dass die intrakraniellen Blutungen als patientenrelevanter Endpunkt aufgenommen werden müssen.

Nach unserer Auffassung besteht in der klinischen Praxis keine klare Trennung zwischen Therapie und Langzeitprophylaxe. Wir haben in unserer Stellungnahme dennoch eine zusätzliche Auswertung vorgelegt. Diese orientiert sich an den Therapiedauern in der Fachinformation. Diese Zusatzauswertung differenziert zwischen begrenzter Therapie und Prophylaxe von mindestens drei Monaten und Sekundärprophylaxe über drei Monate hinaus. Die ergänzenden Analysen zeigen für die dreimonatige Behandlung einen signifikanten Vorteil für Edoxaban beim primären Sicherheitsendpunkt. Bei der Langzeitprophylaxe, also über den Zeitraum von drei bis zwölf Monaten, zeigt sich ein signifikanter Vorteil durch die Reduktion von größeren Blutungsereignissen unter Edoxaban. Diese Auswertung sollte vom G-BA zusätzlich berücksichtigt werden.

Wir sind davon überzeugt, dass dies einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der HOKUSAI-VTE-Studie rechtfertigt.

In der ersten Indikation, also der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, schließen wir uns im Ergebnis der Bewertung des IQWiG an, insbesondere der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Wir sehen hier wie das IQWiG einen Hinweis auf ei-

nen beträchtlichen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber dem bisherigen Therapiestandard. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich schaue in die Runde: Fragen? – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Meine Frage geht in die gleiche Richtung wie die Frage, die Sie eingangs gestellt haben, was die TTR-Abhängigkeit angeht. Ich habe mich schwerpunktmäßig mit der ENGAGE-Studie beschäftigt und nicht mit der HOKUSAI-Studie. Aus meiner Sicht ist unumstritten – das wird keiner hier im Raum in Zweifel ziehen –, dass die TTR ein Effektmodifikator aufseiten der VKA-Therapie ist. Das heißt, je schlechter die Patienten INR-eingestellt sind, desto mehr Ereignisse muss man erwarten. Daraus ergibt sich aus meiner Sicht, dass man TTR-Abhängigkeit eigentlich sehr gründlich untersuchen muss. Wenn man keine Effektmodifikationen findet, muss man eigentlich auch schauen: Warum findet man keine Effektmodifikation? Das gilt zumindest für die Punkte, für die man die Abhängigkeit in der VKA-Therapie gefunden hat, also ischämische Ereignisse, aber auch Blutungsereignisse.

Sie haben – das wäre die erste Frage von meiner Seite – keine weiteren Untersuchungen vorgelegt, die die geografische Abhängigkeit des Effektes genauer aufschlüsseln. Wir haben eine starke regionale Abhängigkeit des primären Endpunktes. Wir haben nur für wenige Endpunkte die regionale Abhängigkeit gezeigt bekommen. Auch bei den Blutungsendpunkten ist es so, dass bei einer besseren TTR-Einstellung die Effekte in Westeuropa zu verschwinden scheinen. Aus meiner Sicht ist noch sehr unklar, inwiefern die Gesamtstudienresultate auf Deutschland übertragbar sind. Die EMA sagt in ihrer Stellungnahme, in Westeuropa sieht man keinen Effekt, einerseits aufgrund der besseren TTR-Einstellung im Kontrollarm und andererseits vermutlich aufgrund des höheren Gewichts und auch der besseren Nieren Clearance, also der besseren Nierenfunktion bei den westeuropäischen Patienten. Das würde für mich dazu führen, dass man sagt: In Westeuropa gibt es keinen Zusatznutzen für Edoxaban. Man müsste jetzt näher ausführen, inwiefern in den Regionen die Effektmodifikatoren eine Rolle spielen. Man müsste also eine multifaktorielle Subgruppenanalyse machen, wo man innerhalb der Regionen differenziert, vor allem nach Niereninsuffizienz und auch nach der TTR-Kontrolle. Niereninsuffizienz ist für mich genauso ein bekannter Effektmodifikator aufseiten des Edoxabans wie die TTR-Kontrolle aufseiten der VKA-Therapie.

Insofern wäre eine Frage: Was wissen Sie über die Änderungen oder Unterschiede in den einzelnen TTR-Strata über die gesamte Studie? In der ARISTOTLE-Studie, also der Apixaban-Studie, gab es für die TTR-Strata über die gesamte Studie gesehen für fast alle potenziellen anderen Effektmodifikatoren große Unterschiede. Es gab riesige Gewichtsunterschiede in den oberen und unteren Strata, es gab unterschiedliche Raten an Herzinsuffizienz, es gab auch ganz viele andere Faktoren, die sich innerhalb der TTR-Strata unterschieden. Das ist auch kein Wunder, wenn man weiß, dass die TTR-Strata sich aus unterschiedlichen geografischen Regionen zusammensetzen. Das heißt, in Ostasien haben wir viele mit schlechten TTR-Einstellungen, in Westeuropa und Nordamerika viele mit guten Einstellungen. Das wäre sozusagen die Frage: Was wissen Sie darüber? Ist es eine ähnliche Imbalance in der ENGAGE-Studie, was die Unterschiede an Baseline-Faktoren in den TTR-Strata angeht?

Dann meine Bitte, regionalspezifische Analysen vorzulegen für diese Effektmodifikatoren innerhalb der Regionen, sodass die Imbalancen, die man in der ARISTOTLE-Studie findet, und die ich jetzt auch bei ENGAGE annehme, deutlich verringert oder minimiert oder sogar zum Verschwinden gebracht werden, um wirklich beurteilen zu können: Für welche Patientengruppen gibt es im Versorgungskontext hier einen Zusatznutzen? Aus meiner Sicht ist das überhaupt noch nicht klar gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Smolnik.

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Vielen Dank für die Frage, Herr Eyding. Ich erkenne hier mehrere Fragen: zur TTR, zu regionalen Effekten, zur Niereninsuffizienz und zum Gewicht. Ich würde mit der TTR-Einstellung beginnen. Respezifiziert war ein Trennungswert um die 60 ml/min oder 66 ml/min der Kreatinin-Clearance. Hier sieht man keine Unterschiede. Die Kreatinin-Clearance sowohl unter als auch über 66 ml/min zeigt ein konsistentes Bild. Man hat eine weitere Analyse durchgeführt, nach Quartilen. In den ersten drei Quartilen, die immerhin eine TTR bis 73,9 Prozent abdecken, ist die Hazard Ratio eindeutig aufseiten von Edoxaban. Im obersten Quartil ist es so wie bei allen anderen Quartilen, dass auf jeden Fall der Effekt für die Reduktion intrakranieller Blutungen erhalten bleibt. Diese Effekte hat natürlich auch die EMA gesehen. Die EMA hat auch regionale Effekte gesehen, hat aber letztendlich gesagt, dass kardiovaskuläre Mortalität, dass die Gesamtmortalität auch in Westeuropa bei einem Punktschätzer von 1 liegt. Sie hat diese regionalen Effekte in Betracht gezogen und hat dort sozusagen keine Abhängigkeit gesehen.

Was man auch sieht, es ist ja unabhängig vom IQWiG bewertet worden, dem IQWiG lagen all diese Daten in einem ausführlichen Dossier vor: Das IQWiG hat nach eingehender Analyse keinen Punkt gefunden, um eine Inkonsistenz festzustellen.

Sie haben die ENGAGE-Studie speziell angesprochen. Man würde für solche Analysen eine Interaktionsanalyse durchführen. Wir haben einen Interaktions-p-Wert hinsichtlich der Wirksamkeit von 0,637. Das bedeutet, eine Interaktion ist statistisch so nicht zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe sehr viel gesagt. Es tut mir leid, es war, glaube ich, ein bisschen unklar. Es wäre ein wichtiger Punkt, glaube ich, dass der Interaktionstest nicht alleine steht. Wir stellen uns nicht blind. Wir wissen, dass TTR eine Effektmodifikation hat. Das heißt, es gibt aus meiner Sicht eine gewisse Beweislastumkehr. Wenn ich keine Interaktion sehe, muss ich schauen, woran das liegt, wenn ich weiß, dass für den Endpunkt, für den ich weiß, dass es diese Interaktion eigentlich geben sollte, das statistisch nicht herauskommt. Meine Vermutung ist, dass es eine große Vermischung von anderen potenziellen Effektmodifikatoren gibt, wie sie auch in der ARISTOTLE-Studie festgestellt worden sind. Ich schaue gerade in meine Daten, die ich vorliegen habe. Die Studie ist nicht wesentlich anders aufgesetzt gewesen als die ENGAGE-Studie. Sie ist auch in sehr vielen Regionen durchgeführt worden, in ähnlichen Ländern. Wir haben die Daten natürlich nicht für die ENGAGE-Studie, aber ich vermute, dass sie ganz ähnlich sind. Sie sind alle hochsignifikant unterschiedlich. Das beginnt beim Alter, geht über die Warfarin-Naiven, über den Geschlechteranteil, das Gewicht, den CHADS-Score, den Herzinsuffizienzpatienten zu vorherigen Schlaganfällen; bei den TTR-Strata gibt es große Unterschiede, weil vermutlich die TTR-Strata nicht zufällig über die Länder verteilt sind, sondern sich in bestimmten Regionen clustern. Insofern ist die alleinige Feststellung der Abwesenheit eines positiven Interaktionstests für die TTR-Strata für mich nicht hinreichend, zu sagen, dass TTR keine Rolle spielt. Wir sehen es trotzdem im Trend auch. Sie haben es selber gesagt: Bei TTR sehen wir beim primären Endpunkt in dem besten Stratum einen Trend zu einer Effektumkehr; da ist die Hazard Ratio 1,07. Sie sehen es auch beim Endpunkt größere und relevante nicht größere Blutungen. Da gibt es im größten Stratum eine Hazard Ratio von 1,05. Da schlägt sogar der Interaktionstest an, es ist ein p von 0,11. Abgesehen davon, dass es sehr schwierig ist, in diesen vielen Populationen, die Sie geliefert haben, sich durchzuwurschteln – ich weiß nicht, ob das mITT, ITT, On-Treatment oder Overall-Period war; das kann ich jetzt nicht mehr ganz genau sagen; das habe ich in meiner Übersicht leider nicht aufgeschrieben –, wäre es aus meiner Sicht ganz wichtig, hinsichtlich der anderen

Baseline-Faktoren eine Balance zwischen den TTR-Strata hinzubekommen. Das bekommen Sie wahrscheinlich nicht hin, indem Sie eine multivariante Regressionsanalyse machen; denn da werfen Sie einfach einen Faktor raus, der kovariiert, und das kann der falsche sein. Aus meiner Sicht wäre es besser, das regional multifaktoriell zu machen, regional die gleiche Analyse zu machen, nur für die betreffende Region, wo die Patienteneigenschaften vermutlich ähnlicher sind. Es muss nicht nur Westeuropa sein. Es kann durchaus sein, dass Nordamerika dazugepackt werden kann; auch Osteuropa kann dazugepackt werden, wenn ich alle anderen Faktoren damit variere. Aber aus der naiven Analyse, wie wir sie jetzt haben, kann man das meiner Ansicht nach nicht schließen. Es wäre sozusagen meine Bitte, dass man an dieser Stelle sich das noch einmal ein bisschen genauer ansieht, weil aus meiner Sicht die TTR-Abhängigkeit einfach völlig klar ist. Man muss wirklich gründlich untersuchen, warum sie an dieser Stelle nicht da ist. Das ist hier unsere Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erster Herr Dr. Smolnik.

Herr Dr. Smolnik (Daichi Sankyo): Die Antwort wird Herr Dr. Reimitz geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Reimitz (Daichi Sankyo): Wir haben uns natürlich die regionale Verteilung genauer angesehen. Die ursprüngliche Einteilung, die Sie in den Publikationen und den Studienberichten finden, wurde von unseren US-Kollegen vorgenommen. Europa war dort nicht involviert. Wir haben uns natürlich auch Gedanken über die berühmten 1,47 in der Hazard Ratio für Westeuropa gemacht, haben uns der Sache intensiver gewidmet und haben uns dazu entschieden, eine neue regionale Einteilung vorzunehmen, und zwar den europäischen Wirtschaftsraum. Das ist die EU-28 plus die vier Länder Norwegen, Island und noch zwei andere; die habe ich jetzt nicht parat. Dadurch haben wir zum einen die Basis deutlich verbreitert; denn in der ursprünglichen Einteilung hatten wir Osteuropa und Zentraleuropa als Regionen separat. Wenn wir Europa als Ganzes betrachten, haben wir fast 50 Prozent der Patienten in diesem europäischen Wirtschaftsraum. Wir haben die Ergebnisse über diese Gruppen noch einmal produziert und haben festgestellt, dass es keinerlei Interaktionen mehr gibt. Wir sind nicht, wie von Ihnen angedacht, weiter fortgeschritten und haben sozusagen innerhalb einzelner Strata noch einmal Charakteristika und Ähnliches angeschaut; das haben wir nicht gemacht.

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

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hätte jetzt mehrere Punkte. Ich wusste nicht, dass wir gleich auf das Vorhofflimmern kommen. Ich würde gerne zu Westeuropa zurückkommen, das Sie angesprochen haben. Sie haben die Hazard Ratio genannt: Hazard Ratio in Westeuropa bezüglich Stroke und systemische Embolien – das war der primäre Endpunkt auch von ENGAGE – von 1,47. Für mich ist eigentlich nicht akzeptabel, wenn man hinterher nachrechnet und die Region neu bestimmt. Das ist eine datengetriebene Analyse. Ich würde nicht akzeptieren, wenn man das hinterher umrechnet. Es bleibt erst einmal dabei, wie Herr Eyding eben auch schon gesagt hat, dass für Westeuropa, immerhin 15 Prozent der Studienpopulation, diese auffällige Hazard Ratio von 1,47, die knapp statistisch signifikant war festzustellen ist, was auch immer dahintersteckt. , Der Interaktionstest war immerhin 0,009, also eine hochsignifikante Interaktion.. Ich glaube – wenn wir auf die TTRs kommen –, dass ein wesentlicher Teil dadurch wahrscheinlich bedingt sein wird; denn die TTR war in Westeuropa, auch in Nordamerika deutlich günstiger als in vielen anderen Regionen. Sie war in Westeuropa und Nordamerika etwa bei 70 Prozent. In anderen Regionen war sie bei 50 Prozent, in einigen Ländern auch 60 Prozent. Ich denke, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der TTR und embolischen Ereignissen,

Schlaganfällen, aber auch Blutungsraten. Das ist nicht nur aus dieser Studie bekannt, das war im Grunde schon vor all den NOAK-Studien bekannt, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden. Es war immer bekannt, dass es da einen relativ festen Zusammenhang gibt. Insofern – um noch einmal auf die TTR zu kommen –: Die Operationalisierung mit einem 60-prozentigen TTR, darunter und darüber, und auch die gut 66 Prozent, darunter und darüber, war definiert. Da gab es positive Interaktionstests, also einen Beleg für Interaktionen. Zum Beispiel für Schlaganfall und systemische Embolien war bei einer TTR über 60 Prozent die Hazard Ratio bei 0,97 und natürlich nicht signifikant. Das Einzige, was die Substanz macht, ist, dass die größeren Blutungen reduziert werden. Auf der Seite der Verhinderung von ischämischen Ereignissen, welche auch immer, Herzinfarkt, TIA, systemische Embolien, ischämische Schlaganfälle, da tut sich nichts. Ich glaube, das ist Konsens. Da könnte man sogar noch – wenn wir auf die Nierenfunktion zu sprechen kommen – später noch dramatisch ungünstige Effekte für die Patienten herausarbeiten, die eine normale Nierenfunktion haben, das heißt eine Kreatinin-Clearance über 80 haben, wo es sogar Beweise für einen geringeren Schaden gibt.

Kommen wir zu den größeren Blutungen, über 60 Prozent TTR. Westeuropa hatte TTR-Werte im Median und auch im Mittel über 66 Prozent. Da waren die Raten an großen Blutungen gleich, mit einer Hazard Ratio von 0,9 und über 74 Prozent. Es wurde auch schon gesagt: Da lag sogar der Punktschätzer auf ungünstiger Seite für Edoxaban.

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

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Vielen Dank, Herr Wille, für diese Frage. Ich glaube, es ist so, wir stellen gar nicht in Abrede, dass die TTR ein ganz wichtiges Maß für die Einstellung unter Warfarin und auch anderen Vitamin-K-Antagonisten ist. Das sehen Sie schon daran, dass die Patienten, die gut eingestellt waren, eine wesentlich niedrigere Eventrate hatten und auch auf der Safety-Seite wesentlich besser waren. Ich möchte noch einmal betonen, dass die Einstellung in ENGAGE außerordentlich gut war, und noch einmal sagen: Ich glaube, die Quartile, dass hier keine Interaktion ist, ist schon ein guter Hinweis, dass die Wirkung relativ gleichmäßig über diesen Bereich geht.

Ich möchte kurz zu der Nierenfunktion Stellung nehmen, weil Sie gesagt haben, dass wir bei Patienten mit normaler Nierenfunktion einen dramatischen Wirkungsverlust haben. Ich glaube, das kann man so nicht sagen. Das ist sehr genau untersucht worden. Erst einmal war nur präspezifiziert ein Cutoff für die Nierenfunktion oberhalb und unterhalb von 50 ml/min. Dieser Cutoff hat keine Interaktion zwischen beiden Gruppen zutage gebracht. Allerdings ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion – da gebe ich Ihnen recht – ein Trend, dass wir eine verminderte Wirksamkeit gegenüber Warfarin haben. Dieser Trend ist aber – das muss man auch klar sagen – nicht statistisch signifikant. Die Patienten mit normaler Nierenfunktion unterscheiden sich also nicht signifikant von denen, die mit Warfarin behandelt sind.

Ich glaube auch, man muss ganz klar noch einmal sagen: Das gilt für den Efficacy-Endpunkt, das gilt nicht für den Safety-Endpunkt, der völlig unabhängig von der Nierenfunktion war. Da haben Sie über das ganze Spektrum der Nierenfunktion eine Reduktion von größeren Blutungen.

Insgesamt muss man sagen, waren die Event Rates bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion außerordentlich niedrig. Das waren für den Warfarin-Arm Event Rates von zum Teil wesentlich unter 1 Prozent pro Jahr, was Sie, glaube ich, in keiner anderen Studie, die in diesem Bereich gemacht worden ist, erreicht haben. Ich glaube, das ist auch ein Beleg dafür, dass die TTR-Kontrolle, überhaupt die INR-Kontrolle, in ENGAGE außerordentlich gut war. Es war nämlich die beste in allen Studien, die bis jetzt zu diesen neuen Antikoagulanzen durchgeführt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe eine Frage an Herrn Vervölgyi. Wenn ich mir das Ergebnis ansehe, Apixaban und Edoxaban: Wir haben, was die Effektivität, was den Nutzen angeht, gegenüber Marcumar keinen großen Unterschied. Wir haben einen Benefit bei den Risiken, der sich hier insbesondere bei den Frauen zeigt. Beim Apixaban kam heraus: ein beträchtlicher Zusatznutzen für Personen über 65, unter 65 war kein Zusatznutzen. Sie machen hier jetzt einen beträchtlichen Zusatznutzen über alles. Damals fielen die über 65-Jährigen in die Kategorie „beträchtlich“, darunter gab es gar keinen Zusatznutzen. Sie machen hier den Zusatznutzen, obwohl bei Männern eigentlich nicht viel passiert, aber insgesamt für alles „beträchtlich“. Die unterschiedliche Betrachtungsweise würde mich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Die unterschiedliche Betrachtungsweise rührt von der Unterschiedlichkeit der vorhandenen Daten. Während das Apixaban ein solches Bild gezeigt hat, ist es hier anders. Beim Endpunkt größere Blutungen zeigte sich keine Effektmodifikation. Der war in diesem Bereich beträchtlich. Deswegen fanden wir es gerechtfertigt, auf dieser Basis einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Wille, noch einmal.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte dem ein bisschen widersprechen, was gerade über die Nierenfunktion und die Abhängigkeit der Effekte von der Nierenfunktion gesagt worden ist. Es ist, glaube ich, relativ schwierig und verwirrend, bei den vielen Analysearten und -sets und -kollektiven, die auf den fast 400 Seiten Subgruppenanalysen durchgeführt worden sind. Aber wenn man sich zum Beispiel die mITT-On-Treatment-Analyse anschaut, dann stellt man fest, dass bei einer eingeschränkten Nierenfunktion von 50 ml/min bis 80 ml/min Kreatinin-Clearance kein Vorteil bezüglich der großen Blutungen mehr da ist, was Sie gerade gesagt haben; das war einfach nicht mehr der Fall. Der Vorteil bezüglich der Blutungen war aufgehoben. Man sah auf der anderen Seite eher einen günstigen Effekt für die Schlaganfälle und systemischen Embolien.

Zum anderen noch einmal, auch bezogen auf die Nierenfunktion: Die FDA hat Analysen durchgeführt, wo nur ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien betrachtet wurden. Die sind tatsächlich bei einer Kreatinin-Clearance über 80 ml/min auch bei einem hochsignifikanten Interaktionstest zu einem signifikant geringeren Nutzen für Edoxaban gekommen, mit einer Hazard Ratio von 1,58. Das war wirklich signifikant. Nicht umsonst hat die FDA für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 90 oder 95 ml/min – das weiß ich nicht mehr – Kontraindikation ausgesprochen. Das ist in deutschen Fachinformationen sehr schwammig beschrieben. Da wird von Patienten mit einer sehr guten Nierenfunktion gesprochen, wo man damit rechnen muss, dass ein Wirkverlust auftritt. Die FDA war da sehr viel strenger und hat für Patienten mit einer Nierenfunktion über 90 oder 95 ml/min – da bin ich mir im Augenblick nicht ganz sicher – eine definitive Kontraindikation ausgesprochen.

(Zuruf: 95!)

- 95.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Zierhut.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Ich möchte noch etwas zu der Nierenfunktion sagen. Sie haben richtig bemerkt, dass die FDA das anders bewertet hat. Die FDA hat das aber nicht direkt an den Da-

ten der Outcome-Studie festgemacht, sondern an einem pharmakokinetischen, pharmkodynamischen Modelling. Dieses Modelling hat behauptet, dass Patienten, die über 95 ml/min Kreatinin-Clearance haben, einen gewissen Wirkungsverlust haben. Die FDA hat dabei nur auf ischämische Ereignisse geschaut, nicht auf die Gesamtschau. Die FDA ist wesentlich stärker auf Verhinderung von ischämischen Ereignissen ausgerichtet, während die EMA insgesamt den nettoklinischen Nutzen mehr berücksichtigt. Das ist eine gewisse Differenz der Anschauung zwischen den beiden Gremien.

Ich möchte dazu anfügen, bei den Patienten, die eine Kreatinin-Clearance über 80 oder auch über 90 ml/min haben, ist der klinische Nettonutzen konstant. Da ist überhaupt keine Interaktion zu verzeichnen. Erst bei einer sehr hohen Kreatinin-Clearance von über 130 ml/min – das ist eine sehr spezielle Patientenpopulation – sehen Sie, dass der Wert der Hazard Ratio von 1 ganz leicht überschritten wird. Eine Interaktion ist da nicht gegeben.

Ich möchte noch hinzufügen: Beim primären Endpunkt Schlaganfall jeglicher Genese und systemische Embolie ist die Hazard Ratio für die Patienten über 80 ml/min 1,41, und das unterscheidet sich nicht signifikant von dem Warfarin-Arm.

Ich möchte noch einmal betonen: Bei all diesen Vor- und Nachteilen, die wir hier diskutieren, zerteilen wir letztendlich die Studien in beliebig viele Subgruppen. Natürlich findet man den einen oder anderen Outlier, Ausreißer. Natürlich müssen wir uns genauer mit der Nierenfunktion befassen. Aber im Moment hat die EMA das so beurteilt, und wir schließen uns der Beurteilung durch das IQWiG an, dass das hier keine wesentliche Rolle gespielt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Teupen.

Frau Teupen: Das IQWiG beschreibt an einer Stelle, dass der EQ-5D nicht ausgewertet werden konnte, da unklar war, ob das von Patienten berichtet wurde. In der HOKUSAI-Studie haben Sie den jedenfalls gar nicht erhoben. Das IQWiG spricht an einer Stelle von zu geringen Rücklaufquoten. Schwere Blutungen sind wesentlich für Patienten und auch für die Lebensqualität sehr spürbar. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Dann habe ich noch eine Frage zu der Interaktion bei Frauen: Wie erklären Sie das günstigere Bild für Edoxaban? Vielleicht könnten Sie dazu noch einen Hinweis geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Reimitz, bitte schön.

Herr Dr. Reimitz (Daiichi Sankyo): Ich würde gerne zu der Lebensqualität Stellung nehmen. In beiden Studien war geplant, dass Lebensqualitätsskalen erhoben werden. In der HOKUSAI-Studie war es so, dass nach ungefähr einem Jahr nach dem ersten Patienteneinschluss festgestellt wurde, dass offensichtlich die Patienten, die zu dieser Zeit in der Studie waren, wenig Interesse daran zeigten, die Batterie von Bögen auszufüllen. Trotz Bemühungen unserer Firma, die Rücklaufquote zu erhöhen, hat sich keine wesentliche Besserung eingestellt, sodass man per Amendment die Sammlung eingestellt hat. Die Rücklaufquote, die wir auf Basis der gesamten Patientenzahlen haben, liegt bei 6 Prozent. Im letztjährigen Beratungsgespräch haben wir die Rücklaufquote gehört, die der G-BA gerne hätte, um die Lebensqualität zu berücksichtigen. Dort fiel die Zahl 70 Prozent. Das heißt, wir sind jenseits von Gut und Böse, was unsere Rücklaufquote in HOKUSAI betrifft. In ENGAGE waren wir erfolgreicher, aber nicht erfolgreich genug, was den Cutoff von 70 Prozent betrifft. Wir haben Rücklaufquoten beim EQ-5D von 42 Prozent bei der Baseline-Untersuchung, und bei dem Abschlussbesuch haben wir eine Rücklaufquote von knapp 55 Prozent. Da die Quoten weiterhin unter den genannten

70 Prozent liegen, haben wir uns dazu entschlossen, keinerlei Auswertungen in dieser Richtung im Dossier darzustellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Reimitz. Gibt es zu diesem Thema weitere Nachfragen? – Bitte.

Frau Teupen: Sie sprachen von der „Batterie“. Was haben Sie alles erhoben? Man sollte den Patienten auch nicht überfordern.

Herr Dr. Reimitz (DaiichiSankyo): Es gab EQ-5D und SF-36 in der einen Studie und EQ-5D und eine sehr krankheitsspezifische Skala – die müsste ich nachschlagen – in der anderen Studie, also jeweils zwei Skalen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist die Frage beantwortet? – Frau Dr. Tabbert-Zitzler, wollen Sie ergänzen?

Frau Dr. Tabbert-Zitzler (Daiichi Sankyo): Ich würde gerne den zweiten Part von Frau Teupen aufgreifen und zu der Geschlechterfrage antworten, wenn das an dieser Stelle passt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut.

Frau Dr. Tabbert-Zitzler (Daiichi Sankyo): Wir haben in der Erstellung des IQWiG-Dossiers wenig Modifikationen bei den Geschlechtern gefunden und haben sie in der Firma evaluiert und haben sie als zufällig erachtet. Wir haben sie an das IQWiG weitergegeben. Das IQWiG kommt nach der Evaluierung des gesamten Dossiers dazu, dass das in Bezug auf die Gesamtpopulation nicht weiter betrachtet wird, weil das schwerwiegende Ereignis der größeren Blutungen die gesamte Population gezeigt hat. Nichtsdestotrotz haben wir uns Gedanken gemacht und den EPAR noch einmal durchgelesen. Wir haben auch die Fachinformation noch einmal ausgiebig studiert und haben dort von der EMA bestätigt gesehen, dass kein pharmakokinetischer Unterschied zwischen Männern und Frauen zu erwarten ist und dass das im Prinzip nicht zählt. Dementsprechend ist das in der Primärpopulation dargestellt, wo keine positiven Interaktionswerte für die gesamte Population wirksamkeitsmäßig und in Sicherheitsendpunkten dargestellt ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Teupen? – Dann kommt jetzt Herr Dr. Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es gibt mehrere Sachen. Zum einen muss ich noch einmal zur Niereninsuffizienz Stellung nehmen. Ich kann nicht nachvollziehen, was Sie gesagt haben, Herr Zierhut, dass es da keine Interaktionen gibt. Ich fand die Interaktion besonders alarmierend, die mit einem p-Wert von 0,01 bezüglich des Endpunktes Mortalität einhergeht. Da finden Sie in den beiden oberen Strata, also bei den normal funktionierenden Patienten, einen ziemlich klaren Trend hin zu einer erhöhten Mortalität unter Edoxaban. Das ist etwas, was wir hier gar nicht unberücksichtigt lassen können, vor allen Dingen angesichts der Tatsache, dass in Europa die Patienten tendenziell, zumindest in der Studie, eine höhere Clearance hatten, also eine bessere Nierenfunktion. Auch für die anderen Faktoren – ich weiß nicht, was Sie noch genannt haben –, also auch für den Nettonutzen, gibt es eine Interaktion mit einem p-Wert von 0,17. Das ist nicht besonders stark, aber das ist auf jeden Fall vorhanden. Das gilt auch für fast alle anderen Faktoren, die ich mir aufgeschrieben habe, also auch für die größeren oder relevanten nicht größeren Blutungen; da ist der p-Wert jeweils 0,03. Wir haben viele konsistent durchgängige Hinweise darauf, dass Patienten mit einer guten Nierenfunktion bei allen Endpunkttypen eigentlich tendenziell schlechtere Ergebnisse haben. – Das war das eine.

Das andere war, dass ich noch zwei Fragen gestellt hatte. Die eine betraf die Baseline-Imbalancen in den TTR-Strata. Können Sie dazu etwas sagen, analog zur ARISTOTLE-Studie, wie ich schon angedeutet habe, dass dort in der Gesamtstudie in den Strata sehr viele Imbalancen bestehen, die möglicherweise der effektmodifizierenden Wirkung des TTR zuwiderlaufen, sodass das die Effektmodifikationen verschleiert? Haben Sie dazu Informationen?

Die zweite Frage, die ich noch hatte, war, ob Sie faktorielle Subgruppenanalysen vorlegen können. Es würde die Unsicherheit bezüglich der Beurteilung für den Versorgungskontext in Deutschland aus meiner Sicht erheblich minimieren, wenn wir da sichere Daten hätten. Im Moment sieht es für mich so aus – Sie haben auch gesagt, dass Sie beim Nettonutzen keinen Unterschied sehen –, dass wir keinen Zusatznutzen haben. Dass es auf dem Markt ist, ist unstrittig, und das darf auch so sein. Aber ob es wirklich besser ist als VKA, das ist genau das, was wir hier bewerten müssen, und das mit hinreichender Sicherheit und auch in seinem Ausmaß. Das ist momentan aus meiner Sicht sehr schwierig unter den gegebenen Datenbedingungen.

Das sind also die zwei Fragen an Sie: Wie ist es mit den Baseline-Imbalancen bei den TTR-Strata, und können Sie noch weitere Daten vorlegen, die die relevanten Endpunkte betrachten? Wir haben die Mischung des primären Endpunkts mit einem Sicherheitsaspekt, mit den intrakraniellen Blutungen bzw. den hämorrhagischen Schlaganfällen. Ich hätte gerne, dass man das nach den ischämischen Ereignissen und den Blutungsereignissen strikt trennt und für die beiden wichtigen Effektmodifikatoren Niereninsuffizienz bzw. TTR in der Region, die relevant ist, darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Zierhut, dazu.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Ich möchte nur etwas richtigstellen. Ich denke, ich habe nicht behauptet, dass es keine Interaktion bezüglich der Nierenfunktion gibt. Es gab nur eine präspezifizierte Analyse, nämlich für die Patienten über und unter 50 ml/min. Diese präspezifizierte Analyse – das ist auch die Grenze der Dosisreduktion – hat keine Interaktion gezeigt. Sie haben völlig richtig gesagt, wenn Sie die anderen Gruppen hinzunehmen, wenn Sie die über 50 ml/min einteilen in 50 bis 80 ml/min und über 80 ml/min mit der normalen Nierenfunktion, dann haben Sie selbstverständlich eine hohe Interaktion, die hoch positiv ist. Das möchten wir nicht in Abrede stellen. Wir haben auch gesagt, wir haben eine Tendenz zu einer verminderten Wirksamkeit bei dieser Gruppe. Aber diese Tendenz sehen wir nicht bei den Blutungsergebnissen. Wir beanspruchen gar nicht einen Vorteil bei der Efficacy.

Ich möchte auch noch hinzufügen: Die Tendenz, dass der Vorteil gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten verlorengeht, ist keine Eigenschaft von Edoxaban, das ist eine Eigenschaft von allen NOAKs. Vielleicht erinnern Sie sich an die Diskussion, die diesbezüglich bei der FDA geführt worden ist. Da hatten wir, wenn ich mich richtig erinnere, eine Hazard Ratio für Patienten mit normaler Nierenfunktion von 1,41, und bei Apixaban – das wurde damals in einer FDA-Analyse gezeigt – lag sie bei 1,35. Beides war nicht statistisch signifikant, aber die Tendenz ist da. Die klinische Signifikanz ist vielleicht nicht so stark wie bei den Patienten mit schlechterer Nierenfunktion, weil, wie ich eben ausgeführt habe, die Event Rates bei diesen Patienten extrem niedrig liegen. Das alles ist – das brauchen wir nicht noch einmal vorzutragen – sehr genau in der Fachinformation niedergelegt, und zwar genau für den Endpunkt, den Sie wissen wollten, nämlich ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien. In der Fachinformation sind die hämorrhagischen Schlaganfälle in dieser Analyse herausgerechnet. Das ist, glaube ich, sehr klar gezeigt: Der Vorteil bei den größeren Blutungen, übrigens auch bei den intrakraniellen Blutungen, bleibt bestehen, auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Das ist in der Fachinformation so niedergelegt.

Ich möchte noch einmal etwas sagen zu der TTR-Einstellung. Sicher ist die TTR-Einstellung extrem wichtig für die Qualität der Antikoagulanzen unter Vitamin-K-Antagonisten. Das wollen wir gar nicht in Abrede stellen. Ich glaube, da stimmen wir alle überein. Es ist aber, glaube ich, auch so, dass der Vorteil, den wir bei den intrakraniellen Blutungen haben, etwas ist, was, ich möchte nicht sagen: unabhängig von der TTR-Einstellung ist, aber das ist auch bei Patienten, die sich innerhalb der Target-INR befinden, weiterhin ein Problem. Sie kennen sicher die Register in den nordischen Ländern, vor allem in Schweden, wo Patienten mit intrakraniellen Hämorrhagien untersucht wurden. Mehr als zwei Drittel dieser intrakraniellen Hämorrhagien sind bei Patienten unterhalb einer INR von 3 aufgetreten. Ich denke, das zeigt schon: Die INR-Einstellung ist sicher wichtig, auch für die intrakraniellen Hämorrhagien, aber es gibt eine Grenze, die prinzipbedingt ist. Ich glaube, es ist wirklich ein eindrückliches Ergebnis von allen vier großen randomisierten Studien für die neuen Antikoagulanzen, dass der Vorteil bei den intrakraniellen Blutungen konsistent durchgängig gegeben ist. Das ist bei uns übrigens unabhängig von der TTR. Wir haben in der höchsten TTR-Quartile eine intrakranielle Hämorrhagierate von 0,91 Prozent gehabt im Warfarin-Arm. Das sind Patienten, die besser als 74 TTR eingestellt sind. Ich glaube, das muss man hier schon in Betracht ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hätte im Grunde ganz viele Punkte. Ich glaube, einige würden sich wiederholen. Wo Sie gerade Schweden und die Rate von intrakraniellen Blutungen ansprechen: Es gibt von diesem Jahr eine Auswertung von dem AURICULA-Register in Schweden, wo Warfarin-Patienten ausgewertet worden sind. 50.000 Patienten haben eine gute TTR hinbekommen, dafür ist Schweden bekannt, um 75 bis 66 Prozent. Dort gab es Raten von intrakraniellen Blutungen, die genauso hoch waren wie in dem NOAK-Arm aller vier großen Studien. Es ist unbestritten – ich glaube, das wird auch keiner in Abrede stellen –, dass in allen vier NOAK-Studien die Rate an intrakraniellen Blutungen im Vergleich zur nichtoptimalen Warfarin-Therapie halbiert worden ist.

Ich wollte noch auf zwei Punkte eingehen, die ich falsch dargestellt finde, und die ich nicht so stehen lassen wollte. Es geht darum, was der sinnvolle Endpunkt ist. Die EMA hat sich klar dazu geäußert, dass sie die ischämischen Schlaganfälle und systemischen Embolien für den relevanten Nutzenendpunkt hält und nicht eine gemischte Auswertung von Schlaganfällen jeder Art plus systemische Embolien. Es gibt auch eine ICH-Guideline dazu, 2014. Entsprechend hat die FDA die Auswertung mit den erhöhten Raten an ischämischen Schlaganfällen plus systemischen Embolien gemacht, die ich vorhin genannt habe, für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 80 ml/min. Es stimmt auch nicht, dass die FDA irgendwelche Modellierungen gemacht hätte. Sie hat allein durch Modellierung ihre Grenze mit 95 ml/min – ich wusste nicht genau, ob es 90 oder 95 war – als Kontraindikation gezogen. Da hat sie eine Modellierung gemacht, ab wann eine Kontraindikation gegeben ist. Aber sie hat natürlich die vier Strata mit Nierenfunktion unter 30 ml/min, 30 bis 50 ml/min, 50 bis 80 ml/min sowie 80 ml/min und drüber, die Sie meines Wissens auch in Ihrem Protokoll präspezifiziert hatten, ausgewertet. Die Nachauswertung mit einer Kreatinin-Clearance über 130 ml/min ist eine post hoc festgelegte Subgruppe, die meines Erachtens datengetrieben ist und überhaupt nicht verwertet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe die Erregung. Ich habe gesehen, dass der Teppich langsam durchgescheuert ist. Wer möchte als Erster antworten, Herr Zierhut oder Herr Smolnik? – Herr Zierhut, Sie hatten sich als Erster erregt. Fangen Sie an!

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Danke schön. – Ich möchte kurz zu dem AURICULA-Register Stellung nehmen. Erstens waren im AURICULA-Register nicht nur Vorhofflimmerpatienten enthalten.

(Dr. Wille (AkdÄ): Entschuldigung, 80 Prozent!)

– Ja. – Wenn mir das richtig im Gedächtnis ist, war die Rate an intrakraniellen Blutungen 0,38 für die Patienten mit Vorhofflimmern. Dazu möchte ich sagen: Das Problem bei AURICULA ist natürlich, dass da keine Kontrollgruppe vorliegt. Es sind auch andere Faktoren wichtig, etwa ob ein Patient einen Schlaganfall erleidet oder nicht. Das sollten wir jetzt nicht ganz außer Acht lassen. Wenn ich mich richtig an AURICULA erinnere, war zum Beispiel die Rate an Patienten mit Hypertonie wesentlich anders als in den klinischen Studien. Vielleicht werden die in Schweden auch besser versorgt als bei uns die Patienten mit der INR-Einstellung. AURICULA hatte im Schnitt 76 Prozent der Patienten in der Target-INR. Die Rate an Hypertonien war, glaube ich, irgendwo bei 55 Prozent und in unserer Studie über 90 Prozent. Es gibt also Unterschiede. Ich würde schon der randomisierten Studie vertrauen und den Vergleich zwischen intrakraniellen Blutungen unter Warfarin und intrakraniellen Blutungen unter den neuen Koagulanzen ziehen. Es gibt dazu auch pathophysiologische Überlegungen, die wir hier jetzt sicher nicht ausführen werden. Aber ich glaube, das ist schon ein Ergebnis, das man anerkennen sollte.

Ich würde gerne eine Kontrollgruppe in dem AURICULA-Register bei Patienten mit neuen Antikoagulanzen haben und schauen, ob wir da nicht auch noch einen Unterschied sehen.

Zum Zweiten. Die einzige präspezifizierte Analyse, die wir für die Nierenfunktion im statistischen Analyseplan hatten, war tatsächlich über und unter 50 ml/min. Alles andere ist post hoc. Ich möchte dazusagen: Die Analysen, die nachher gemacht worden sind, sind erst nach der FDA-Diskussion gemacht worden, weil man sich die Gruppe mit normaler Nierenfunktion genauer ansehen wollte. Genau da hat man gesehen, dass das von einer Patientenpopulation getrieben ist, die sehr speziell ist, die sehr hohe renale Clearance hat. Aber die Event Rates in diesen Gruppen sind so niedrig. Die Eventrate für Warfarin in dieser Gruppe war 0,25 Prozent für den primären Endpunkt. Das ist schon außerordentlich niedrig. Es sind, glaube ich, insgesamt nur drei Ereignisse gewesen. Ich denke, wir müssen schon vorsichtig sein, das zu bewerten. Wir werden das auch weiter untersuchen; das ist keine Frage. Aber wir müssen vorsichtig sein, wenn wir immer kleinere Subgruppen machen. Sie haben völlig recht, auch das ist eine Post-hoc-Analyse, die wir mit der gebotenen Vorsicht interpretieren sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Smolnik, ergänzend.

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Vielen Dank, dass ich noch ganz kurz eine Bemerkung zu den Punkten sagen darf, die Herr Wille angesprochen hat. Es ging auch um die Endpunkte. Es gibt ganz viele Endpunkte, aber alle diese Endpunkte sind mit der EMA abgestimmt. Es ist nicht so, dass der pharmazeutische Unternehmer sich die Endpunkte ausdenkt. Die Endpunkte werden in Abstimmung mit der EMA festgelegt. Es sind umfangreiche Daten an die EMA geliefert worden, auch an das IQWiG. An einer Stelle ist – ich glaube, von Herrn Eyding – das Thema klinischer Nettonutzen angesprochen worden. Der primäre klinische Nettonutzen, der analysiert wurde, war die Kombination aus Schlaganfällen, systemischen embolischen Ereignissen, größeren Blutungen und Gesamtmortalität. Edoxaban hat in der Gesamtstudie einen positiven klinischen Nettonutzen gezeigt mit einer Hazard Ratio von 0,91, Konfidenzintervall 0,85 bis 0,97. Es ist ganz klar gezeigt, von der EMA ist das bestätigt worden, auch vom IQWiG neutral analysiert worden. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Vervölgyi, Sie müssen jetzt langsam nervös werden. Sie sind schon zum zweiten Mal vom pharmazeutischen Unternehmer positiv erwähnt worden. Das ist etwas, was für mich in der Vorweihnachtszeit vielleicht als schöne Geste zu werten ist, aber hier gemeinhin unbekannt ist.

(Heiterkeit)

Aber egal. – Herr Dr. Wille, noch einmal.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich glaube tatsächlich, es führt nicht weiter, wenn wir immer weiter ins Detail gehen. Wir haben in unserer Stellungnahme relativ dezidiert unsere Punkte aufgeführt. Ich wollte noch auf einen Punkt zu sprechen kommen. Es ist, denke ich, Konsens, dass „auf Nutzenseite“ heißt: Verhinderung von ischämischen Ereignissen, da hat Edoxaban keinen Vorteil gegenüber Warfarin. Die Rate an intrakraniellen Blutungen würde mich am meisten interessieren, weil das sicher von den Schadenendpunkten der gravierendste ist. Aber genau dazu würden wir ganz gerne wissen – es ist wirklich dumm, dass es eine global durchgeführte Studie ist –, wie die Ergebnisse dafür in Deutschland, meinerwegen in Westeuropa sind bei einer Einstellung in dem Kollektiv, das mit VKAs behandelt ist, die nach Leitlinien optimal ist. Diese Frage ist aus den Daten für mich nicht zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Herr Dr. Eyding, bitte schön.

Herr Dr. Eyding: Es ist direkt im Anschluss daran. Ich hatte danach gefragt, dass wir mehr Daten bekommen und ob Sie schon jetzt etwas sagen können oder erst liefern müssen, weil Sie es nicht im Kopf haben, wie die Baseline-Imbalancen in den TTR-Strata sind. Diese beiden Fragen sind für mich noch offen. Ich würde mich Herrn Wille anschließen und die andere Frage stellen, was die Baseline-Imbalancen der TTR-Strata angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Wir haben nachträglich eine Analyse angefertigt – die Frage der intrakraniellen Blutungen ist eine wichtige Frage –, differenziert nach den Quartilen der INR-Einstellung. Diese Analyse können wir Ihnen nachliefern. Die zeigt in der Tat konsistente Hazard Ratios, eine Reduktion von Edoxaban gegenüber Warfarin in allen vier Quartilen.

Die regionalen Analysen haben wir nicht vorbereitet. Das ist eine der vielen Analysen, die man immer noch weiter durchführen kann. Ich möchte aber an dieser Stelle noch auf die EMA verweisen, die gesagt hat: Die Ergebnisse der Gesamtstudie sind auf den Europäischen Wirtschaftsraum mit der Schweiz und den anderen Ländern übertragbar. Davon gehe ich aus. Das ist das Datenset, das zur Verfügung stand.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte drei Punkte zusammenfassen. Das ist einmal die Kreatinin-Diskussion. Es ist aus medizinischer Sicht schwierig, sich an einem reinen Laborwert zu orientieren, entweder eine Filtrationsrate über 80 oder über 95 ml/min. Wir haben die Stellungnahme internistisch zusammen gemacht. Es sind mindestens zwei Subgruppen von Patienten, die man identifizieren und unterscheiden kann. Das eine ist eine Gruppe von Patienten mit sehr hohem Body-Mass-Index und guter Nierenfunktion, wo die jetzige Formel relativ hohe Werte ergibt. Wir sind nicht sicher, ob die Formel richtig ist, um die Filtrationsrate zu berechnen. Das wäre ein mathematisches Thema. Das ist für die große Diskussion, ob die Cockcroft-Gault-Formel diese Patienten nicht überschätzt. Dadurch bekommt man eine Problematik in der Analyse.

Der zweite Punkt ist medizinisch vielleicht wichtiger. Es gibt eine Gruppe von Frühdiabetespatienten, Typ 1 und Typ 2, die in der Frühphase eine Hyperfiltration haben. Wenn die ein Vorhofflimmern haben, ist das eine eigene medizinische Subgruppe, die man eigens anschauen muss und die man nicht mit der ersten Gruppe zusammenbringen darf. Das heißt, wir von unserer Seite würden uns da-

gegen wehren, jetzt einfach zu sagen: Man darf eine Gruppe mit einer hohen Filtration alleine auswerten. Medizinisch sind das mindestens zwei Subgruppen, die Sinn machen, gerade die zweite, die Frühdiabetiker, die Vorhofflimmern haben. Wir wissen, dort gibt es eine hohe Mortalität. Aber wenn man da etwas ausrechnet, müsste man es trennen. Wir würden uns nicht alleine am Laborwert orientieren.

Der zweite Punkt – da wird das IQWiG doch nicht nur gelobt – betrifft den Geschlechtsunterschied, den Sie gefunden hatten, einmal zugunsten der Frauen. Wir gehen eigentlich davon aus, dass die meisten Analysen, die wir hier diskutieren, Substanzklasseneffekte sind und nicht unbedingt substanzspezifische Effekte von Edoxaban. Vielmehr verhalten sich die drei anderen, Dabigatran Rivaroxaban sowie Apixaban, und Edoxaban sehr ähnlich. Bei den anderen kennen wir die geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht. Das heißt, es fehlt uns ein bisschen die Rationale, warum auf einmal hier ein Unterschied für Frauen herauskommt.

Der dritte Punkt ist der, den Frau Teupen ansprach. Das ist für uns ein kritischer Punkt. Die Lebensqualitätsanalyse ist hier ein großes Manko. Sie hatten darauf abgehoben, Schlaganfall zu bekommen, weil Blutung aufgrund von hämorrhagischen Komplikationen extrem schwierig ist. Es gibt eine deutsche Analyse, bei der man ausgerechnet hat, wie teuer diese Patienten für das Gesundheitssystem sind. Das ist riesig. Patienten, die Blutungskomplikationen unter VKAs haben, sind eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem.

Was uns noch schwieriger erscheint, ist: Die Patienten stimmen in den letzten Jahren mit den Füßen ab. Wenn wir Patienten fragen, antworten sie, sie möchten gerne die neuen oralen Antikoagulanzen haben, weil das für sie komfortabler ist. Sie haben das Gefühl, wenn wir sagen, es sei gleichwertig, dann ist es einfacher, nicht diese Quick-Bestimmung laufen zu haben, und vor allem, dass man beispielsweise beim Essen nicht so darauf achten muss, dass man Tomaten essen darf. Also, die ganze Interaktion mit den Medikamenten, die für die VKAs hochkritisch sind, fehlt. Was uns hier dabei fehlt, ist: Das bildet sich im Dossier nicht ab. Wir hätten uns gewünscht, dass das so ist. Wir erleben, dass Patienten sagen, sie möchten das lieber, weil es für sie komfortabler ist, dass man das einmal gemessen hätte. Insofern ist es schade, dass zu den Bögen, die Sie ausgeteilt haben, keine Antwort kam. Ich glaube, Patienten hätten, wenn man sie so gefragt hätte, durchaus geschaut, ob das einen Einfluss auf das tägliche Leben hat. Das fehlt jetzt; also bleiben wir weiter bei der Einschätzung. Wir merken, Patienten wollen diese Substanzen, weil sie das Gefühl haben, dass es ihnen hilft. Aber gemessen haben wir es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Smolnik, dazu.

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Ich wollte nur ganz kurz an einer Stelle auf etwas hinweisen. Sie haben gesagt, wir haben bei den NOAKs grundsätzlich einen Klasseneffekt. Ich habe Ihre Antwort nicht so verstanden, dass alle NOAKs hinsichtlich aller Eigenschaften gleich sind. Es gibt da natürlich schon ein paar Unterschiede, zum Beispiel was die einmal tägliche oder zweimal tägliche Gabe angeht, die Interaktion mit Nahrungsmitteln. Das Edoxaban kann zum Beispiel unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Es gibt Unterschiede in der Medikamenteninteraktion. Viele Medikamente werden über Cytochrom P3A4 abgebaut. Das ist bei Edoxaban klinisch nicht bedeutend, nämlich nur unter 10 Prozent der Fall. All das sind Dinge, die für eine Medikation mit Edoxaban sprechen. Da ist es grundsätzlich günstig, wenn man nicht nur einen, sondern zukünftig vielleicht zwei nutzenbewertete NOAKs zur Verfügung hat, damit Patienten individuell entsprechend angepasst werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Um die Stimmung anzuheizen, will ich der guten Ordnung halber darauf hinweisen, dass mehrere Mitbewerber, die zugleich Hersteller anderer Produkte dieser Substanzklasse sind, darauf hingewiesen hatten, dass die Bewertung des IQWiG besser ist als diejenige, die Ihren Produkten zuteil geworden ist, und Ihnen das ein bisschen spanisch vorkommt. Das spricht für das, was Herr Prof. Wörmann sagt: Substanzklasseneffekt. Aber dazu können sich die Damen und Herren noch äußern, damit wir hier endlich Streitige Auseinandersetzungen zwischen den einzelnen pUs haben. Sie merken, wir wollen das heute wirklich in extenso diskutieren. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Noch eine kurze Anmerkung zu dem, was Sie gerade gesagt haben, Herr Wörmann, zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden. Natürlich kann man sich immer fragen, welche Rationale dahintersteckt. In diesem Fall war es so, dass wir konsistent für vier Endpunkte Belege für Interaktionen gesehen haben und das als zu viel ansahen, als das einfach als Zufall abzutun. – Das vielleicht als Erklärung, dass das so prominent im Bericht ist. Wie gesagt, in der Gesamtaussage hat es wiederum keine Auswirkungen.

Vielleicht noch eine kurze Anmerkung zu den Subgruppenanalysen nach TTR. Wenn ich richtig verstanden habe, handelt es sich dabei um eine Verlaufsvariable. Man muss immer aufpassen, welche Aussagekraft das eigentlich hat und welche Schlussfolgerungen man daraus ziehen kann, wenn man so etwas nachträglich macht.

Ich würde jetzt zu der Studie HOKUSAI-VTE kommen und dem zweiten Anwendungsgebiet, vor allen Dingen zu der Aufteilung der Patientengruppen. Das wäre eine Frage an den pU und auch an die Kliniker im Raum. In Leitlinien werden diese Patienten mit der frühen Behandlung und die mit der Langzeitprophylaxe getrennt betrachtet. Auch in der Studie HOKUSAI-VTE haben Sie selber diese Unterscheidung vorgenommen, indem Sie anhand einer Leitlinie – ich glaube, aus den USA – die Patienten in diese intendierte Behandlungsdauer eingeteilt haben. Allerdings geht es dabei nicht darum, nach Behandlungsdauern zu trennen. Das ist das, was Sie in den nachgereichten Auswertungen gemacht haben. Tatsächlich geht es um unterschiedliche Patienten, die man separat betrachten möchte. Auch in der Anhörung zu Apixaban war Thema, dass man die Patientengruppen getrennt betrachten muss. Von daher gibt es schon einige Hinweise, die es durchaus rechtfertigen, die Gruppen zu trennen. Deswegen wäre die Frage, ob Sie das noch einmal ausführen können.

Zu den nachgereichten Auswertungen selber habe ich zwei Fragen. Warum haben Sie auch da nicht die Patientengruppen voneinander getrennt? Sie haben die Auswertung nach drei Monaten für alle randomisierten Patienten gemacht und dann eine Auswertung für alle Patienten, die über drei Monate hinaus behandelt worden sind, und das auch nach der tatsächlichen Behandlungsdauer, die im Endeffekt ähnlich wie die TTR eine Verlaufsvariable ist; auch da ist es wieder schwierig. Im Endeffekt handelt es sich um einen nicht randomisierten Vergleich – um das auf den Punkt zu bringen. Deswegen muss man sich klar sein über die Ergebnisse dieser Auswertung.

Das andere ist, warum Sie das wiederum nur für ausgewählte Endpunkte gemacht haben. Es werden nur ein Nutzenendpunkt und drei Schadenendpunkte berichtet, aber der Großteil der Endpunkte, die in der Bewertung adressiert und eingeschlossen worden sind, sind nicht mit eingegangen. Ich hätte gerne, dass Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Smolnik.

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Ich erläutere gerne noch einmal ganz kurz die Möglichkeiten und Grenzen des HOKUSAI-Studiendesigns. Es war so, dass Patienten mit einer bestätigten venösen

Thrombose oder einer bestätigten Lungenembolie in diese Studie eingeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt des Einschlusses sollte der behandelnde Arzt eine voraussichtliche Therapiedauer festlegen, und zwar auf der Basis der Risikofaktoren oder der Ursache der Thrombose, die zu diesem Zeitpunkt bekannt waren. Dann war es so, dass diese voraussichtliche Therapiedauer im Verlauf der Studie angepasst werden konnte, aufgrund des klinischen Bildes, das sich mit Erreichen der Therapiedauer ergab. Was wir sehen, ist, dass die voraussichtlichen Therapiedauern in beiden Gruppen absolut vergleichbar sind, zum Teil bis auf das zehntel Prozent, und dass auch die Anpassungen der Therapiedauer in beiden Gruppen vergleichbar sind. Das heißt, wir haben eine randomisierte kontrollierte Studie über bis zu zwölf Monate, die aber an Schlussfolgerungen nur den Vergleich ermöglicht: Wie ist es, wenn man Patienten unter Warfarin möglichst optimal behandelt? Auch hier war die TTR mit 64 Prozent höher als in allen vergleichbaren Studien. Wie verhält sich Edoxaban hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zu diesem Regime? Was wir zum Beispiel nicht sehen, ist ein Placebo-Vergleich von Edoxaban oder unterschiedliche Behandlungsdauern. Das ist einfach sehr schwierig. Dann ist die Frage: Wie kann man sinnvollerweise eine Subgruppenanalyse durchführen, wenn aufgrund der initialen Risikofaktoren, die sich dargestellt haben, eine Auswertung erfolgt – drei bis sechs Monate, haben Sie vorgeschlagen –, dann verändert sich diese Behandlungsdauer aber im Laufe der Zeit. Das heißt, es ist methodisch ausgesprochen schwierig. Insofern haben wir uns auf den zeitlichen Punkt, der in der Fachinformation genannt ist, beschränkt: drei Monate – das ist ein Zeitraum, der erfassbar ist – und auf der anderen Seite die Zeit über drei Monate hinaus, also drei bis zwölf Monate. Es war auch so: Die Patienten, die Ereignisse hatten – Dr. Zierhut darf mich korrigieren, wenn ich etwas Falsches erzähle –, bis zu drei Monaten, blieben in der Regel in der Studie, sodass die Randomisierung im Prinzip erhalten blieb.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für das Protokoll stelle ich fest, dass Herr Dr. Zierhut Ihre Aussage durch Kopfnicken bestätigt hat.

(Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Das ist korrekt!)

– Danke für die Bestätigung der Bestätigung. – Dann geben wir Herrn Professor Wörmann das Wort, der sich ausweislich meiner Aufzeichnungen auch gemeldet hatte. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Antwort auf Herrn Vervölgyi: Wir würden das nach der aktuellen Leitlinie machen, die ganz aktuell ist. Insofern ist es für Sie unfair, als sie noch nicht publiziert ist. Sie ist im Sommer erstellt worden. Es ist die deutsche S3-Leitlinie. Sie teilt drei Phasen. Das ist die Initia-Phase mit zehn Tagen. Da ist der Standard Heparin. Es ist in der Studie so durchgeführt worden. Danach kommt eine Phase von drei bis sechs Monaten, das ist die Frühphase. Dann kommt eine prolongierte Risikophase. Wir würden schon davon ausgehen, dass in der letzten Phase, die diskutiert wurde, sehr sorgfältig nach den Risikofaktoren stratifiziert werden muss zwischen den Patienten, die wirklich weiter ein erhöhtes Embolierisiko, Thromboserisiko haben, und denen, die das nicht haben.

Für die zweite Gruppe macht man eher einen Schaden, für die, die kein hohes Risiko haben. Da ist Placebo der korrekte Vergleich, weil sonst potenziell ein höheres Komplikationsrisiko entsteht.

Das ist am Anfang der Studie schlecht festzustellen. Es ist vielleicht fair, wenn Herr Creutzig direkt etwas dazu sagt, weil gerade die Diskussion für die Angiologen da ist: Wann können wir ein solches Risiko feststellen? Das kann sich in den ersten drei bis sechs Monaten nochmals verändern. – Vielleicht können wir diesen Punkt damit abschließend diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Creutzig, bitte.

Herr Prof. Dr. Creutzig (AkdÄ): Als Kliniker und Gefäßmediziner kann ich zu diesem Problem sagen, dass diese Leitlinie zwar im September 2015 publiziert wurde, dass sie aber eigentlich nur das fortgeschrieben hat, was auch in der Vorgängerleitlinie schon gesagt wurde. Es ist nicht so, dass bei Beginn einer Thromboseprophylaxe beim Großteil der Patienten schon vorab gesagt werden kann: Das ist eine Dauertherapie, das ist eine Langzeittherapie, das ist eine Kurzzeittherapie. Das Wort „Dauertherapie“ nehmen wir Angiologen eigentlich nicht in den Mund, sondern wir sagen, wenn überhaupt: Das ist eine Langzeittherapie. Wir müssen jährlich Risiko und Nutzen evaluieren. Warum? Die Patienten werden älter, sie werden sturzgefährdet oder bekommen andere Komorbiditäten, die die Indikation für eine Thromboseprophylaxe deutlich relativieren. Es war auch früher schon so, dass man eine Rezidivprophylaxe für drei bis sechs Monate durchgeführt hat in Abhängigkeit von der Thrombose-lokalisierung, von der Ausdehnung, von mehreren anderen Faktoren, und dass man nach diesen drei bis sechs Monaten sich zusammen mit dem Patienten überlegt hat: Wie soll es weitergehen? Da spielen eine ganze Reihe von Effekten eine Rolle, zum Beispiel wie die Thromboseelast sonografisch noch aussieht, wenn die Thrombose komplett weggeputzt ist, fibrinolytisch ist – durch die körpereigene Fibrinolyse wird die Therapie auf natürliche Weise beendet –, auch andere Faktoren wie erhöhter D-Dimer-Spiegel, alles das wird diskutiert, damit man das in die Überlegung einer Verlängerung der Prophylaxe einbringen kann. Aber all das ist zu Beginn der Therapie nicht bekannt. Es gibt nur einen ganz kleinen Prozentsatz der Patienten, wo man sagen kann: Das wird darauf hinauslaufen, dass es eine Langzeitprophylaxe wird – wenn es zum Beispiel die dritte oder vierte Thrombose ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage. Mir geht es nicht darum, dass man verschiedene Therapiedauern betrachtet. Mir geht es darum, dass es sich um unterschiedliche Patienten handelt. Das resultiert in der Regel in unterschiedliche Therapiedauern. Aber initial habe ich unterschiedliche Patienten, die ankommen. Darum geht es.

Herr Prof. Dr. Creutzig (AkdÄ): Korrekt. Aber ich kann sie initial nicht identifizieren, sondern erst im Verlauf.

Herr Dr. Vervölgyi: In der Studie ist das gemacht worden. In der Studie sind die Patienten initial eingeordnet worden.

Herr Prof. Dr. Creutzig (AkdÄ): Aber mit schlechtem Ergebnis. Sie haben nach Beendigung der Therapie zu 50 Prozent Rezidive gehabt. Die primäre Einschätzung war offenbar nicht sehr effektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann. Ich glaube, jetzt nimmt es kein Ende.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir sind auf einer Linie: Wir hätten die Studie anders designen müssen. Man hätte nach drei bis sechs Monaten neu entscheiden müssen und dann zwei Studien mit zwei Armen aufbauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zierhut, kurz und schmerzhaft.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Kurz und schmerzhaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Zierhut.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Wir haben gerade gehört, dass man bei Therapiebeginn schwierig entscheiden kann, wie lange die Therapie letztendlich dauert. Deshalb kann man sagen, dass die HOKUSAI-Studie den klinischen Alltag besser abbildet als andere Studien, weil nach präspezifizierten Punkten die Chance gegeben war, die Therapiedauer den Gegebenheiten anzupassen. Die Verzerrung, die dadurch hereinkommt, kann, wenn überhaupt, nur relativ gering sein. Wie Herr Smolnik schon gesagt hat: Die Randomisierung bleibt erhalten. Es ist nicht so, dass wir in dieser Auswertung nach drei Monaten alle zensiert haben, die bis dahin ein Ereignis hatten. Die blieben in der Studie drin. Die konnten auch zwei Ereignisse haben. Die ursprüngliche Randomisierung ist also erhalten.

Zum Zweiten möchte ich dazu sagen: Die Behandlungsdauern in den verschiedenen Armen, auch nochmals unterteilt nach geplanter Behandlungsdauer, drei, sechs oder zwölf Monate, sind mit Warfarin praktisch identisch. Es sind durch diese Entscheidungen keine wesentlichen Verzerrungen hineingekommen. In einem Arm war die durchschnittliche Behandlung 248 Tage, in einem anderen 250 Tage, wenn ich mich richtig erinnere. Ich glaube also nicht, dass hier eine sehr große Verzerrung hineingekommen ist. Aber der Vorteil dieses Designs ist, dass es natürlich die klinische Praxis besser abbildet, als wenn Sie beim Einschluss bereits sagen, wie lange Sie behandeln, und das dann tun. Im Übrigen liegt bei der EMA im EPAR eine Analyse vor nur nach den geplanten Behandlungsdauern von drei, sechs oder zwölf Monaten. Diese Analyse hat keinen wesentlichen Unterschied gegenüber der Analyse mit den tatsächlichen Behandlungsdauern gezeigt. Eine Verzerrung ist dadurch also kaum hineingekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ob die Randomisierung erhalten ist, würde ich zumindest als fraglich ansehen. Denn wenn ein Patient über drei Monate hinaus behandelt wurde und dann in die Auswertung von drei bis zwölf Monaten eingeht, hat er schon drei Monate Behandlung hinter sich. Das heißt, die Entscheidung, ob er weiter behandelt wird, ist auch abhängig von dem, was er in den drei Monaten davor bekommen hat. Das heißt, es ist keine Randomisierung mehr. Die Patienten sind nicht randomisiert in dem Bereich drei bis zwölf Monate, sondern auf Basis der Informationen, die vorliegen, machen sie weiter oder nicht. Das heißt, die Randomisierung ist aufgehoben. Aus der Tatsache, dass die Behandlungsdauern bei Warfarin und Edoxaban ähnlich sind, darauf zu schließen, die Randomisierung ist erhalten, dem kann ich dann folgen, wenn das der einzige Faktor ist, der relevant ist. Aber ich glaube, dass noch andere hineinspielen. Ich denke, diese Schlussfolgerung kann man daraus nicht ziehen.

(Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Darf ich noch etwas dazu sagen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Natürlich ist richtig: Die Randomisierung ist wirklich nur am ersten Tag des Einschlusses der Studie erhalten. Sie haben natürlich ständig Dropouts, Sie haben andere Ereignisse, warum die Patienten aus der Studie herausgehen. Aber ich denke, bei der relativ niedrigen Ereignisrate, die wir haben – wir haben über das ganze Jahr Ereignisraten um die 3 bis 3,5 Prozent – kann man schon davon ausgehen, dass sich die Patientenpopulationen nicht dramatisch unterscheiden würden. Aber Sie haben völlig recht. Ich habe auch nicht behauptet, dass die gleiche Behandlungsdauer ein Beleg dafür ist, dass die Randomisierung erhalten ist. Ich habe gesagt, dass das Verzerrungspotenzial durch die therapeutische Entscheidung aus unserer Sicht, von Daiichi, relativ niedrig ist. Aber ich habe nicht gesagt, dass das ein Beleg für die Erhaltung der Randomisierung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk. Jetzt haben wir den Test, ob wir Alzheimer haben oder nicht. Sonst haben wir nämlich die Frage vergessen; es hat lange gedauert, bis Sie das Wort bekommen.

Herr Dr. Rodewyk: Ja, es hat lange gedauert. – Die Frage mit drei und sechs Monaten ist hinreichend geklärt. Ich denke, bei 50 Prozent Ereignissen nach Beendigung muss man sich wirklich Gedanken machen, ob man nicht zu kurz behandelt hat.

Ich habe zwei Punkte. Das eine ist: Ich habe gesehen, dass fast 70, 65 Prozent der Patienten in den Studien zwischendurch eine Unterbrechung hatten, weil sie – aus welchen Gründen auch immer, Zahnmedizin oder sonst irgendetwas – ein Ereignis hatten, wo abgesetzt worden ist. Wir gehen immer davon aus, dass in dieser Übergangsphase gerade bei den Vitamin-K-antagonisierten Patienten das Risiko für Probleme sehr groß ist. Gibt es bei der großen Anzahl von Patienten – Sie haben in beiden Studienarmen ziemlich genau die gleiche Anzahl an Patienten, die vorübergehend eine Pause hatten – irgendwelche Daten, dass in dieser Zeit mehr passiert ist, weniger passiert ist bei der einen oder anderen Gruppe?

Dann habe ich noch eine zweite Frage. Gestolpert war ich über die Frage, dass Sie kardiovaskuläre Mortalität separat betrachtet haben wollten. Wir reden über Embolien bei Vorhofflimmern, wir reden über Thrombosen. Was hat die kardiovaskuläre Mortalität damit zu tun? Ich habe mich ein bisschen schlauer gemacht. Es gibt Vitamin K1 und K2. Bei einem Vitamin-K-Antagonisten wirken beide Vitamintypen antagonistisch. Das K2 spielt in der Gefäßwand bei Infarkten usw. eine Rolle. War es Ihr Ziel, da etwas herauszubekommen? Eine Frage an Professor Wörmann: Gibt es Überlegungen im klinischen Bereich, dass das eine Rolle spielt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Zierhut.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Die Frage zu den Therapieunterbrechungen ist eine wichtige. In der klinischen Studie ist das natürlich letztendlich ein bisschen schwierig zu beurteilen. Denn wenn wir eine verblindete Studie mit Vitamin-K-Antagonisten haben, dann müssen Sie die Verblindung aufrechterhalten, weshalb die Absetzzeiten relativ lang sind, damit niemand merkt, was er jetzt einnimmt. Trotzdem gibt es dazu eine Analyse – die ist im EPAR auch so enthalten –, dass bei den Patienten, die die Therapie unterbrochen haben, wenn man alle Ereignisse zählt, nach dem dritten Tag der Therapieunterbrechung bis zur Wiederaufnahme der Therapie, eine jährliche Eventrate von ungefähr 3 Prozent war. Das war im Warfarin-Arm und im Edoxaban-Arm gleich. Keine der Substanzen hat irgendeinen Vorteil.

Was ich Ihnen dazu nicht sagen kann, ist, ob diese Patienten während dieser Zeit ein anderes Antikoagulans erhalten haben. Das haben wir noch nicht ausgewertet. Das wird aber Gegenstand einer Auswertung sein. Aber zumindest kann man schon sagen: Während der Therapieunterbrechung ist ein erhöhtes Risiko gegeben, ein Ereignis zu erleiden. Ich glaube, es gibt entsprechende Literatur, dass in dieser Zeit ungefähr ein fünffach erhöhtes Risiko ist, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Üblicherweise würden wir bei einem Patienten, der NOAK bekommt und der eine Therapieunterbrechung braucht, nur zwei Tage aussetzen. Er bekommt, ohne irgendetwas anderes zu erhalten, seine Operation, und wir fangen danach sofort wieder an. Bei den Vitamin-K-Antagonisten haben wir eine deutlich längere Phase. Sie haben jetzt in dieser Studie aber die Phase

gleich, um die Verblindung nicht aufzumachen, das heißt, auch die Patienten im NOAK-Arm wurden für eine Woche oder zehn Tage abgesetzt. Ist das richtig?

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Es gab im Protokoll eine sehr genaue Vorschrift, wie da vorzugehen ist, dass auch die Patienten, die unter NOAK abgesetzt werden, geschützt sind. Das können Sie ja machen. Da war kein Unterschied. Es war auch in den beiden Armen, wie ich gesagt habe, kein Unterschied festzustellen. Aber wie gesagt, das ist durch die Studienbedingungen bestimmt gewesen und auf die tägliche Praxis schwierig zu übertragen. In der Fachinformation sind die Leitlinien auch von der ERA relativ genau abgebildet, wann man bei der relativ kurzen Halbwertszeit absetzen soll: für kleine Eingriffe 24 Stunden vorher und für größere 48 Stunden vorher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Nachfrage auch zu den Unterbrechern. Das IQWiG hat festgestellt, dass relativ viele – ich glaube, 13 Prozent der Patienten – unerlaubte koagulative Medikamente bekommen haben, und interpretiert das, dass das möglicherweise Patienten sind, die in dieser Unterbrechungsphase etwas anderes bekommen haben, weil es nur ganz wenige, nämlich nur 0,1 Prozent, Protokollverletzer sind. Ist diese Interpretation richtig, oder woher kommt das? Kann man das bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Smolnik.

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Das ist im Prinzip richtig. Das waren tatsächlich genau diese Unterbrechungsphasen und dann auch die Phasen des Übergangs nach Medikationsende, wo häufig andere Antikoagulanzen gegeben wurden oder auch Thrombozytenaggregationshemmer. Das macht den Hauptteil der Medikation dort aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatten wir noch die Frage an Herrn Wörmann von Herrn Rodewyk.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben nicht so kompliziert gedacht wie Sie bezüglich der VK1 und VK2. Unsere Idee war eher: Es ist schon auffällig, dass die kardiovaskuläre Mortalität gesenkt wird, signifikant bei Edoxaban. Es ist eher die Idee, dass es sich bei den Vorhofflimmerpatienten weitgehend oder oft um alte Patienten handelt; der Risikofaktor über 75 Jahre ist enthalten. Es ist die Frage, ob es nicht einen stärkeren Effekt auf der arteriellen Seite für das NOAK gegenüber Marcumar gibt. Das ist eher die Diskussion. Das andere gebe ich weiter.

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

Herr Dr. Hastedt: Noch eine Frage zur Abdeckung des Anwendungsgebiets. In den vorliegenden Studien sind keine Patienten mit CHADS-Score 1 untersucht worden, obwohl sie vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Es wurde jetzt zwar eine Unabhängigkeit von Wirksamkeit und Score postuliert. Aber wenn man sich das anschaut, sieht man, dass in der ENGAGE-Studie der mediane CHADS-Score bei 3 liegt. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass das Grundrisiko für einen Insult und für die allgemeine Insulthäufigkeit schon vom CHADS-Score abhängig ist. Können Sie bitte erläutern, wie Sie vor diesem Hintergrund und mit Blick auf die Nutzenbewertung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zierhut, dazu.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Es ist richtig, dass in die Studie keine Patienten mit CHADS 1 eingeschlossen worden sind. Deshalb haben wir dazu auch keine nennenswerten Daten. Natürlich haben Sie eine Handvoll falscher Patienten drin. Dazu gibt es eine Analyse, die für die EMA gemacht worden ist. Das war Teil der Fragen, die zum Tag 120 der Zulassung gestellt worden sind, Frage 94. Dazu ist eine Auswertung gemacht worden, die die Ereignishäufigkeit sowohl für Wirksamkeit als auch für Blutungen in Abhängigkeit des CHADS-Scores vornimmt. Der klinische Nettonutzen ist natürlich schon höher, je höher der CHADS-Score ist. Das ist richtig. Aber es ist natürlich auch so, dass es in dieser Analyse überhaupt keinen Anhaltspunkt gab, dass er für die Patienten mit CHADS 1 nicht vorhanden ist, wenn man das extrapoliert. Die EMA hat daraus geschlossen, dass es keinen vernünftigen Grund gibt, anzunehmen, dass der klinische Nettonutzen für CHADS 1 nicht gegeben wäre. Deshalb wurde das so in die Fachinfo aufgenommen. Im Übrigen sehen Sie das auch bei den anderen NOAKs, die ebenfalls unterschiedliche Einschlusskriterien in den Studien hatten. Letztendlich ist es die Empfehlung der einschlägigen Leitlinien, Patienten mit CHADS 1 zu antikoagulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille, dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ganz kurz dazu. Ja, ich würde es auch als einen wesentlichen Punkt sehen, was Herr Hastedt angesprochen hat. Außerdem sind in der Studie keine Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 untersucht. Es waren, glaube ich, gerade 100, die drin waren. Das ist natürlich auch ein Problem der Zulassung, weil die Zulassung weiter ausgesprochen ist. Aber in der Studie selber waren nur 100 Patienten, die eine Kreatinin-Clearance von 30 hatten. Also stellt sich die Frage: Auf welches Kollektiv kann man diese Daten überhaupt anwenden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Herr Zierhut.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Das ist richtig; wir hatten sehr wenige Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30. Aber die Studie hatte eine sehr lange Beobachtungsdauer. Im Verlauf der Studie ist ein ziemlich zahlreiches Patientenkollektiv unter diesen Grenzwert von 30 gefallen, nämlich insgesamt in jedem Arm, wenn ich mich richtig erinnere, etwas über 400 Patienten. Diese Ergebnisse wurden ausgewertet und von der EMA so beurteilt, dass das Medikament bei diesen Patienten sicher ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Vester, es hat etwa ein Stündchen gedauert. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Vester (BIK): Kein Problem. – Ich spreche als klinischer Kardiologe und Vorsitzender des Berufsverbandes Interventioneller Kardiologen. Ich wollte zunächst einmal sagen, dass wir vielleicht das Gesamtenergebnis bei all der Subgruppenanalyse nicht aus den Augen verlieren sollten. Da ist für uns die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse von entscheidender Bedeutung, weniger die Intention-to-Treat-Analyse, weil in der modifizierten Analyse die Patienten das Medikament, zumindest eine Dosis, eingenommen haben. Da haben wir für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall/systemische Embolie eine signifikante Risikoreduktion um 21 Prozent und Reduktion des hämorrhagischen Insultes um 46 Prozent, und das über alle Subgruppen und unabhängig von TTR-Klassen und Nierenfunktionsklassen verteilt.

Ich möchte grundsätzlich warnend aussprechen, dass man die Subgruppenanalysen, so wichtig sie sind – sie sind hier sehr intensiv diskutiert worden –, nicht überbewerten darf und nicht davon ableiten darf, dass meinetwegen für Frauen die Therapie geeignet ist und für Männer die Therapie gar keinen Nutzen bringt oder für Patienten mit einer guten TTR oder mit einer guten Nierenfunktion kein Nutzen

da ist. All diese Ergebnisse sind im Grunde hypothesengenerierend und müssten, wollte man wirklich verifizieren, ob dahinter etwas steckt, in einer eigenen Studie, randomisiert, kontrolliert, nochmals neu untersucht werden. Man kann nur Aspekte daraus gewinnen und sagen: Da ist ein Signal; in diese Richtung könnte es gehen; in jener Richtung könnte eine Schwäche sein; das muss weiter nachuntersucht werden. Man darf nicht davon ableiten, dass für bestimmte Patientengruppen diese Therapie einen Nutzen bringt und für andere nicht.

Ich denke, dass die klinischen Vorteile auf der Hand liegen und die Patienten mit den Füßen entscheiden werden. Es sind die erheblichen Verbesserungen im Umgang mit dieser Medikation, die zu einer verbesserten Compliance führen. Das ist die fehlende Interaktion mit Lebensmitteln, die weitgehend fehlende Interaktion mit anderen Medikamenten, die Notwendigkeit eines Monitorings und die Einmalgabe, die für die Compliance natürlich eine große Rolle spielt. Wir haben jetzt zwar keine direkten Daten zu diesen Substanzen, aber wir wissen, dass etwa 30 Prozent eine Warfarin-Therapie nach einem Jahr absetzen und nur noch 30 Prozent nach fünf Jahren überhaupt Warfarin einnehmen. Es gibt Daten für Rivaroxaban, dass nach einem Jahr etwa 20 Prozent die Therapie absetzen. Das gilt also auch für die NOAKs, aber wohl im wesentlich geringeren Umfang. Ich denke, allein vom klinischen Umgang mit dem Medikament und der deutlich besseren Compliance lässt sich schon ein Zusatznutzen ableiten. Der beträchtliche Zusatznutzen resultiert aber meines Erachtens hauptsächlich aus der Reduktion des hämorrhagischen Insultes und der intrakraniellen Blutung, was eine extrem schwerwiegende Komplikation ist, mit hoher Mortalität, wie schon eingangs erwähnt wurde. Da ist noch interessant, eine Subgruppe zu erwähnen. Das ist für uns Kardiologen relevant. Wir haben vielfach Patienten, die eine koronare Herzerkrankung haben, Aspirin und vielleicht eine Triple-Therapie bekommen. 25 Prozent der Patienten in ENGAGE hatten Aspirin. Bei den Patienten, die Edoxaban in reduzierter Dosis plus Aspirin bekommen haben, gab es einen deutlichen Vorteil mit einer Risikoreduktion von 66 Prozent gegenüber Warfarin, was intrakranielle Blutungen angeht, dadurch bedingt, dass die Rate intrakranieller Blutungen unter Edoxaban plus Aspirin bei 0,2 geblieben ist und bei Marcumar auf 0,6 gestiegen ist.

Wir haben hier, denke ich, einen wichtigen Vorteil in der Kombinationstherapie, die eine klinisch große Angelegenheit darstellt, da wir sehr viele Patienten haben, die mit Stents versorgt werden. Hier noch einmal einen Hinweis auf den Nutzen dieser Substanz, wenn sie in niedriger Dosierung gegeben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vester. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage zu den unklassifizierbaren Schlaganfällen. Da gibt es widersprüchliche Informationen, dass laut Dossier keine Patienten mit nicht klassifizierbaren Schlaganfällen existieren, und wie das IQWiG das interpretiert. Aber das kommt von den Zahlen her nicht ganz hin. Vielleicht können Sie dazu Stellung nehmen, vor allem auch, ob diese Patienten in dem Endpunkt irgendein Schlaganfall oder systemische Embolien mit drin sind und nur aus den klar klassifizierbaren, zuordenbaren Patientengruppen, also ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, nicht auftauchen oder ob diese Patienten generell in allen Analysen im Moment nicht vertreten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zierhut, bitte.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Ja, das ist ein wichtiger Punkt, der im EPAR ausführlich behandelt wird. Es ist so, dass durch das Event-Komitee nur Schlaganfälle klassifiziert worden sind, zu denen eindeutig interpretierbares bildgebendes Material vorlag. Alle anderen wurden nicht als Schlaganfall gewertet. Das ist richtig. Deshalb sehen Sie im Gegensatz zu anderen Studien nur entweder hä-

morrhagische oder ischämische Schlaganfälle bei ENGAGE. Alle anderen Ereignisse, die klinisch wahrscheinlich Schlaganfälle waren, wurden in eine Sensitivitätsanalyse eingebracht. Das waren bei Edoxaban 113 und bei Warfarin 104. Wenn Sie diese zu den anderen Schlaganfallraten dazuzählen, entweder Schlaganfall jeglicher Ursache oder nur ischämischer Schlaganfall, dann ändert sich das Bild praktisch nicht. Das hat die EMA so ausgerechnet und dieser Bewertung deshalb so stattgegeben. Das sind also nicht Schlaganfälle, wo man nicht so genau weiß. Das sind einfach Diagnosen, die nicht erhärtet werden konnten und deshalb in die Sensitivitätsanalyse eingingen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das heißt, diese Fälle sehen wir im Dossier aber nicht. Diese Information haben wir eigentlich nur im EPAR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zierhut.

Herr Dr. Zierhut (Daiichi Sankyo): Ich kann Ihnen nicht sagen, ob das in dem großen Dossier irgendwo steht. Tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir selber suchen.

(Herr Dr. Reimitz (Daiichi-Sankyo): Kann ich dazu etwas sagen?)

- Bitte, Herr Reimitz.

Herr Dr. Reimitz (Daiichi Sankyo): Im Dossier tauchen diese Undefined Strokes nicht auf, weil uns das zu dieser Zeit, ehrlich gesagt, nicht bewusst war. Denn die Studien sind geplant und die Adjudication Committees von den US-Kollegen aufgesetzt. Erst als wir über den EPAR darauf gestoßen sind, haben wir uns dem gewidmet und haben nachgefragt. Die Sensitivitätsanalysen hat Herr Zierhut schon genannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe kurz eine Nachfrage zu der Äußerung von Herrn Professor Vester. Ich kann mich erinnern, dass vor ein oder zwei Jahren Herr Wille gerade den Vorteil der Cumarine bei solchen Patienten identifiziert hatte, die KHK haben, weil man möglicherweise auf das ASS verzichten kann. Wie ich gerade gehört habe, haben die Patienten in der Studie, die ASS und Cumarine hatten, schlechter abgeschnitten, was nicht verwunderlich ist, wenn man weiß, dass sehr häufig Patienten mit begleitender KHK eher auf das ASS hätten verzichten können und damit das Blutungsrisiko heruntergegangen wäre. Vielleicht kann Herr Wille sich dazu äußern, ob ich das richtig aufgefasst habe.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Das ist auch meine Auffassung. Es ist bekannt, dass Patienten bei stabiler KHK, wenn sie mit VKAs behandelt werden, kein ASS zusätzlich brauchen. Ein zusätzliches ASS würde die Blutungsrate verdoppeln, schwere Blutungen und andere ebenfalls. Bei Patienten mit einer stabilen KHK wissen wir es bisher nicht, wenn sie mit einem NOAK behandelt werden, Edoxaban oder einem anderen, ob wir auf ASS verzichten können. Das wird in den letzten Leitlinien vorsichtig so eingebaut. Aber es gibt bisher keine Daten dazu, dass tatsächlich auf ASS verzichtet werden kann und man das nicht doch weiter braucht. Es gibt keine vernünftigen Daten dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Weitere Fragen? - Keine mehr. Dann würde ich sagen, wenn Sie möchten, können Sie kurz zusammenfassen, wobei „kurz“

kurz ist. Sie sollten nicht eine Stunde lang den Diskussionsverlauf widerspiegeln. Herr Smolnik, bitte schön.

Herr Dr. Smolnik (Daiichi Sankyo): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank, dass ich zum Abschluss ein paar Worte sagen darf. Wir hatten eine intensive Diskussion. Bezüglich der Indikation Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern sehen wir aus der Diskussion die Bewertung des IQWiG bestärkt. Wir schließen uns dieser Bewertung an und sehen für diese Indikation für Edoxaban einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die HOKUSAI-VTE-Studie ist eine sehr gute kontrollierte, randomisierte klinische Studie. Sie spiegelt die klinische Praxis der Therapie und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien wider. Wir sehen eine signifikante Reduktion klinisch relevanter Blutungsereignisse unter Edoxaban im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin. Klinisch besonders relevant ist die signifikante Reduktion größerer intrakranieller Blutungsereignisse unter Edoxaban.

Wir hoffen sehr, dass der Gemeinsame Bundesausschuss seiner bisherigen Praxis treu bleibt und die intrakraniellen Blutungen als patientenrelevanten eigenständigen Endpunkt aufnimmt.

All dies rechtfertigt aus unserer Sicht auch für die Indikation Therapie und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien für Edoxaban einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Smolnik, ganz herzlichen Dank an die, die hier waren, die sich an der wirklich sehr lebhaften Diskussion und an der Befragung beteiligt haben. Wir werden das zu gewichten und zu werten haben und auf der Basis der heute gewonnenen Erkenntnisse unsere Entscheidung zu fällen haben. Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11.47 Uhr