

Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag A09-01
Version 1.0
Stand: 14.02.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.07.2009

Interne Auftragsnummer:

A09-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen	4
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	6
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	6
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	6
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	6
4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	7
4.4.1 Begrüßung und Einleitung	7
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Gemeinsame Auswertung der Komparatoren ASS und Clopidogrel	8
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Einbeziehen der JASAP-Studie.....	19
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes	31
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
EMA	European Medicines Agency
ESO	Europäische Schlaganfall-Organisation
GCP	Good Clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünf
TIA	transitorisch ischämische Attacke

1 Dokumentation der Anhörung

Am 15.09.2010 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 06.09.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.10.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 30.11.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Geier, Silke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Leonard, Joachim, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Pfannkuche, Matthias, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schumacher, Helmut, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dengler, Reinhard, Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wille, Hans, Dr.	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Geier, Silke	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Grouven, Ulrich, PD Dr.	IQWiG
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Kerekes, Florina	IQWiG
Lange, Stefan, PD Dr.	IQWiG (Moderation)
Leonard, Joachim, Dr.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Rörtgen, Thilo	Protokollant (Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW)
Schüler, Yvonne-Beatrice, Dr.	IQWiG
Schumacher, Helmut, Dr.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Wille, Hans, Dr.	Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr. (privat)
Dengler, Reinhard, Prof. Dr. (privat)

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Gemeinsame Auswertung der Komparatoren ASS und Clopidogrel
TOP 2	Einbeziehen der JASAP-Studie
TOP 3	Verschiedenes / Verabschiedung

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 30.11.2010, 11:00 bis 12:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: PD Dr. Stefan Lange

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Institutsleiter und moderiere heute diese Besprechung.

Zu den Regularien: Diese Erörterung wird sowohl elektronisch als auch stenografisch aufgezeichnet und dann wortwörtlich im Internet veröffentlicht. Sie haben mit Ihrer Anmeldung erklärt, dass Sie damit einverstanden sind. Sollte sich daran etwas geändert haben, müssten Sie das jetzt kundtun. Dann können Sie aber leider nicht teilnehmen. Ich gehe jetzt nicht davon aus.

Wir sind heute eine kleine Runde. Insofern können wir das einigermaßen informell halten. Üblicherweise bitten wir darum, vor jedem Wortbeitrag den Namen zu nennen, weil das für den Stenografen einfacher ist. Aber das brauchen wir heute nicht zu machen.

Wir haben eine Tagesordnung vorbereitet, die sich aus Ihren Stellungnahmen ergibt. Wir wollen für uns unklar gebliebene Punkte mit Ihnen besprechen. Etwas, was Ihnen dann noch auf dem Herzen liegt, was Sie uns fragen bzw. ansprechen möchten, können wir unter dem Punkt „Verschiedenes“ behandeln. Ich kann Ihnen aber nicht versprechen, dass wir dann immer erschöpfend Auskunft geben können.

Generell wollen wir uns nicht über die Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin, die Aufgabenstellung des Instituts oder die unterschiedlichen Verantwortungen zwischen Gemeinsamem Bundesausschuss und IQWiG unterhalten.

Das sind so weit die grundlegenden Dinge. Haben Sie noch Fragen? Nicht.

Wir kommen zu:

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Gemeinsame Auswertung der Komparatoren ASS und Clopidogrel

Moderator Stefan Lange: Grundsätzlich führen wir immer in einen Tagesordnungspunkt ein. In diesem Fall macht das Frau Schüler.

Yvonne-Beatrice Schüler: Es geht hierbei um die gemeinsame Auswertung der Komparatoren ASS und Clopidogrel. Im Vorbericht wurden diese Komparatoren ja als eine Komparatorentität zusammengefasst. Dies wurde deshalb als adäquat angesehen, da im IQWiG-Bericht A04-01A „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ für Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung kein Hinweis darauf vorlag, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel maßgeblich unterscheiden. Damit wurde die Zusammenfassung medizinisch-inhaltlich und wissenschaftlich begründet. Davon unabhängig wurde dann aber in dem hier zu erörternden Vorbericht zu Dipyridamol + ASS bei einer relevanten Datenheterogenität der Meta-Analysen regelhaft geprüft, ob die Heterogenität durch diese Zusammenfassung der beiden Thrombozytenaggregationshemmer bedingt sein konnte.

In den Stellungnahmen wurde diese Zusammenfassung der Komparatoren dahin gehend kritisiert, dass sie „wissenschaftlich nicht berechtigt“ sei. Es wurde gefordert, dass zunächst der Primat der Einzelkomparatoren gelten müsse und nachfolgend medizinisch und statistisch begründet eine Zusammenfassung erfolgen könne.

Unabhängig davon, dass wir unser Vorgehen, wie eben beschrieben, weiterhin als medizinisch-inhaltlich begründet ansehen, sehen wir in dem in Ihrer Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH geforderten Vorgehen, nämlich zunächst Einzelkomparatoren zu betrachten und dann begründet zusammenzufassen, keinen Mehrwert an Informationen. Denn bis auf eine Ausnahme ergibt sich für keinen Endpunkt ein anderes Ergebnis und auch für diese Ausnahme nur bei der ersten Betrachtung. Dabei handelt es sich um die Major Blutungen, für die einzeln bei keinem der beiden Komparatoren ein statistisch signifikantes Ergebnis zustande kommt, jedoch ein numerischer Unterschied zuungunsten von Aggrenox, der sich dann in der Zusammenfassung als statistisch signifikant erweist. Die ist homogen und lässt damit eine gemeinsame Schlussfolgerung zu, nämlich eines größeren Schadens von Aggrenox. Deswegen möchten wir Sie gerne fragen, welche Schlussfolgerung des vorliegenden Berichts sich aus Ihrer Sicht bei dem von Ihnen vorgeschlagenen Vorgehen ändern würde.

Helmut Schumacher: Sie haben das Beispiel der Major Bleedings angesprochen. Das ist gerade der Punkt, wo sich unserer Ansicht nach eine völlig andere Schlussfolgerung aus den Daten ergibt, wenn man nicht zusammenfasst. Wir wissen, der Clopidogrel-Vergleich stammt aus der PRoFESS-Studie, und die PRoFESS-Studie macht je nach Endpunkt – aber gerade bei den Major Bleedings ist das so – um die 90 % Gewichtung aus. Insofern ergibt sich hier der Befund eines erhöhten Blutungsrisikos unter der Kombination allein aus dem Vergleich zu

Clopidogrel. Und Sie verallgemeinern aber auch – das steht zum Beispiel auf der Seite 114 – diesen Befund auf den Vergleich zu ASS. Auf Seite 114 heißt es:

„Auf der Schadenseite ist ein größerer Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich unerwünschter Ereignisse“ – insbesondere Major Bleedings – „insgesamt beim Vergleich mit ASS belegt.“

Dieser Befund ergibt sich aus einer zusammenfassenden Analyse, in die auch Clopidogrel eingeht. Und dieser Clopidogrel-Vergleich macht allein 90 % aus. Wenn wir die PRoFESS-Studie hier außen vor lassen und nur die Kombination, also Dipyridamol + ASS- gegen ASS-Studien, heranziehen, dann zeigt sich nominell sogar ein leicht gesenktes Risiko. Ich glaube, das haben wir unserer Stellungnahme auch beigefügt. Wenn man die ESPS-2-Studie und die ESPRIT-Studie nimmt – diesen Punkt sollten wir gleich unter dem Punkt „Verschiedenes“ diskutieren –, dann ist das relative Risiko 92 % und weit davon entfernt, signifikant zuungunsten der Kombination zu sein. Wir denken, in diesem Fall stimmt Ihre Aussage einfach nicht, dass durch die Zusammenfassung der Vergleich zu ASS größere Schärfe bekommt. Das ist sicher Ihr Interesse, durch eine größere Datenbasis mehr Power für die Tests zu haben. Aber hier in dem Fall, auch wenn Sie Clopidogrel und ASS zusammenfassen ... Sie sagen, das ergibt sich aus der Nutzenbewertung von Clopidogrel. Sie haben dort keinen Unterschied gesehen. Aber das heißt nicht, wenn man keinen Anhalt oder keinen Hinweis auf einen Unterschied hat, dass die Behandlungen wirklich gleich sind. Ich kann mich auch nicht erinnern, dass so etwas wie ein Äquivalenzbereich oder eine Nichtunterlegenheitsschranke damals definiert worden wäre. Aus der Tatsache, dass man keinen signifikanten Unterschied sieht, kann man nicht schließen, dass die Behandlungen, um die es hier geht, vergleichbar sind.

Wenn Sie den Heterogenitätstest ansprechen: Ein Heterogenitätstest prüft nicht spezifisch auf Behandlungsunterschiede. Er prüft lediglich, ob der Effektschätzer aus einer gemeinsamen Verteilung stammt. In Ihrem Bericht taucht beispielsweise auch die Begründung auf, dass die Heterogenität auch schon in ESPS-2 und JASAP vorhanden ist, wenn man nur diese beiden Studien nimmt. Diese beiden Studien vergleichen wirklich identische Behandlungen. Das ist auch ein Beispiel dafür, dass der Heterogenitätstest absolut nicht spezifisch ist. Er kann falsch positiv, falsch negativ sein.

Hans Wille: Sie haben gesagt, wenn wir ESPRIT mit einbeziehen würden. Ich glaube, das sollten wir erst einmal hinten anstellen.

Ich wollte darauf hinweisen, dass diese Major Bleedings bei Komparator ASS und wenn man die PRoFESS-Studie rauslässt ... Zumindest hätte man einen Punktschätzer, der bei 1,19 Odds Ratio liegt. Der ist fast genau in dem Bereich, wie wenn man PRoFESS mit einschließen würde, dann wäre er 1,15. Das ist natürlich nicht signifikant, das stimmt.

ESPRIT mit einschließen, das können wir, glaube ich, an dieser Stelle nicht diskutieren.

Helmut Schumacher: Das sollten wir aber nachher noch diskutieren.

Hans Wille: Das können wir vielleicht nachher machen, aber an dieser Stelle zumindest nicht. Dass da ein gegenteiliger Effekt oder sogar, wie Sie es gesagt haben, ein eher günstiger Effekt ist, kann man zumindest nicht sagen.

Helmut Schumacher: Ja.

Hans Wille: Man hat dann einen nicht mehr signifikant nachgewiesenen Odds Ratio von 1,19, aber der Punktschätzer wäre fast identisch.

Joachim Leonard: Was ich so unglücklich finde durch die Hineinnahme der Clopidogrel-Daten ist, dass die Schlussfolgerungen und Aussagen, wenn wir uns jetzt mal beispielsweise auf Blutungen konzentrieren, die gemacht werden, getrieben werden durch den direkten Vergleich von Aggrenox mit Clopidogrel, weil der Anteil, den diese Informationsquelle, diese PROfESS-Studie ja hat, so hoch ist. Die Gewichtung ist halt sehr hoch. Das ist das eine.

Das andere sind die Schlussfolgerungen, die man daraus zieht. In dem Bericht steht, Aggrenox hat im Vergleich mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern – in Klammern: ohne genau zu spezifizieren, im Vergleich zu welchen – ein erhöhtes Blutungsrisiko. Wenn ich jetzt darunter gucke, welche beiden kann ich denn vergleichen, ist das Clopidogrel und ASS. Dann habe ich zwei, drei Studien zu ASS, je nachdem, wie ich mich festlegen möchte, und eine Studie zu Clopidogrel. Gucke ich jetzt in diese drei Studien – das überfordert mich ja nicht gerade, Aspirin und Clopidogrel parallel zu bewerten –, dann sehe ich aber, dass nur der Blutungsunterschied existiert, wenn ich es direkt mit Clopidogrel vergleiche. Aber er existiert nicht, wenn ich es mit Aspirin vergleiche.

Wenn ich dann noch einen Schritt weitergehe und weiß, dass es im Nachgang zu der Nutzenbewertung ja nicht darauf ankommen wird, dass ein Arzt eine Entscheidung zwischen Clopidogrel und Aggrenox fällen muss, sondern er bei der Anwendung von Thrombozytenfunktionshemmern dann nachher in der Regel oder in den allerhäufigsten Fällen eine Entscheidung fällen soll zwischen Aggrenox und Aspirin, und dass es immer um die Frage geht, ob Aggrenox einen Zusatznutzen gegenüber Aspirin hat, dann ist ja der Eindruck irreführend, dass Aggrenox aufgrund dieser Analyse geschlussfolgert ein erhöhtes Blutungsrisiko hätte im Vergleich mit Aspirin. Es ergibt sich eine Kette von, finde ich, sehr unglücklichen Schlussfolgerungen, nur am Beispiel der Blutungen.

Thomas Kaiser: Herr Leonard, Sie haben gerade gesagt, dass sich die Schlussfolgerungen allein aus dem Vergleich mit Clopidogrel ergeben. Das, denke ich, kann man so nicht sagen. Ich fokussiere mal auf drei verschiedene Endpunkte, die vielleicht auch entscheidungsleitend sind, weil sie bestimmte Hinweise oder Unterschiede zeigen oder eben auch nicht. Das eine ist der Endpunkt mit den nicht-tödlichen Schlaganfällen. Wenn man sich hier die Aspirin-

Daten innerhalb der Zulassung anschaut, dann gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen Aggrenox und Aspirin.

Joachim Leonard: Innerhalb der Zulassung.

Thomas Kaiser: Innerhalb der Zulassung, selbstverständlich. Da bewerten wir ja.

Sie haben also das Aggrenox-Präparat gegen ein zugelassenes Aspirin-Präparat. Da haben Sie zwei Studien, ESPS-2 und JASAP. Wenn man sich die beiden Studien anschaut, gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen Aggrenox und ASS. Insofern gibt es keinen Beleg für einen Vorteil oder Nachteil, deswegen keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Aggrenox in Bezug auf die nicht-tödlichen Schlaganfälle, aber auch keinen Beleg für eine Unterlegenheit von Aggrenox in Bezug auf die nicht-tödlichen Schlaganfälle. Also erst einmal keinen Beleg für einen Unterschied.

Wenn Sie sich die Major Blutungen anschauen: Da haben Sie gesagt, da sieht man nur etwas bei Clopidogrel, aber nicht bei Aspirin. Das ist nicht richtig. Auch für Clopidogrel gibt es rein formal keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Einzelstudie. Sie haben ein homogenes Ergebnis höherer Blutungen von Aggrenox gegenüber den anderen Thrombozytenaggregationshemmern, die wir im Bericht ja auch klassifiziert haben als untersuchte ASS und Clopidogrel. Das heißt, für beide Substanzen ergibt sich das gleiche Bild. Sie haben jeweils in den einzelnen Komparatoren keine ausreichende Power, möglicherweise als Begründung. Wenn Sie aber das homogene Bild zusammenfassen, dann verdichtet sich das Bild, das man in allen drei Einzelstudien bzw. in den beiden Komparatoren jeweils sieht.

Gänzlich unabhängig von der Clopidogrel-Studie wird das Schadenspotenzial von Aggrenox bezüglich der Studienabbrucher wegen unerwünschter Ereignisse. Wenn Sie die Clopidogrel-Studie dort herausnehmen, dann verbleibt trotzdem ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Aggrenox bezüglich der Studienabbrucher wegen unerwünschter Ereignisse. Soll heißen: In der Schlussfolgerung – weil Sie sagen, da gibt es unglückliche Verkettungen danach – geht es im Grunde genommen allein um die Interpretation zu den Major Blutungen. An der Gesamtschlussfolgerung, „keinen Beleg für einen Zusatznutzen, aber Beleg für einen höheren Schaden“ – hier dargestellt zumindest durch die häufigeren Studienabbrucher wegen unerwünschter Ereignisse –, ändert sich überhaupt nichts.

Hans Wille: Eine Ergänzung: Das Gleiche trifft auch für den Schadensendpunkt unerwünschter Ereignisse insgesamt zu. Da ändert sich die Gesamtaussage auch nicht dadurch, dass man etwas herausnimmt. Bei den beiden Studien ESPS-2 und JASAP zusammengenommen bleibt das Ergebnis qualitativ genauso, auch signifikant.

Helmut Schumacher: Zu Ihrer Bemerkung, Herr Kaiser: Sie sagen, es gibt keinen Beleg für den Zusatznutzen von Aggrenox im Vergleich zu ASS, und Sie nehmen die ESPS-2-Studie, die eindeutig einen Zusatznutzen zeigt, und die JASAP-Studie, die es eindeutig nicht zeigt,

und Sie fassen das zusammen. Aber selbst nach Ihren eigenen Kriterien dürfen Sie diese beiden Studien gar nicht zusammenfassen. Im Heterogenitätstest haben wir da einen p-Wert deutlich unter 20 %. Unser Punkt ist: Man kann gerade die JASAP-Studie – dazu kommen wir vielleicht nachher ausführlicher – nicht für unsere Verhältnisse hier berücksichtigen.

Thomas Kaiser: Das sehen wir anders.

Helmut Schumacher: Aber selbst nach Ihren Kriterien: Der Heterogenitätstest verbietet Ihnen, die beiden Studien zusammenzufassen. Sie müssen jede Studie für sich bewerten. Dann haben wir für die in Europa durchgeführte Studie ESPS-2 einen deutlichen Vorteil, signifikant, würde bestätigt durch ESPRIT, wenn man das hinzunimmt in derselben Umgebung, und wir haben die Studie, die ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und total unterpowert war.

Joachim Leonard: Es ist schwierig, miteinander zu diskutieren, weil wir uns im Prinzip gar nicht einig sind, welche Studien für eine Urteilsbildung zugrunde gelegt werden sollten. Deshalb kommt man da nicht zu einvernehmlichen Schlüssen.

Moderator Stefan Lange: Das können wir relativ schnell abhandeln. Wir bewerten innerhalb der Zulassung.

Joachim Leonard: Ja. Ich wollte aber erst mal auf die Fakten zurückkommen, weil sich das auf jeden Fall nicht mit meiner Erinnerung deckt. Wir haben doch in PROfESS signifikante Unterschiede gefunden zuungunsten von Aggrenox, was die intrakraniellen Blutungen angeht.

Thomas Kaiser: Nicht was die Major Blutungen angeht. Darum ging es eben.

Joachim Leonard: Die Major Bleeds waren nicht signifikant unterschiedlich?

Thomas Kaiser: Nein.

Joachim Leonard: Gut, dann müsste ich noch mal gucken. Wir leben beim Aggrenox eigentlich damit, dass wir allgemein sagen, das Blutungsrisiko im Vergleich zu Clopidogrel war erhöht. Das ist ein Commitment, das wir machen.

Zur JASAP-Studie: Ich verstehe nicht, wieso Sie die japanische Studie als eine Studie betrachten, die in Deutschland eine Relevanz für die Zulassung hat.

Yvonne-Beatrice Schüler: Zu JASAP kommen wir unter dem nächsten Tagesordnungspunkt. Deswegen müssen wir vielleicht jetzt gar nicht darauf eingehen.

Zu Ihrem Hinweis: Das ist natürlich völlig richtig. Wenn wir uns bei den nicht-tödlichen Schlaganfällen ESPS-2 und JASAP angucken, dann ist das in der Zusammenfassung eine heterogene Meta-Analyse. Wir würden da auch keinen Gesamtschätzer bilden. Das ändert

aber nichts an dem Fazit, das wir dann ziehen würden. Wir haben zwei Studien mit gegenläufigen Trendeffekten und schließen daraus: keinen Beleg für irgendetwas. Und das bleibt so bestehen. Das ändert an dem Punkt auch die Heterogenität nicht.

Helmut Schumacher: Da sagen wir: Wir haben die eine Studie zum Vorteil von Aggrenox in unserer Umgebung durchgeführt, und wir haben die JASAP-Studie in einer völlig anderen Umgebung, unterpowert und in sich inkonsistent. Ich gebe zu: Die Resultate widersprechen sich. Aber wir müssen ja hier entscheiden, was für unseren Versorgungsmarkt relevant ist, und da sehe ich die japanische Studie als nicht relevant an.

Dann kommt immer wieder ESPRIT. Wir haben ESPRIT, die praktisch als Bestätigung von ESPS-2 aufgefasst wurde. Insofern, wenn man es rein sportlich sieht, steht es 2:1.

Thomas Kaiser: Wir sind hier ja nicht beim Fußballspiel. Wir schießen die Tore in die eine oder andere Richtung. Es gibt ja verschiedene Beispiele, dass, je nachdem, wer etwas durchführt, es 2:1 oder 1:2 steht.

Zu der JASAP-Studie: Herr Leonard, Sie haben mich falsch verstanden. Ich habe nicht gesagt, die JASAP-Studie hat Relevanz für die Zulassung, sondern ich habe gesagt, wir bewerten innerhalb der Zulassung. Das ist ja der gesetzlich vorgeschriebene Rahmen. Aggrenox hat eine bestimmte Zulassung. Es gibt den Wirkstoff Dipyridamol für die Behandlung nach Schlaganfall nur in der festen Kombination in bestimmter Dosierung mit retardierter Form. Diese Form ist in der ESPRIT-Studie nicht eingesetzt worden. Das heißt, der allergrößte Teil der Patienten ist dort mit einer nicht zugelassenen Dipyridamol-Aspirin-Kombination behandelt worden. Das ist das Problem mit der ESPRIT-Studie. Aber nicht nur das. Ein großer Teil ist behandelt worden mit einer nicht zugelassenen ASS-Dosierung im Kontrollarm. 30 mg sind nicht zugelassen. Aus diesem Grund ist das ein Problem. Aber das gilt, wie gesagt, für beide Arme. Selbst wenn 30 mg zugelassen wären, ist der Interventionsarm ein nicht zugelassener Vergleich. Da ist nur 1 % der Patienten tatsächlich mit der Kombination, wie sie in Deutschland zugelassen ist, behandelt worden. Das zu dem Punkt mit der Zulassung.

Herr Schumacher, könnten Sie noch einmal sagen, welchen Punkt Sie gerade bei der JASAP-Studie hatten?

Helmut Schumacher: Japanische Population.

Thomas Kaiser: Ich weiß es wieder. Sie sagen, jetzt gibt es die japanische Population. Das ist natürlich ein Punkt, wo der eine sagt: Das liegt jetzt irgendwie auf der Hand. – Vielleicht liegt auch etwas anderes auf der Hand. Und Sie reden ja auch von Relevanz für die Versorgung in Deutschland. Die Behandlung mit Aspirin-Dosierungen, wie sie in ESPS-2 verwendet wurden, als Kontrolldosis, ist ja nicht die übliche Dosierung, sondern die übliche Dosierung geht ja höher. Sie liegt nicht bei 50 mg, sondern sie liegt höher. Vielleicht ist das

auch ein Erklärungsmodell dafür, dass man zwischen JASAP und ESPS-2 unterschiedliche Ergebnisse sieht. Wir haben das ja in unserer Diskussion ausführlich diskutiert. Ich glaube, dass man das letztendlich nicht sagen kann. Man bleibt hier in einer unsicheren Situation, in der zwei Studien zu Aspirin zunächst gegenläufige Ergebnisse zeigen. Die ESPRIT-Studie hat noch ganz andere Probleme. Sie ist eine offene Studie, damit hoch verzerrungsanfällig, was von den Autoren selber und den Leitlinien beschrieben wird. Nehmen wir also diese beiden Studien, die in der Zulassung durchgeführt worden sind, und verblindet durchgeführt worden sind. Da haben Sie zwei gegenläufige Ergebnisse – völlig richtig –, und die können durch verschiedene Punkte bedingt sein. Die können durch die Ethnizität, durch verschiedene Dosierungen, die in den Kontrollarmen benutzt wurden, bedingt sein. Aus diesem Grunde bleibt man in der unsicheren Situation, dass man sagen muss: Letztendlich können wir nicht sagen, es gibt einen Beleg für die eine wie für die andere Richtung. Das treffen wir auch nicht. Wir treffen ja auch keine Aussage, es gibt einen Beleg für einen niedrigeren Nutzen von Dipyridamol in der Richtung.

Helmut Schumacher: Das stimmt für fast alle Endpunkte, aber nicht für den Endpunkt Major Bleedings.

Thomas Kaiser: Weil Sie hier eine absolut homogene Situation zwischen allen Studien haben. Noch einmal: Die ESPRIT-Studie, die Sie erwähnen, die die einzige ist, die in eine andere Richtung zeigt, ist eine offene Studie, die hoch verzerrungsanfällig ist und die selbstverständlich nach unseren, aber nicht nur nach unseren Methoden in einer gemeinsamen Zusammenfassung nicht berücksichtigt werden würde, im Gegensatz zu den anderen Studien, die nicht verzerrungsanfällig sind.

Hans Wille: Warum soll die Studie JASAP selber oder ihre Ergebnisse nicht übertragbar sein?

Moderator Stefan Lange: Herr Wille, Entschuldigung. Wir sind jetzt eigentlich schon beim zweiten Teil, sodass wir nun in den zweiten Teil hinübergehen können. Punkt 1 haben wir für uns so weit geklärt.

Helmut Schumacher: Ich habe noch einen Punkt zum ersten Tagesordnungspunkt.

Moderator Stefan Lange: Gut, dann stellen wir Ihre Frage, Herr Wille, zurück.

Helmut Schumacher: Wir waren ziemlich überrascht, als wir im vorläufigen Bericht gesehen haben, dass Clopidogrel und ASS zusammengefasst werden. Wir hatten erwartet, dass das bereits im Berichtsplan so spezifiziert ist. Das konnten wir im Berichtsplan so nicht finden. Wenn, dann hätten wir sicher schon in der Anhörung im Januar darauf hingewiesen, dass das unserer Meinung nach nicht o. k. ist. Wir sehen darin eine Verletzung des Berichtsplans.

Moderator Stefan Lange: Dazu kann ich jetzt nichts sagen. Nun können wir in unseren Berichtsplänen nicht alle Eventualitäten vorhersehen.

Helmut Schumacher: Das ist schon ein ganz zentraler Punkt.

Moderator Stefan Lange: Das heißt, wir können nicht immer spezifizieren, wie wir damit, was wir gerade gefunden haben, umgehen wollen. Insofern könnte das eine Erklärung sein. Ich finde es, ehrlich gesagt, nicht eine wahnsinnig erstaunliche Angelegenheit, dass man Komparatoren zusammenfasst. Es ergibt sich auch nicht zwingend eine Notwendigkeit, das vorher zu spezifizieren. Darüber hinaus haben wir ja jetzt Gelegenheit – und tun das ja auch –, diesen Punkt ausgiebig an konkreten Beispielen zu erörtern. Insofern ist das, glaube ich, nicht so ein Riesenproblem. Das ändert ja auch nichts. Wir nehmen das erst einmal zur Kenntnis, dass Sie das angemerkt haben. Es ist ja jetzt auch dokumentiert.

Helmut Schumacher: Der Berichtsplan ist für uns so etwas wie ein Prüfplan.

Moderator Stefan Lange: Das ist ja auch richtig.

Helmut Schumacher: Im Prüfplan hat man seine Hypothesen. Man sagt genau, was man machen will, und man macht es nicht datengetrieben.

Moderator Stefan Lange: Das tun wir auch nicht, wobei man fairerweise sagen muss, wir sagen das zwar auch gerne mal, aber natürlich – das wissen Sie auch – kann es gar nicht wie ein Prüfplan sein, weil wir ja die Dinge nicht beeinflussen können. Das ist ja unser Problem. Sie können, wenn Sie eine Studie planen, ganz genau festlegen, wie Sie die Daten erheben, wie Sie sie hinterher auswerten, welches Effektmaß Sie nehmen, wie Sie mit fehlenden Werten umgehen usw. Das können wir gar nicht, weil wir ja darauf angewiesen sind, was wir bekommen. Es würde daher gar keinen Sinn machen, ein Effektmaß vorzugeben, zu sagen, wir wollen nur das Hazard Ratio oder nur das Odds Ratio nehmen, weil wir unter Umständen ganz andere Maße in den Studien finden. Da sind uns leider in dieser Analogie gewisse Zwänge auferlegt, denen wir auch nicht entkommen können. Von daher passt es hier leider nicht so ganz.

Joachim Leonard: Ich will auch noch zu dem ersten Punkt sagen, was mir aufstößt und mir wirklich wichtig ist, was gegen eine meta-analytische Betrachtung für Ihre Berichterstellung spricht.

Zum einen ist es der Punkt, den ich schon vorhin gebracht habe, dass der Vergleich mit Clopidogrel die ganzen Schlussfolgerungen treibt.

Zweitens ist Clopidogrel aber nicht das Produkt, gegenüber dem der Arzt oder wir hier in Deutschland nachher unsere Entscheidung fällen, sondern wir fällen die Entscheidung im Vergleich zu Aspirin.

Es ist dann so, dass wir ja für Aggrenox im direkten Vergleich zu Aspirin auch Informationen haben. Es ist nicht so, als hätten wir die nicht.

Dann wende ich mich auch dagegen, dass ich eine Meta-Analyse über zwei oder drei Studien mache. Das halte ich einerseits nicht für nötig, weil ich kann, gerade wenn die Informationen, die da reingehen, zwei verschiedene Produkte betreffen, und die Produkte sind unterschiedlich – wenn man in die Fachinfos und in die Anwendungsbereiche guckt, sieht man das –, diese beiden Pfade, einmal der Vergleich zu Aspirin, einmal der Vergleich zu Clopidogrel – das sind zwei verschiedene Pfade –, wissenschaftlich argumentativ medizinisch verarbeiten. Dafür brauche ich keine Meta-Analyse. Die Meta-Analyse verschleiert die konkreten Aussagen oder konkreten Entscheidungen, die ich aber nachher doch wieder fällen muss, versus Clopidogrel oder versus Aspirin, nicht versus irgendeine Thrombozytenfunktionshemmer. Ich entscheide nachher bei der Anwendung nicht, wähle ich Aggrenox im Vergleich zu irgendwelchen Thrombozytenfunktionshemmern.

Die Schlussfolgerungen sind durch die Meta-Analyse verkehrt, wenn alles mal steht und wenn es nachher darum geht, wie ich meinen Patienten zu behandeln habe.

Hans Wille: Ich habe gerade noch einmal im Berichtsplan nachgesehen. Da steht: Vergleichsinterventionen Placebo und jegliche andere sekundärprophylaktische blutgerinnungshemmende medikamentöse Behandlung. – Ich glaube, das ist ausreichend.

Joachim Leonard: Das ist so, aber nicht zusammenfassen.

Hans Wille: Das schließt es aber nicht aus, und deshalb ist es zumindest keine Verletzung des Berichtsplans. Das, glaube ich, kann man nicht sagen.

Noch mal zu dem Punkt mit dem ASS. Wir haben das auch ganz intensiv und immer wieder diskutiert. Es ist nicht so, dass wir die Tatsache einfach übergangen haben, dass überwiegend tatsächlich für den anwendenden Arzt ASS das Vergleichspräparat sein wird und nicht Clopidogrel, weil es nur eine sehr enge Erstattungsfähigkeit hat. Aber wo würde, wenn wir jetzt von den Major Blutungen absehen, wenn man das nur auf JASAP und ESPS-2 fokussieren würde, dann das nach Ihrer Meinung von dem Ergebnis entscheidend abweichen, was jetzt vorliegt?

Joachim Leonard: Wenn Sie bei Ihrer Frage die Einschränkung auf ESPS-2 und JASAP machen, dann kommen Sie zu anderen Schlussfolgerungen, als wenn Sie, wie wir gleich ausführen werden, sagen: JASAP raus, ESPRIT rein. Es hängt halt davon ab, was man berücksichtigt.

Moderator Stefan Lange: Da muss ich mich kurz als Moderator einschalten.

Erst einmal muss man sagen, eine Meta-Analyse – so wie wir sie darstellen – verschleiert gar nichts, sondern es werden schön die Einzelergebnisse dargestellt. Da wird nichts verschleiert,

sondern Sie können alles nachvollziehen und erkennen. Und dann kommt es zu einer gemeinsamen Berechnung und Bewertung. Aber da wird nichts verschleiert. Insofern finde ich den Begriff nicht ganz zutreffend.

Jetzt frage ich mich natürlich, wenn Sie sich so sträuben und sagen, ASS und Clopidogrel soll man auf keinen Fall zusammenfassen, Folgendes: Sie machen eine Studie, wo Sie Ihr Präparat nehmen, das mit allen möglichen Dosierungen von ASS kombinieren, es vergleichen mit allen möglichen Dosierungen von ASS im Kontrollarm – ich nenne jetzt die ESPRIT-Studie –, und das schmeißen Sie alles zusammen und machen hinterher eine schöne gemeinsame Auswertung draus.

Joachim Leonard: Nein, das haben wir nicht gemacht.

Thomas Kaiser: Aber Sie wollen die Studie heranziehen.

Moderator Stefan Lange: Sie haben doch verschiedene ASS-Dosierungen zugelassen nach Maßgabe der Prüfarzte.

Joachim Leonard: Dafür gibt es eine Begründung.

Moderator Stefan Lange: Natürlich. Auch das werfen Sie ja alles zusammen und werten das gar nicht getrennt aus, sondern machen daraus eine gemeinsame Auswertung. Mir ist nicht ganz klar, wo man da die Grenze macht. Also man darf verschiedene Dosierungen zusammenfassen, aber nicht verschiedene Präparate?

Helmut Schumacher: Wir haben zum einen verschiedene Präparate. Zum anderen haben wir in der ESPRIT-Studie eine ganze Bandbreite von ASS-Dosierungen, aber wir bleiben innerhalb der Substanz. Und wir wissen aus der Meta-Regression von Johnson, dass im Dosisbereich zwischen 50 bis 1500 mg keine Unterschiede zu sehen sind.

Moderator Stefan Lange: Und wir sagen ja, wir haben aus unserer eigenen Analyse festgestellt, es sind keine Unterschiede zwischen ASS und Clopidogrel zu erkennen. Da sind wir doch sehr nahe beieinander.

Yvonne-Beatrice Schüler: Ich möchte noch einen Punkt ansprechen, den ich wichtig finde. Es ist jetzt schon eine Weile her, aber ich würde schon gerne darauf rekurren. Herr Schumacher, Sie haben vorhin das Wort „datengetrieben“ genannt, als Sie über den Berichtsplan sprachen. Dazu möchte ich gerne etwas sagen.

Sie haben unseren Berichtsplan mit einem Prüfplan verglichen. Das ist sicherlich nicht so weit entfernt. In einem Prüfplan schreiben Sie, dass Sie nach GCP arbeiten wollen. So wollen wir nach den Methoden des Instituts arbeiten. Da gibt es nun wirklich ganz viele Beispiele dafür, dass wir Komparatoren zusammenfassen. Insofern kann es nicht wirklich verwundern, dass

wir das tun. Und das tun wir nicht datengetrieben, sondern weil das unsere Methodik ist. Den Punkt würde ich an der Stelle schon noch mal machen.

Der zweite Punkt ist der Versorgungsalltag. Herr Leonard, das verstehe ich auch nicht so ganz. Warum trifft der Arzt nur eine Entscheidung gegenüber ASS? Clopidogrel ist durchaus für die Indikation zugelassen, wird auch angewendet und wird auch oftmals in den Leitlinien auf einer Stufe mit Aggrenox genannt. Da kann ich nicht so nachvollziehen, dass das nicht den Versorgungsalltag abbilden soll, wo Sie ja sonst auch darauf rekurrieren, dass die Leitlinien genau das tun. Das finde ich nicht so intuitiv.

Moderator Stefan Lange: O. k. Jetzt haben wir die Argumente ausgetauscht. Es zeigt sich, glaube ich, immer die Schwierigkeit, wo man Grenzen zieht. Da werden wir wahrscheinlich gleich bei JASAP auf das gleiche Problem kommen. Ich denke, dass wir Tagesordnungspunkt 1 so weit abgehandelt haben. Es gibt ja noch den Punkt „Verschiedenes“, bei dem wir auf dieses Thema zurückkommen könnten. Aber eigentlich sind die grundlegenden Probleme benannt.

Ich rufe auf:

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Einbeziehen der JASAP-Studie

Moderator Stefan Lange: Ich bitte Herrn Wille, seine Frage von vorhin zu wiederholen. Diese ist ja mit unserer, glaube ich, identisch?

Yvonne-Beatrice Schüler: Wir haben zwei Fragen. Darf ich die Frage übernehmen, Herr Wille?

Hans Wille: Ja, bitte.

Yvonne-Beatrice Schüler: Wie schon oft angeklungen ist: Der Langzeitstudienpool des Vorberichts enthält die in Japan durchgeführte Studie JASAP. Die Ergebnisse dieser Studie haben wir von anderen Studienergebnissen nicht abweichend behandelt. Das heißt, wir haben sie in Meta-Analysen zusammengepoolt. In Ihrer Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH wurde dieses Vorgehen dahin gehend kritisiert, dass dies eine nicht zulassungsrelevante Studie ist, die für den deutschen Kontext keine Relevanz hat. Als weiteres Argument haben Sie in dem Zusammenhang genannt, dass den Experten, die an der Erstellung von Leitlinien beteiligt gewesen sind, die Ergebnisse von JASAP bekannt waren, sie diese allerdings nicht heranzogen.

Hieraus ergeben sich für uns zwei Fragen an Sie. Zum einen die, die Herr Wille schon andeutete, nämlich auf Basis welcher Daten/Analysen Sie die Nichtübertragbarkeit von JASAP als bewiesen ansehen würden.

Zweitens – bezogen auf das zweite Argument –: Inwiefern können die Autoren eigentlich aller der von Ihnen zitierten Leitlinien in Kenntnis von JASAP gewesen sein, da diese Studie erst in 2009 beendet wurde und die Leitlinien zum Großteil deutlich früher datiert sind? Da frage ich mich schon, wie die Autoren diese Studie gekannt haben können.

Das sind unsere beiden Fragen.

Joachim Leonard: Der erste Punkt war, aufgrund welcher Daten wir die japanische Studie nicht berücksichtigen wollen. Darauf möchte ich sozusagen oberflächlicher antworten. Wir haben die japanische Studie hin und her ausgewertet, mit Experten besprochen usw. Wir kommen zu keiner Conclusio. Und ich wehre mich immer dagegen, einfach zu sagen: Japaner sind anders, und deshalb ist das Ergebnis anders. Das ist mir auch zu plump. Da brauche ich schon eine konkrete Hypothese, warum das anders sein soll, und das muss ich auch nachvollziehbar machen. So würde ich also nicht argumentieren.

Ich will auch nicht gegen die Informationen argumentieren, die vielleicht innerhalb der JASAP-Studie anfallen, sondern nur dagegen argumentieren, dass sie für eine Entscheidung für den deutschen Markt relevant sind. Warum? – Die japanische Behörde hat gesagt: Wenn ihr das Aggrenox in Japan zulassen wollt, dann reichen uns die europäischen Daten nicht aus. Ihr müsst zusätzlich japanische Daten machen. Das haben wir gemacht. Dann sind wir mit

den Daten zurück zur EMA und in diesem Fall auch zum BfArM gegangen, haben denen die Daten vorgelegt und denen Mitte 2009 gesagt, also direkt nachdem das ausgewertet war: Hier sind die Daten. Wir bieten sie euch quasi an, diese dann in der Fachinformation zu erwähnen oder zu berücksichtigen, erst mal den Behörden. Und die Behörden haben es abgelehnt. Das können Sie auch nachlesen; das haben wir, glaube ich, dazugelegt, das Statement von der Pharmacovigilance Group, dass die Ergebnisse der JASAP-Studie das positive Benefit/Risc-Verhältnis von Dipyridamol mit ASS für die europäische Population nicht verändern. Das BfArM hat gesagt, es will die Informationen auch nicht berücksichtigen. Das ist also eine ganz oberflächliche Ebene des Zulassungsstatus, wo gesagt wird, das eine gehört nach hüten und das andere nach drüben.

Moderator Stefan Lange: Aber jetzt haben Sie noch keine Daten genannt. Sie haben nur gesagt, was Sie vorher im einleitenden Satz abgelehnt haben, dass es ja blöd ist, wenn man einfach nur sagt, das sind Japaner, die sind ein bisschen kleiner oder sonst was, weswegen die nicht übertragbar sind. Das fanden Sie ja blöd; das haben Sie ja gerade gesagt.

Joachim Leonard: Wenn man das so macht.

Moderator Stefan Lange: Jetzt zitieren Sie aber die Zulassungsbehörden, die genau das tun. Die sagen: Das sind Japaner; die interessieren uns für Europa nicht. Wo sind die Daten? Warum ist das bei den Japanern anders?

Helmut Schumacher: Dazu kann ich nichts sagen. Ich kann nur sagen, dass die Ergebnisse der Studie im Vergleich zu anderen Studien inkonsistent sind. Die Eventraten sind deutlich niedriger. In sich, wenn man sich die einzelnen Endpunkte anguckt, ist es auch inkonsistent. Bei den kardiovaskulären Todesfällen haben wir einen deutlichen Vorteil zugunsten von Aggrenox, der sogar signifikant wäre. Ich weiß auch nicht, was mit der Studie ist. Ich habe sie nicht durchgeführt.

Joachim Leonard: Wir wissen auch nicht, warum PRoFESS so ausgefallen ist. Oder glauben Sie, wir haben das so geplant? Das ist nicht nachvollziehbar.

Moderator Stefan Lange: Ich hoffe, Sie haben sie so geplant.

Joachim Leonard: Wir haben sie daraufhin geplant, dass die Behandlungen vergleichbar sind und etwaig besser ausfallen für Aggrenox. Wir haben das über indirekte Berechnungen auch vorhersagen wollen und vermeintlich können, bevor wir das viele Geld in die Hand genommen und die vielen Jahre Arbeit gemacht haben.

Hans Wille: Das Ergebnis war nicht geplant.

Zu der JASAP-Studie: Durchaus haben wir geguckt, ob es denn tatsächlich irgendwelche Gründe geben könnte, dass japanische Patienten anders reagieren, und haben geguckt, was vielleicht pharmakokinetisch mit der Enzymsausstattung usw. ist. Wir haben tatsächlich nichts

gefunden, sodass es dabei bleibt und die Ergebnisse der Studie als Fakt dastehen. Wir haben auch kein Angebot, das zu erklären. Ich glaube, das war aber auch nicht die Aufgabe. Faktisch ist es so. Die Ergebnisse sind da. Von der pharmakologischen Seite haben wir das geprüft und auch da nichts gefunden, weswegen bei Japanern Aggrenox anders wirken sollte als in der europäischen Bevölkerung.

Joachim Leonard: Es gibt keine Hypothesen dafür. Da sind wir völlig klar.

Moderator Stefan Lange: Aber dann kann es doch gar keinen Grund geben, sie nicht mit zu berücksichtigen. Das habe ich jetzt noch nicht verstanden. Nur weil die Ergebnisse anders sind, das kann ja kein Grund sein. Sie sagen selbst, es gibt keine Hypothese, warum die japanische Bevölkerung anders auf Aggrenox reagieren sollte als die europäische oder deutsche Bevölkerung.

Joachim Leonard: Auf jeden Fall nicht so, wie das Ergebnis ausgefallen ist.

Moderator Stefan Lange: Sonst würde ich mich auch fragen, wo wir die Grenze ziehen. Jetzt sagen wir, bei Japanern ist es irgendwie nicht so. Was ist denn mit Amerikanern, mit Osteuropäern, mit Portugiesen ...

Thomas Kaiser: Holländern.

Moderator Stefan Lange: ... und Holländern? Sie haben ja die PRoFESS-Studie und all Ihre Studien multizentrisch, multinational, multikontinental gemacht. Das heißt, da haben Sie ja auch Menschen aus aller Welt eingeschlossen und auch wieder zusammengewürfelt. Das geht dann. Hier geht es aber nicht. Irgendwie ist mir das nicht klar.

Joachim Leonard: Das ist eher eine grundsätzliche Diskussion, auf die ich mich nicht einlassen möchte. Ich führe die gerne, aber, ich glaube, das ist nicht zielführend. Ich will es andersherum machen, damit es diesem Bericht dient.

Sie sind ja selbstverpflichtet, sich bei Ihrer Bewertung an die Zulassungsrahmenbedingungen zu halten. Insofern habe ich gedacht, dass dieses scheinbar oberflächliche Argument vielleicht das bessere ist. Bei der COMMIT-Studie, bei Clopidogrel war eines der Argumente des IQWiG, diese große Studie nicht zu berücksichtigen, weil sie eine rein nationale Studie war, die in China durchgeführt wurde. Das steht so im Bericht.

Hans Wille: Nicht die Begründung.

Joachim Leonard: Das steht als Begründung im Bericht.

Thomas Kaiser: Nein, dazu kann ich etwas sagen.

Joachim Leonard: Lassen wir es mal so.

Moderator Stefan Lange. Nein, nein.

Joachim Leonard: Aber lassen Sie mich bitte zu Ende führen.

Das andere Beispiel ist, dass die Amerikaner zum Beispiel die ESPRIT-Studie nicht akzeptieren, unter anderem weil kein Amerikaner untersucht wurde. Bei ESPS-2 haben sie dieses Kriterium nicht angelegt. Es wird aber oft gemacht. Inhaltlich, zum Beispiel bei PRoFESS, haben wir international geprüft. Da haben wir sie alle zusammen untersucht. Nachher haben wir natürlich die beiden Behandlungen miteinander verglichen, weil sozusagen die ethnische Abmischung da war. Und sie konnten nachher innerhalb der Studie Subgruppenanalysen machen, ob es Unterschiede gibt, die Ergebnisse erklären. Diese waren nicht da.

Moderator Stefan Lange: Dann haben Sie das zusammengefasst?

Joachim Leonard: Nein. Es war zusammengefasst. Sie bekommen erst das Hauptergebnis und gucken danach, ob es Erklärungen gibt, die darunterliegen.

Moderator Stefan Lange: Und da haben Sie keine gefunden.

Joachim Leonard: Es gibt keine Erklärung für das Nichtergebnis oder für das Blutungsergebnis, für irgendwas.

Moderator Stefan Lange: Der Punkt war: Sie haben keine Erklärung für eine Heterogenität zwischen den verschiedenen Ethnien in PRoFESS gefunden und gesagt, deswegen ist es in Ordnung, das alles zusammenzufassen. Das ist ja auch unser Argument zum Beispiel für das Zusammenfassen der Komparatoren.

Thomas Kaiser: Zu dem Punkt „in der Zulassung bleiben, mit der JASAP-Studie“: Es ist ja ein Unterschied, ob die Zulassungsbehörde sagt, diese Studie ändert unsere Einschätzung eines Nutzen/Risiko-Verhältnisses, oder sie ist grundsätzlich irrelevant. Das sagt die Zulassungsbehörde ja nicht. Im Pharmacovigilanz-Papier steht nicht, die Studie ist irrelevant, sondern die sagen, sie ändert unsere Einschätzung nicht.

Auch unsere Einschätzung ist mit der Aussage, dass zum Beispiel Aggrenox zugelassen ist, durchaus kongruent. Es geht ja erst einmal um das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Präparats. Die Frage, um die wir uns aber auch kümmern – das ist etwas, was nicht im Fokus der Zulassungsbehörde mit Blick auf das Pharmacovigilanz-Papier war –, ist, wie es im Verhältnis zu anderen Therapieoptionen aussieht. Das ist ja ein wesentlicher Unterschied zwischen Zulassungsbehörde und der Aufgabe des IQWiG. Da sehen wir eben in der Zusammenfassung die beschriebenen Unterschiede. Es fehlt uns der Beleg dafür, dass Dipyridamol + ASS einen Vorteil hat gegenüber Aspirin. Aber wir sehen einen Beleg für einen höheren Schaden. Und das ist auch gänzlich unabhängig von der PRoFESS-Studie,

mindestens bei den Studienabbrechern wegen unerwünschter Ereignisse. Das sieht man alleine in den Aspirin-Gruppen. Das bleibt also einfach bestehen.

Helmut Schumacher: Ich will noch einmal einen Punkt aufgreifen, den Sie vorhin in der Diskussion zum ersten Punkt erwähnt hatten. ESPS-2 und JASAP sind widersprüchlich. Selbst der Heterogenitätstest besagt, ich darf die nicht in einer Meta-Analyse gemeinsam bewerten. Wir haben – ich habe es schon vorhin gesagt – die eine große Studie in Europa und eine kleine unterpowerte Studie in Japan. Zusammenfassen kann ich die nicht. Welchen Ergebnissen traue ich jetzt mehr? Dazu kommt noch, dass die japanische Studie in sich inkonsistent ist, während die europäische ESPS-2-Studie mit all den Nachteilen, die Sie erwähnt haben ... Natürlich haben wir mehr Abbrecher, natürlich haben wir mehr Kopfschmerzen. Es sind nominell auch mehr Blutungen da. Aber signifikante Nachteile sind in der ESPS-2-Studie nicht zu erkennen, aber ein signifikanter Vorteil oder Zusatznutzen gegenüber ASS.

Thomas Kaiser: Bei uns geht es nicht darum, ob wir in dem Sinne Studien trauen oder nicht. Natürlich bewerten wir das Verzerrungspotenzial. Grundsätzlich sind für uns beide Studien erst einmal geeignet. Das hängt bei uns auch nicht vom Ergebnis ab. Wenn wir sagen, da sehen wir einen Unterschied, ist die Studie besser, und wir sehen keinen Unterschied, dann ist die Studie schlechter, oder wir haben ein nicht zu erklärendes Ergebnis. Die Argumentation, die hier ein bisschen herüberkommt, haben wir nicht. Ich verstehe, dass Sie in Ihrer Position eine gewisse solche Sichtweise haben, dass Sie sagen: Wir können uns das Ergebnis irgendwie nicht erklären. Wie passt das da rein, und wie diskutiert man diese Studie? – Wir schauen uns zunächst einmal die Qualität der Studien an, die wir haben. Die Qualität der beiden Studien ist grundsätzlich erst einmal gegeben. Wenn Sie jetzt aber auf die Frage kommen bei unterschiedlichen Ergebnissen ESPS-2 und JASAP und der Nichtzusammenfassbarkeit, dann kann ich nur noch einmal sagen: Sie führen ein Argument an – Europa, Japan –, Sie führen ein zweites Argument, genau das Gegenteil, nämlich JASAP ist für den hiesigen Kontext eher verlässlich – Dosierung –, nicht an. Das heißt, in ESPS-2 ist eine Kontrolldosierung verwendet worden, die nicht die in der Regel verwendete Dosierung für die Aspirin-Behandlung ist, sondern es ist eine deutlich niedrigere Dosierung.

Das heißt, man kann verschiedene Argumente für und gegen das primäre Heranziehen einer dieser beiden Studien finden. Aus diesem Grunde treffen wir keine Schlussfolgerung, JASAP zeigt, dass es eine Unterlegenheit von Dipyridamol + ASS gibt. Die treffen wir nicht, weil wir eben die Situation der beiden sich gegenüberstehenden Studien haben. Aber wir haben die Einschätzung nach der Sachlage, dass keine dieser beiden Studien, weder ESPS-2 noch JASAP, eine abschließende Aussage darüber geben kann, wie sich tatsächlich das Verhältnis von Aggrenox versus ASS in der in Deutschland verwendeten Dosierung bezüglich der Reduktion oder Nichtreduktion von Schlaganfällen darstellt. Daraus bleibt die konsequente Aussage, die sich übrigens auch in der Zusammenfassung mit PROfESS deckt, wo es ja keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt, es gibt keinen Beleg dafür, dass Aggrenox

das Risiko für Schlaganfälle stärker reduziert als einer der anderen zur Verfügung stehenden Thrombozytenaggregationshemmer.

Moderator Stefan Lange: Hierzu habe ich eine Nachfrage, weil Sie sagen, JASAP sei in sich inkonsistent und unterpowert. Was meinen Sie mit „inkonsistent“? Wo ist bei JASAP die Inkonsistenz?

Helmut Schumacher: Ich sehe bei den Schlaganfällen mehr Schlaganfälle in der Aggrenox-Gruppe. Bei den kardiovaskulären Todesfällen sehe ich deutlich weniger in der Aggrenox-Gruppe. In den anderen Studien oder in den meisten Studien wird man die Endpunkte alle in dieselbe Richtung gehend sehen. Hier geht es bezüglich des einen Endpunkts in die falsche, bezüglich des anderen in die richtige.

Moderator Stefan Lange: Sie sagen, die Inkonsistenz besteht nur bei kardiovaskulär in die Richtung, zerebrovaskulär in die andere Richtung. Jetzt sagen Sie, das geht doch sonst immer in die gleiche Richtung. Geht das immer bei Aggrenox in die gleiche Richtung, oder geht das generell immer in die gleiche Richtung? Ich kenne nämlich zahlreiche Studien, wo solche Unterschiede in der Richtung des Effektes bestehen bezüglich Subentitäten. Das ist übrigens auch unser Argument im berühmten Clopidogrel-Bericht, dass wir sagen, die zerebrovaskuläre Situation ist unterschiedlich von der peripher vaskulären und von der kardiovaskulären. Insofern finde ich persönlich es nicht so erstaunlich. Aber Sie sagen, das ist untypisch für Aggrenox, aber nicht untypisch generell?

Helmut Schumacher: Untypisch für die Studien, mit denen ich zu tun hatte, beispielsweise ONTARGET/TRANSCEND. Kardiovaskulärer Tod, Stroke und Myokardinfarkt wurden kombiniert zu einem gemeinsamen Endpunkt. Das wird man nicht machen, wenn man erwarten würde, dass diese Endpunkte in unterschiedliche Richtungen gehen.

Moderator Stefan Lange: Schön, wenn die in die gleiche Richtung gehen, aber dass das immer so ist?

Helmut Schumacher: Der Punkt, den ich ja machen will: Dass es hier in unterschiedliche Richtungen geht, hat sicher auch damit zu tun, dass die Studie unterpowert ist, und das ist ein japanisches Spezifikum.

Hans Wille: Warum ist die denn unterpowert? Was würden Sie sich denn davon versprechen, wenn sie ausreichend gepowert wäre? Primärer Endpunkt waren doch die nicht-tödlichen Schlaganfälle. Das ist zwar nicht signifikant gewesen, aber immerhin mit einer Odds Ratio von 1,47 zuungunsten ... Das Unterpower-Argument zieht hier in meinen Augen nicht.

Moderator Stefan Lange: Wenn es der primäre Endpunkt war, würde man erwarten, dass die Studie ordentlich geplant ist, dass sie auf diesen primären Endpunkt hin geplant und gepowert ist.

Helmut Schumacher: ... ordentlich geplant nach unseren Maßstäben. Das kann man für japanische Studien nicht annehmen. Die japanischen Behörden verlangen – das wurde schon vorhin erwähnt –, dass in ihrer Bevölkerung Ergebnisse aus nichtjapanischen Studien – in Anführungszeichen – repliziert werden. Aber diese Studien sind nicht so angelegt, dass man signifikante Effekte erwarten würde, sondern es geht in erster Linie darum zu zeigen, der Punktschätzer liegt auf der richtigen Seite. Hier lag er deutlich auf der falschen Seite. Das ist klar. Aber wenn Sie eine Studie anlegen, die von vornherein nicht ausreichend Power hat, dann kann so etwas passieren.

Moderator Stefan Lange: Diese Aussage finde ich erstaunlich. Ich interpretiere sie so: Sie sagen, Ihre Firma wird von den japanischen Zulassungsbehörden sozusagen fast gezwungen, Studien durchzuführen, die ethisch nicht vertretbar sind. Das steht in allen ethischen Richtlinien drin, dass Studien nur durchgeführt werden können, wenn sie eine Chance haben, überhaupt zu einem Ergebnis zu führen. Jetzt haben Sie gesagt: Die japanischen Zulassungsbehörden sagen uns, wir müssen die Studie so machen – das erstaunt mich; das ist ja Wahnsinn –, dass nur sozusagen das Ergebnis auf der richtigen Seite liegt. Sie drängen Sie sozusagen zu einer Unterpowerung. Das kann ich mir beim besten Willen nicht vorstellen.

Helmut Schumacher: Ich kann Ihnen gerne ein Beispiel schicken. Ich habe sie jetzt nicht parat, aber das ist wirklich die Regel.

Joachim Leonard: Die gehen davon aus, dass dann wieder dasselbe herauskommt. Und dann reicht ihnen die Hälfte, sage ich mal verkürzt. So ist vielleicht der Ansatz. Jetzt ist hier aber etwas anderes herausgekommen.

Thomas Kaiser: Das ändert aber nichts an der Relevanz des Ergebnisses. Das ist halt so, wie es ist.

Nun zur Inkonsistenz: Sowohl ESPS-2 als auch PROfESS zeigen jeweils unterschiedliche numerische Ergebnisse bezüglich nicht-tödlicher Myokardinfarkte und nicht-tödlicher Schlaganfälle. Auch ESPS-2, wo unter Aggrenox weniger Schlaganfälle aufgetreten sind, zeigt numerisch mehr Herzinfarkte. Das Argument, JASAP sei in sich inkonsistent, könnten Sie dann theoretisch für diese Studie genauso anbringen.

Helmut Schumacher: In den Studien, die Sie genannt haben, sind es graduelle Unterschiede.

Thomas Kaiser: Ich würde es nicht als graduell bezeichnen, wenn in einem Endpunkt ein deutlich statistisch signifikanter Unterschied besteht, ESPS-2, und im anderen numerisch auf der anderen Seite. Das würde ich nicht als graduell bezeichnen. Ich glaube, dass, wenn Sie das Inkonsistenz-Argument, unabhängig davon, dass ich es als solches nicht verstehe, anwenden, Sie natürlich sofort in der Problematik bei der Interpretation aller Studien sind, übrigens noch viel mehr in der ESPRIT-Studie. Wie soll man denn erklären, dass man mit einer stärkeren Thrombozytenaggregationshemmung weniger gewünschte oder unerwünschte Ereignisse

bekommt, also weniger Herzinfarkte, weniger Schlaganfälle hat, aber auch weniger Blutungen? Das ist ja völlig inkonsistent und auch völlig inkonsistent zu allen anderen Studien. Dieses Argument, das Sie da für eine Studie bringen, holt Sie, glaube ich, bei allen anderen Studien sofort wieder ein. Deswegen sollte man nicht ergebnisgesteuert für eine bestimmte Studie so argumentieren.

Joachim Leonard: Deshalb möchte ich auch noch mal bekräftigen, dass nicht nur, wie Sie vorhin gesagt haben, die Pharmacovigilance Group, sondern auch die Zulassungsbehörden die Studie insgesamt nicht als bedeutsam für Europa oder Deutschland angesehen haben. Ich bin ja Mediziner. Ich würde mich nicht auf diese differenzierten Argumente einlassen wollen, sondern mich darauf zurückziehen wollen zu sagen, wenn die Zulassungsbehörden das zurückgewiesen haben, dass hier Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Anwendung in Deutschland oder Europa von Belang sind, dann sollten diese Ergebnisse auch nicht zur Urteilsbildung herangezogen werden, welche Vor- oder Nachteile Aggrenox hat.

Hans Wille: Ich glaube, dass diese europäische Pharmacovigilanz-Gruppe keine Risiko- oder Schaden-Nutzen-Abwägung macht.

Joachim Leonard: Es sind ja zwei verschiedene.

Hans Wille: Deren Aufgabe ist ja, und was Sie ja auch in Ihrem Papier geäußert haben, ist, dass sie die Risikosignale, die vielleicht aus dieser Studie kommen, für nicht relevant für den europäischen Bereich halten. Das ist, glaube ich, schon noch mal etwas anderes als eine Nutzen-Schaden-Abwägung.

Joachim Leonard: Deshalb habe ich ja noch einmal darauf hingewiesen. Vorhin wurde ja nur gesagt, es ist die Pharmacovigilanz-Gruppe gewesen. Denn das ist das Einzige, was publiziert ist. Die Kommunikation mit den Zulassungsbehörden wurde ja nicht publiziert. Das ist aber die Reaktion der Zulassungsbehörden darauf gewesen, dass wir ihnen die Daten eingereicht haben.

Hans Wille: Aber die Zulassungsbehörden, auch die europäischen, machen doch Zulassungsentscheidungen und nicht Nutzen-Schaden-Abwägungen.

Joachim Leonard: Ja, und sie bewerten die gesamte Studie.

Thomas Kaiser: Mal unabhängig davon, dass es für uns natürlich schwierig ist, wenn Sie sagen, da gibt es eine vertrauliche Kommunikation oder eine nichtschriftliche, die Sie nicht beigelegt haben, und die Zulassungsbehörde sagt, das ist nicht relevant. Das ist für uns natürlich nicht überprüfbar. Aber selbst wenn diese Aussage so wäre, geht das eben wieder auf die Frage: Gibt es ein grundsätzlich positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aggrenox? Und es geht nicht um die Frage, die wir hier adressiert haben mit dieser Studie: Gibt es eine Über- oder Unterlegenheit – Nutzen-Schaden-Verhältnis – von Aggrenox im Vergleich zu

Aspirin? Das ist eine gänzlich andere Frage. Diese Frage stellt die Zulassungsbehörde dort nicht.

Moderator Stefan Lange: Das ist noch mal ganz wichtig: Wir haben nicht die Absicht – das haben wir auch in der Vergangenheit nicht gemacht –, dass wir Entscheidungen der Zulassungsbehörde infrage stellen. Die Zulassungsbehörde hat festgestellt, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aggrenox – das entnehme ich jedenfalls Ihrer Äußerung – durch diese JASAP-Studie nicht infrage gestellt wird. Aber noch mal: Das bedeutet nicht gleichzeitig, dass es nicht Erkenntnisse zum Vergleich von Aggrenox gegenüber Komparatoren aus der Gruppe der Thrombozytenfunktionshemmer liefern kann. Das sind zwei verschiedene Fragen. Da sind wir uns aber auch alle einig. Das sehen Sie auch an der neuen Gesetzgebung, dass gerade diese Frage zunehmend relevant wird, Zusatznutzen, auf der anderen Seite gegebenenfalls aber auch zusätzlicher Schaden. Der ist eben originär Aufgabe für Fragen der Erstattungsfähigkeit, Nutzenbewertung. Wir wollen uns nicht in die Angelegenheiten der Zulassungsbehörden einmischen. Das haben wir an vielfältiger Stelle auch so geäußert. Das werden wir auch nicht tun.

Helmut Schumacher: Ich habe Sie so verstanden, Herr Kaiser, dass für die Zulassungsbehörden der Vergleich Aggrenox gegen ASS nicht relevant gewesen wäre.

Thomas Kaiser: Das wollte ich damit nicht sagen. Die gucken sich natürlich die Daten an. Aber die primäre Frage, die sie beantworten, ist fokussiert auf das Arzneimittel: Ist es sicher genug, um es auf dem Markt zu belassen? Es geht doch um Marktzugang und weiter Marktfähigkeit. Das ist die Frage. Das ist auch die Frage bei den Pharmacovigilanz-Beobachtungen. Und es geht nicht primär um die Frage: Wie ist der Stellenwert innerhalb verfügbarer Therapiealternativen bezüglich des Rankings? Das ist nicht die Frage der Zulassungsbehörde.

Moderator Stefan Lange: Das ist nicht deren Aufgabe.

Helmut Schumacher: Aber Aggrenox ist unter der Prämisse der Kombinationsrationale zugelassen worden.

Thomas Kaiser: Das mag alles sein. Das heißt aber trotzdem nicht, dass, wenn man die Zulassung mit JASAP als solche nicht infrage stellt, die JASAP-Studie nicht eine Relevanz hat. Darum dreht sich ja gerade die Diskussion. Für uns hat sie einfach eine Relevanz. Es ist einfach eine relevante Studie. Nur weil man zwei gegenläufige Ergebnisse nicht erklären kann, kann man doch nicht sagen: Die, die mir nicht passt, ist nicht relevant. Was würden Sie denn zu uns sagen, wenn wir sagen: Die ESPS-2-Studie ist für uns nicht relevant, weil sie ein anderes Ergebnis zeigt als JASAP? Das geht doch nicht.

Moderator Stefan Lange: Um das Missverständnis aufzuklären: Auch wenn Sie jetzt sagen, ich betrachte die Kombination gegenüber ASS als Komparator. Natürlich wird man

heutzutage in der Indikation nicht mehr Placebo als Komparator einsetzen können. Das wäre vermutlich ethisch nicht vertretbar. Trotzdem zieht die Zulassungsbehörde aus einer solchen Studie nicht weniger Aussagen zum Zusatznutzen, sondern zum Nutzen generell. Das kann ich ja aus solchen Studien auch machen. Ich kann ja, weil ich weiß, dass ASS wirksam ist, indirekt die Schlussfolgerung ziehen, wenn ich sogar gegenüber ASS einen Vorteil hätte, dann hätte ich ja auch einen Vorteil gegenüber Placebo. Das ist die gleiche Rationale, wenn ich Unterlegenheitsstudien als Basis für eine Zulassung nehme. Noch mal: Es geht nur um den Nutzen und um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis und dass ein Präparat nicht vom Markt genommen werden muss, weil es unververtretbare Risiken mit sich bringt.

Ich kann nur noch mal wiederholen: Der Vergleich verschiedener Therapiealternativen untereinander ist nicht Gegenstand der Bewertung von Zulassungsbehörden.

Joachim Leonard: Noch einmal eine andere Sicht: Bei der Zulassung 2002 gab es die ESPS-2-Studie. In der Fachinformation – zumindest bei 2002 habe ich noch mal nachgesehen – steht mehrfach, dass der Zusatznutzen von Aggrenox gegenüber einer ASS-Monotherapie belegt ist. Das war zulassungsrelevante Beurteilung.

Jetzt sind danach andere Erkenntnisse hinzugekommen. Die Behörde hat im letzten Sommer gesagt: Wir wollen die nicht heranziehen, um unser Urteil neu zu machen. Wenn ich den IQWiG-Report lese und in diesem Fall diese beiden Sachen zusammenschmeiße – wie gesagt, wir haben noch das ESPRIT-Problem, wo das ja auch anders gelaufen ist –, dann ergeben sich andere Schlussfolgerungen als die, die ich ziehe, wenn ich in meine Fachinformation gucke.

Yvonne-Beatrice Schüler: Das verwundert nicht so. Es gibt ja auch Publikationen dazu, dass Zulassungsbehörden in Zulassungsverfahren, wo kein Placebo-Vergleich vorliegt, sondern aktivvergleichende Studien, auch eine Aussage dazu treffen, wie der Unterschied zu dem aktiven Komparator aussah. Das ist ja in dem Fall bei der Zulassung passiert. Das ändert aber nichts daran, dass dann im Zeitverlauf die Aufgabe der Zulassungsbehörde, nämlich nach der Zulassung, eine andere ist, nämlich die Überwachung des Risikoprofils und die Überlegung, ob sich diese Nutzen-Risiko-Abwägung durch hinzukommende Daten ändert. Das ist etwas anderes. Man hinterfragt dann nicht noch mal diesen Aktivvergleich in der Folge. Unsere Frage ist: Welchen Standort hat Aggrenox in der Versorgung im Vergleich zu Therapiealternativen? Das ist eine völlig andere Fragestellung. Das ist, denke ich, davon ein bisschen abzugrenzen. Das hat auch etwas mit dem Zeitverlauf zu tun, auch diese Aussage, die Sie benennen, für die Fachinfos.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank, Frau Schüler. Das haben Sie jetzt noch mal sehr schön klargemacht. Da kommen wir jetzt wahrscheinlich auch nicht weiter. Das war noch mal ein ganz wichtiger Punkt, dass Feststellungen von Zulassungsbehörden zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgen und sie dann in der Folge eine ganz andere Aufgabe wahrnehmen, sodass das vielleicht gar kein Widerspruch ist, den Sie da vermuten.

Können wir über das, was wir bis jetzt gesprochen haben, hinaus noch zu der Frage etwas beitragen?

Yvonne-Beatrice-Schüler: Ja, Leitlinien. In Ihrer Stellungnahme schreiben Sie, dass die Autoren der Leitlinien in Kenntnis der JASAP-Ergebnisse waren und sie sie dennoch nicht einbezogen haben in ihre Leitlinien. Die Leitlinien, die Sie zitieren, sind durchweg datiert vor März 2009. Das kann nicht sein.

Joachim Leonard: Es ist ja so – es gibt mehrere Beispiele –: Als die ESPRIT-Studie herausgekommen ist, sind sofort die Leitlinien geändert worden. Als die ECASS-3-Studie für Actilyse herausgekommen ist, haben die sofort die Leitlinien geändert, ohne die Zulassungsänderungen abzuwarten. Als PRoFESS herauskam, ist die Leitlinie sofort geändert worden. Den Leuten, mit denen wir kommunizieren, die uns beraten – die sitzen auch in anderen Positionen; die kennen die Ergebnisse; das ist nicht alles deckungsgleich, aber die tragen ja auch die Ergebnisse und Erkenntnisse da rein –, sind, auch von der JASAP-Studie, unmittelbar nachdem die Dossiers fertig waren, also die Auswertung und die Sachen für die Zulassungsbehörde fertig waren, diese Ergebnisse vorgestellt worden, und zwar international, in internationalen Advisory-Gruppen. Die sind informiert gewesen, und zwar im Frühherbst 2009. Sie hätten jederzeit die Gelegenheit gehabt, die Guidelines neu zu schreiben. Die ESO-Guideline wird im Internet aufgelegt. Die wird im Internet publiziert und geändert. Die ist innerhalb von Stunden nach ECASS-3 geändert worden. Bei JASAP haben sie es nicht gemacht, und zwar deshalb nicht, weil sie sagen, es hat für die Fragestellung keine Relevanz.

Thomas Kaiser: Das heißt, Ihre Aussage in der Stellungnahme ist nicht ganz richtig, indem Sie sagen, die Leitlinien sind in Kenntnis der JASAP-Studie erstellt worden, sondern Ihre Aussage müsste eigentlich sein: Die JASAP-Studie war für die Leitlinienersteller kein Anlass, die Leitlinien unmittelbar zu ändern. Das ist etwas anderes.

Joachim Leonard: So ist es korrekt, wie Sie das sagen.

Hans Wille: Akut zu ändern.

Thomas Kaiser: Akut zu ändern. Ob sie sie noch ändern werden, ist ja noch etwas anderes, und wie sie berücksichtigt werden, das kann man ja vielleicht gar nicht absehen. Selbst wenn, vielleicht sind die Ergebnisse auch so klar. Wenn man sich PRoFESS und das im Vergleich zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern anschaut ...

Joachim Leonard: Wenn das alles so einfach und klar wäre, dürften Sie bei der Argumentation ESPRIT nicht unter den Tisch fallen lassen.

Thomas Kaiser: Die ESPRIT-Studie ist mal dort drin, mal dort drin. Die ist ja auch nicht durchgängig überall drin. Und die Leitlinien – das ist ja nun mal das Problem; wir sind ja in

Deutschland; wir haben einen gesetzlichen Rahmen – betrachten halt nicht grundsätzlich den deutschen Zulassungsrahmen. Das ist nun mal ein Problem.

Joachim Leonard: Tun sie auch nicht.

Thomas Kaiser: Und das Problem der offenen Studie ESPRIT wird ja weit diskutiert, gerade auch in ganz neuen Leitlinien.

Hans Wille: Wir müssen ja noch festhalten ... COMMIT, dass wir da nur gesagt haben, China ... Das stimmt so nicht. Das muss ich abschließend noch mal festhalten. Das war eine ganz andere Argumentation, die wir da hatten. Der Versorgungskontext war ein anderer. Ich glaube, nur 50 % der Patienten waren dosiert für einen Herzinfarkt. Da wurde ein Lysemittel eingesetzt, was bei uns gar nicht verfügbar ist. Da konnte man das bis zu 24 Stunden einsetzen. Das waren andere Argumente. Es war nicht die Tatsache, dass es in China war, sondern ein anderer Versorgungskontext. Ich habe es jetzt nicht im Detail im Kopf, aber das waren die Hauptargumente.

Thomas Kaiser: Und die Studie ist auch nicht nicht berücksichtigt worden, sondern die gemeinsame Betrachtung der dann nicht formal statistisch homogenen Zusammenfassung der beiden Studien, die dort relevant waren, hat uns dazu veranlasst, von einem Hinweis statt von einem Beleg zu sprechen. Aber die Studie als solche ist natürlich berücksichtigt worden. Nur die Übertragbarkeit ist aus diesen Gründen infrage gestellt worden.

Yvonne-Beatrice Schüler: Noch ein kleiner Punkt zu JASAP. Sie sagten, den Advisory Boards sind diese Ergebnisse bekannt, sind auf Kongressen vorgestellt worden. Sie sagten auch, ESPRIT, PRoFESS wären Studien, die sofort eingeflossen wären. Das sind auch Studien, die zum Beispiel sofort vollpubliziert worden sind. Das gilt unserer Kenntnis nach für JASAP bis heute nicht. Das wäre vielleicht auch noch eine Idee. Die Studie ist bis heute nicht im Journal publiziert und wäre dann vielleicht auch der wissenschaftlichen Gemeinschaft noch einmal von Interesse.

Joachim Leonard: Das Manuskript ist eingereicht bei einer Fachzeitschrift.

Yvonne-Beatrice Schüler: Umso schöner.

Silke Geier: Wird im Februar publiziert.

Moderator Stefan Lange: Dann haben wir den Punkt auch erschöpfend diskutiert – die Standpunkte sind ausgetauscht – und ein bisschen Verständnis erreichen können.

Ich rufe auf:

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes

Moderator Stefan Lange: Da sind Sie gefragt.

Helmut Schumacher: Zur ESPRIT-Studie: Sie sagen, die ESPRIT-Studie erfüllt nicht die Einschlusskriterien, die ja im Berichtsplan aufgestellt sind, und begründen das unter anderem damit, dass – das haben Sie vorhin gesagt – nur 1 % der Patienten tatsächlich Aggrenox in der Formulierung bekommen hat, wie es hier in Deutschland vertrieben wird.

Moderator Stefan Lange: Zugelassen ist.

Helmut Schumacher: Auf der anderen Seite ist aber aus dem Bericht, aus der Publikation zu ersehen, 83 % der Patienten haben Dipyridamol in retardierter Form bekommen. Die ASS-Dosis war zugegebenermaßen freigegeben worden im Bereich von 30 bis 300 mg. Es gibt zahlreiche Publikationen, die zeigen, dass es im Dosisbereich von 50 bis 1500 mg, wie ich vorhin erwähnt habe, offensichtlich keine Unterschiede gibt. Es gibt die Dutch-TIA-Studie, die explizit 30 mg ASS gegen, ich glaube, 280 mg verglichen hat – keine Unterschiede gesehen, eher sogar etwas besser für die niedrige Dosis. Insofern sind wir der Auffassung, dass die Aspirin-Dosis, die in ESPRIT verwendet wurde, im Grunde irrelevant ist. Wir haben mehr als 80 % der Patienten auf retardierten Dipyridamol- und ASS-Dosen im großen Dosisbereich, aber nach allem, was wir wissen, spielt die ASS-Dosis in dem Dosisbereich keine Rolle.

Noch eine Randbemerkung dazu: Sie begründen ja das Zusammenfassen von Clopidogrel und ASS im Wesentlichen mit der CAPRIE-Studie. In der CAPRIE-Studie wurde 325 mg ASS verwendet, insofern auch eine Dosis, die nicht in dem Bereich von 50 bis 300 mg ist, den Sie hier als für Deutschland relevant ansehen.

Joachim Leonard: Ich möchte zwei Sachen ergänzen. Beim Lesen des Vorberichts ist bei uns der Eindruck eines Missverständnisses entstanden. Im Vorbericht steht, es würde sich bei der ESPRIT-Studie um eine Add-on-Studie handeln, und die Patienten – ich erläutere es so, wie ich es verstanden habe; es steht nicht alles so drin – hätten alle Aspirin bekommen und manchen wäre Dipyridamol zusätzlich gegeben worden. Es wäre also keine voll randomisierte Studie gewesen. Verkürzt ausgedrückt ist das unrichtig. Es war eine voll randomisierte Studie. Und es ist auch aus der Publikation selbst herauszulesen. Es steht mehrfach drin. Ich habe noch mal geguckt, ob man das aus der Studie herauslesen kann, um diesem Missverständnis zu begegnen. In Tabelle 1 steht bei den Baseline-Characteristics, dass nur 20 % der Patienten vorher Aspirin hatten, also nicht alle.

Und der zweite Punkt: Ein Hauptargument war, die 30-mg-Dosierungen in ESPRIT wären in Deutschland nicht zugelassen. Bis Januar 2009 war jahrzehntelang die 30-mg-Dosis in der Sekundärprophylaxe gegen Schlaganfall zugelassen, früher in Ostdeutschland, nach der Wende sofort in Westdeutschland. Das Präparat heißt Miniasal, ist also erst im vergangenen

Jahr vom Markt genommen worden, sodass während der Laufzeit der ESPRIT-Studie auch die 30-mg-Dosis eine Zulassung hatte.

Moderator Stefan Lange: Danke für den Hinweis.

Hans Wille: Eine Erwiderung: Das mit Add-on ist in unserem Zusammenhang gar nicht so entscheidend gewesen. Aber Tatsache ist ja, dass halt in dieser Studie nicht das Präparat Aggrenox randomisiert worden ist, sondern die Gabe von retardiertem Dipyridamol. Das haben wir einfach nur festgehalten. In einer klassischen Add-on-Studie würde man vielleicht ein bisschen was anderes verstehen können. Aber, ich denke, das, wie es in der ESPRIT-Studie gemacht worden ist, kann man als Add-on bezeichnen. Es ist einfach eine Basis-medikation mit Aspirin gefordert worden in bestimmten Dosierungsgrenzen. Was dann randomisiert obendrauf gesetzt ist, ist halt Placebo versus retardiertes Dipyridamol. Das ist für mich eine Art Add-on-Therapie. Das dazu.

Zu Miniasal: Wenn man in die Fachinformation hineinguckt – ich meine, dass ich es richtig im Kopf habe –, dann sieht man, dass nicht 30 mg empfohlen worden ist, sondern es sind 3 mal 30 mg empfohlen worden.

Joachim Leonard: Nein. Ich habe es mit. Es ist ausdrücklich gesagt worden: ein-, zwei- oder dreimal am Tag.

Hans Wille: O. k. Vielleicht wird das noch weiter erläutert. Da ist natürlich mit der Behörde rückgekoppelt worden, was da eigentlich genau zugelassen ist. Vielleicht wird das gleich noch ergänzt.

Ganz kurz zu der Dosierung: Man kann sicherlich nicht sagen: ASS in Breiten von 30 bis 1500 mg ist völlig egal. Sie brauchen sich nur die Schadensseite anzugucken. Die Blutungsseite ist ganz sicher so. Das ist auch durch mehrfache Meta-Analysen belegt worden, dass praktisch mit jedem Milligramm die Blutungskomplikationen zunehmen. Wenn überhaupt, kann man das vielleicht auf die Nutzenseite begrenzen.

Helmut Schumacher: Das meinte ich auch.

Moderator Stefan Lange: Wobei es irgendwann absurd wird, hier von Nutzen und Schaden zu sprechen. Je nachdem, von welcher Seite ich gucke, ist es ein Schaden oder ein Nutzen. Aber das nur am Rande.

Thomas Kaiser: Wir haben die Randomisierung nicht infrage gestellt. Wir haben sogar explizit geschrieben: wurde randomisiert durchgeführt. Wir haben also das Verfahren als solches beschrieben. Das ist kein Infragestellen der grundsätzlichen Randomisierung dieser Studie. Nichtsdestotrotz, wenn man sich die Studie anschaut, ist eben das große Problem die offene Durchführung dieser Studie. Bei einer offenen Durchführung dieser Studie mit der Möglichkeit, individuell die ASS-Dosis zu bestimmen, haben Sie gegebenenfalls ein Problem,

nämlich den Leuten, die ein höheres Risiko für eine Blutung haben, vielleicht doch eher eine niedrigere ASS-Dosis zukommen zu lassen.

Joachim Leonard: Das ist aber nicht erfolgt.

Thomas Kaiser: Das wissen Sie doch gar nicht.

Joachim Leonard: Doch. Es ist doch dokumentiert die Erstdosierung, die die Leute bekommen haben.

Thomas Kaiser: Daraus wissen Sie doch nicht, ob diejenigen, die nach Einschätzung des Arztes ein höheres Risiko haben, also bei der Einschätzung, wenn der Arzt kommt, eher die niedrigere Dosierung bekommen haben. Das können Sie doch aus der Dosierungsverteilung überhaupt nicht ablesen. Das ist doch nicht möglich.

Joachim Leonard: O. k.

Thomas Kaiser: Das ist der eine Punkt.

Mit der Zulassung: Selbst wenn Sie sagen, 2009. Selbst wenn es 2007, 2005, 2003 mal zugelassen war. Wir haben die aktuelle Situation: 30 mg sind nicht zugelassen.

Joachim Leonard: Sie sind nicht im Markt.

Thomas Kaiser: Es gibt keine solche Alternative, die hier verfügbar ist. Sie haben doch eben so stark auf den Versorgungskontext in Deutschland rekurriert. Da muss man das doch grundsätzlich beachten, also nicht auf der einen Seite sagen, Versorgungskontext ist uns wichtig, und auf der anderen Seite sagen, 2009 – längst Vergangenheit –, das ist jetzt nicht mehr so wichtig, dass es jetzt nicht ist. Es gibt übrigens eine geänderte Fachinformation eines anderen Präparats, wo auch 30 mg war. Das ist auf 50 mg gesetzt worden, weil möglicherweise die Zulassungsbehörden es erkannt haben, dass das ein Problem ist, dass das noch von irgendwann da drinstand. Es dauert ja auch, bis die Fachinformationen angepasst werden. Das wissen Sie ja selber, dass die Fachinformationen nicht grundsätzlich immer den Stand der aktuellen Erkenntnisse wiedergeben, sondern dass man manchmal Anpassungsrunden macht, gerade für so generische Präparate wie das Aspirin. Und da gibt es eben das Beispiel eines anderen Präparats, das von 30 mg auf 50 mg gesetzt wurde.

Noch ein anderer Punkt: Sie haben eben von der Meta-Regression und der Dosierungsabhängigkeit oder -nichtabhängigkeit bezüglich des Nutzenpunktes gesprochen. Die Zulassungsbehörden fordern ja – ich denke, zu Recht; und auch wir gucken uns das explizit an –, dass man nicht aus der Wirkung von Einzelsubstanzen zum Beispiel auf eine additive Wirkung schließen kann. Die Kombination kann ja ganz anders wirken. Gibt es denn solche Meta-Regressionen auch für die retardierte Form von Dipyridamol, also 50 mg, plus beliebige Dosierungen von Aspirin, dass sich auch da nichts tut?

Helmut Schumacher: Weiß ich nicht.

Thomas Kaiser: Ich vermute nicht, weil es natürlich diese Studien in der Masse nicht geben kann. Ich denke, dass Sie für diesen Interventionsarm nicht einmal einen Hinweis dafür haben, dass Sie da diese Aussage treffen können, ganz unabhängig davon, ob man sagt, aufgrund dieser Meta-Regression kann man das für den Kontrollarm machen, für 30 mg oder ab 50 mg bis 1000 mg oder wie auch immer. Für den Interventionsarm haben Sie überhaupt keine Daten.

Moderator Stefan Lange: Was ist eigentlich die Rationale für dieses Design gewesen, dass man da so frei schwebend irgendwo ...

Helmut Schumacher: In der ESPRIT-Studie?

Moderator Stefan Lange: In der ESPRIT-Studie. Und dann auch noch die Studie offen macht. Das ist mir ein völliges Rätsel.

Helmut Schumacher: Die Studie ist ja nicht von uns durchgeführt worden. Das war ein unabhängiges Forscherteam aus Holland, die sogar eher die Studie angelegt haben, um ESPS-2 zu widerlegen, und sie waren selbst über das Ergebnis überrascht.

Joachim Leonard: Ein anderer Punkt: Rein pragmatisch war es so, dass das Aggrenox ja nicht verfügbar war. Die Kombi war ja in vielen Ländern noch gar nicht verfügbar. Das Dipyridamol gibt es in nicht retardierter und retardierter Form auch noch in vielen Märkten. Die Studie ist ja überwiegend in Holland durchgeführt worden. Der Herr Algra hat sich viele Kumpane in Asien und Europa und Deutschland auch gesucht.

Moderator Stefan Lange: Asien? Also Japan.

Joachim Leonard: Nein, Japan nicht.

Helmut Schumacher: Noch ein Punkt dazu: Ich kann vielleicht nachvollziehen, dass man der Auffassung ist, dass es für die Bewertung der Wirksamkeit zumindest fragwürdig ist. Ich kann aber nicht nachvollziehen, dass man bei der Bewertung der Sicherheit von der Kombination die Informationen, die wir aus ESPRIT haben, nicht berücksichtigt.

Moderator Stefan Lange: Noch einmal: Wir machen nicht den Job der Zulassungsbehörden. Wir bewerten nicht die Frage der Sicherheit. Ich glaube, das ist ganz wichtig. Wir haben einen anderen Fokus.

Helmut Schumacher: Das ist eine Frage des Schadens.

Moderator Stefan Lange: Das ist schon noch was anderes.

Thomas Kaiser: Selbst wenn man sie berücksichtigen würde, hätten Sie folgende Situation: Sie hätten aus einer homogenen Datenlage bezogen auf ein höheres Blutungsrisiko von Aggrenox im Vergleich zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern ... Das gilt mit Blick auf den Effektschätzer selber sowohl bei der Einzelaussage Aspirin als auch Clopidogrel. Sie haben also sowohl für Aspirin alleine als auch für Clopidogrel alleine einen Effektschätzer von ungefähr 1,2 Odds Ratio. In der Zusammenfassung der drei Studien, die wir haben, wird es dann auch formal statistisch signifikant. Wenn Sie die ESPRIT-Studie in die Meta-Analyse dazunehmen – das gilt sowohl wenn Sie die in die Gesamtanalyse mit den drei anderen Studien als auch wenn Sie die nur in die Einzelanalyse mit den zwei anderen Studien nehmen –, dann ergibt sich ein stark heterogenes Bild. Das ist übrigens möglicherweise ein Copy-&-Paste-Fehler in Ihrer Stellungnahme. Da geben Sie an, das ist keine Heterogenität. Das ist aber heterogen. Copy-&-Paste-Fehler denken wir deswegen, weil das ein gleiches Ergebnis aus einer anderen Zeile ist. Das haben wir nachgerechnet.

Jedenfalls haben Sie dann die Situation, dass Sie ein heterogenes Ergebnis haben, keine gemeinsame Aussage treffen können. Dann werden Sie sich anschauen, welche Studien ergebnissicherer sind. Sie werden die offene Studie haben, was ja, auch von Leitlinien-erstellern, als ein großes Problem bei dem Umgang mit der ESPRIT-Studie diskutiert wird. Sie werden sagen, dann werden wir uns die ergebnissicheren Studien anschauen, sind wieder beim gleichen Studienpool und kommen genau wieder zu der Aussage. Das heißt, selbst wenn wir die ESPRIT-Studie berücksichtigen würden, es ergäbe sich keine andere Aussage.

Hans Wille: Kurze Ergänzung: Man kann das im Grunde für alle Endpunkte – wir haben es durchgespielt – sagen. Es ergeben sich tatsächlich keine anderen Aussagen.

Thomas Kaiser: Das werden wir im Bericht natürlich auch darstellen. Natürlich ergibt sich eine andere Aussage, wenn Sie sagen, JASAP interessiert uns nicht und PRoFESS interessiert uns nicht. Aber darüber haben wir ja breit gesprochen. Wenn Sie nur zwei positive Studien nehmen, ist klar, dass sich am Ende eine andere Aussage ergibt, als wenn man sich die gesamte Studienbandbreite anschaut.

Helmut Schumacher: Sie haben gerade mehrmals den Begriff „ergebnissicher“ verwendet und sagen jetzt, ESPRIT ist nicht ergebnissicher, aber JASAP ist ergebnissicher.

Thomas Kaiser: Alleine vom Verzerrungspotenzial, also der Durchführung der Studie selber. Wir haben keine Anhaltspunkte bei JASAP – die haben wir übrigens auch nicht bei ESPS-2; das haben wir ja auch so beschrieben, obwohl die Studie schon älter ist –, dass von der grundsätzlichen Durchführungsqualität irgendwelche Probleme bestehen. Über die Frage der Übertragbarkeit muss man sich auch unterhalten, aber das gilt dann für ESPS-2 mit dem Dosisvergleich 50 mg wie für JASAP mit anderen Dingen, die wir eben diskutiert haben, gleichermaßen. Aber von der grundsätzlichen Ergebnissicherheit sehen wir bei den drei verblindeten Studien keine größeren Probleme. Wir würden die bei der ESPRIT-Studie mit der offenen Durchführung und der Dosisfreigabe von Aspirin sicher sehen.

Joachim Leonard: Sie haben doch das einseitige Statement von Herrn Algra bekommen. Ich finde, da hat er in kurzen, knappen Sätzen sehr überzeugend vorgeführt, dass in mehreren Peer Reviewed Journals Meta-Analysen gemacht wurden, wo die ESPRIT-Studie immer mit berücksichtigt wurde, dass von vielen Experten und Leitlinienkommissionen und den Journals die Ergebnissicherheit von ESPRIT eigentlich nicht angezweifelt wird. Wenigstens sind sie im Laufe der Zeit verblasst. Wir hatten also 2006 diese Diskussion sehr vehement, als die Studie auf den Markt kam, nachverfolgen können. Aber sie sind nicht mehr existent.

Thomas Kaiser: Zwei Punkte dazu. In der aktuellen Leitlinie – in Stroke publiziert – wird das explizit adressiert als großes Problem von ESPRIT. Es ist also durchaus sehr existent.

Ein zweiter Punkt: Sie sagen, dass in mehreren Meta-Analysen, in Peer Reviewed Journals auch, die publiziert wurden, ESPRIT berücksichtigt wurde. Das wundert mich nicht. Es ist eine Frage der Fragestellung. Wenn Sie grundsätzlich sagen, wir wollen uns mal alles angucken und mich interessiert die deutsche Situation nicht, dann machen Sie das vielleicht. Wir haben mal eine Untersuchung gemacht, welche systematischen Übersichten überhaupt Zulassungsstatus berücksichtigen. Das ist ein Ausnahmefall. Das heißt, da werden teilweise Studien herangezogen, die mit der Zulassung als solche überhaupt nichts zu tun haben und die ein völlig falsches Bild von dem tatsächlich zugelassenen Arzneimittel geben können, in zu hohen Dosierungen, in zu niedrigen Dosierungen, in anderen Formulierungen. Man muss vielleicht auch sagen: Das kann man auch kaum erwarten. Wie soll denn eine internationale Meta-Analyse den Zulassungsstatus aller Länder berücksichtigen? Aber Aufgabe des Entscheidungsträgers in Deutschland ist es doch, sich zu überlegen, was die relevanten Daten für die Situation in Deutschland sind. Das haben Sie ja zu Recht an anderer Stelle mehrfach angesprochen. Da spielt der Zulassungsstatus natürlich eine ganz entscheidende Rolle.

Moderator Stefan Lange: Um es klarzumachen: Die Studie ist ja nicht deshalb nicht einbezogen worden, weder in die systematische Übersicht noch in irgendwelche Meta-Analysen innerhalb der systematischen Übersicht, weil sie eine geringere Ergebnissicherheit hat aufgrund des offenen Designs. Nein, sie ist nicht einbezogen worden, weil sie außerhalb der Zulassung durchgeführt worden ist bei einem ganz überwiegenden Anteil der Patienten. Herr Kaiser hat ja gerade erläutert, wenn man das jetzt mal außer Acht ließe – in Klammern: was wir aber nicht dürfen –, dann würde sich trotzdem auch in einer Meta-Analyse kein anderes Ergebnis abbilden – jedenfalls laut unserer Methoden, die übrigens ziemlich in Kongruenz mit anderen Agenturen sind –, weil dann eine Heterogenität entsteht. Wenn man eine nicht mehr vernachlässigbare Heterogenität hat, dann ist es nicht sinnvoll, einen gemeinsamen Schätzer zu bilden. Dann guckt man sich an, ob man Erklärungen für die Heterogenität findet. Dann ist es natürlich eine sehr plausible Erklärung – auch das vielfach nachgewiesen, international und plausibel –, dass Studien eventuell einen verzerrten Schätzer haben aufgrund ihres erhöhten Verzerrungspotenzials. Dann guckt man sich an: Ah ja, hier haben wir die eine Studie. Die ist im Gegensatz zu allen anderen offen durchgeführt worden. Was passiert denn dann, wenn wir die rausnehmen? – Ah, dann bekommen wir ein schönes

homogenes Ergebnis. Nichtsdestotrotz hat man zunächst einmal natürlich die gemeinsame Betrachtung.

Wir müssen also versuchen, dass wir in den Argumentationsebenen stimmig bleiben: Ausschluss aufgrund des nicht vorhandenen Zulassungsstatus. In der Meta-Analyse dann gegebenenfalls Sensitivitätsanalyse aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials, ohne die Studie.

Joachim Leonard: Und wie vereinbart sich der Ausschluss mit dem Zulassungsstatus damit, dass die ESPRIT-Studie in der Fachinfo drin ist und die Leute sich ihre medizinische Schlussfolgerung auf Basis dieser Fachinformation bilden können?

Thomas Kaiser: Es ist ja nicht unüblich, dass die Zulassungsbehörden – da gibt es viele Beispiele, auch beim Clopidogrel – grundsätzlich die Ergebnisse größerer Studien auch erwähnen. An der Fachinformation arbeiten sie selber ja auch mit. Die wird ja nicht zum unerheblichen Teil von ihnen erstellt. Natürlich muss die von den Zulassungsbehörden abgesegnet werden. Das heißt aber nicht, dass diese Studie als solche grundsätzlich von der Zulassungsbehörde zum Beispiel eine Belegstudie für niedrige Major Blutungen wäre. Interessanterweise spielt übrigens die ESPRIT-Studie in dem Papier der Pharmacovigilanzgruppe keine Rolle. Da wird nämlich auf Zulassungsstudien rekurriert, für die Zulassung relevante – das sind ESPS-2 und PRoFESS. Da steht nicht ESPRIT.

Joachim Leonard: Weil die keine erhöhten Risiken gezeigt hat.

Thomas Kaiser: Nein, das stimmt doch nicht. Grundsätzlich ist es doch eine gemeinsame Einschätzung aller Studien. Da steht für die zulassungsrelevanten Studien ESPS-2 und PRoFESS. Das schreiben die Zulassungsbehörden in dem Pharmacovigilanzpapier. Aber es ist auch unabhängig davon.

Moderator Stefan Lange: Das ist jetzt vielleicht wichtig, weil das, glaube ich, ein bisschen durcheinandergeht. Wir glauben ja, dass ESPRIT von den Zulassungsbehörden in der Fachinfo aufgeführt wird. Aber unter Umständen ist das allein deshalb denkbar, weil sie vielleicht in diesem Zusammenhang für die Nutzen-Risiko-Abwägung, Frage der Sicherheit, für die Zulassungsbehörden relevante Informationen liefern. Das kann sein. Für Fragen der Sicherheit liefern auch ganz andere Studien für die Zulassungsbehörden ganz relevante Informationen, die in der Nutzenbewertung überhaupt nichts zu suchen haben. Von daher ist das gar kein Widerspruch. Das ist ganz wichtig: Das ist nicht unser Job. Wir beschäftigen uns nicht mit Fragen, die für die Zulassung relevant sind. Das ist ganz wesentlich. Wir beschäftigen uns schon damit, aber wir machen keinen Konkurrenzjob zur Zulassung. Sicherheit ist nicht unser Job.

Thomas Kaiser: Risikoabwägung in dem Sinne. Wir betrachten schon Schadenparameter, natürlich, als notwendige Parameter, wie im SGB V vorgegeben, für eine Nutzenbewertung,

aber wir machen in dem Sinne keine Risikoabschätzung. Man sagt, man zieht Pharmacovigilanzdaten heran und sagt: Ist da irgendein Signal, was da sein könnte? Das ist halt die Aufgabe der Zulassungsbehörden. Wir gucken uns die konkreten Daten an, aus den verlässlichen Studien.

Helmut Schumacher: Wenn Sie so Aussagen machen wie: „Auf der Schadenseite ist ein größerer Schaden der Kombination hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gegenüber ASS belegt“, dann machen Sie doch derartige Aussagen.

Moderator Stefan Lange: Nein. Wir haben vorhin versucht, das zu erklären. Wir machen keine Aussage bezüglich Sicherheit, was bedeuten würde, man muss das Präparat vom Markt nehmen – das ist nicht unsere Aufgabe –, sondern wir haben hier beschrieben: Wir sehen ein erhöhtes Schadenspotenzial gegebenenfalls bekannter Nebenwirkungen, die auch der Zulassungsbehörde bekannt sind, gegenüber einem Komparator. Das ist eine ganz andere Aussage. Das hat nichts mit der Frage zu tun, ob man das Präparat vom Markt nehmen muss oder nicht, ob es im Markt bleiben kann oder nicht.

Helmut Schumacher: Es geht ja um die Frage: Welche Informationen berücksichtige ich, um zu einer derartigen Aussage zu kommen?

Moderator Stefan Lange: Das können Sie in unseren Methoden nachlesen: Ergebnisse in aller Regel von randomisierten kontrollierten Studien innerhalb der Zulassung. So steht es da drin. Während sich Zulassungsbehörden für Fragen der Sicherheit Pharmacovigilanzstudien, große Register, Fallserien, Spontanberichte usw. angucken, das gucken wir uns alles gar nicht an. Das ist ja auch gut so, dass wir das nicht doppelt machen.

Yvonne-Beatrice Schüler: Hier muss man vielleicht ein bisschen die Dialektik aufmachen zwischen Signaldetektion und ergebnissicherer Entscheidungsfindung. Das ist nämlich das, warum wir auf dieser Datenbasis etwas fußen lassen, weil wir ein ergebnissicheres Resultat brauchen für eine Entscheidungsfindung beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Und die Zulassungsbehörden machen eine Signaldetektion, ein Risikomanagement und greifen dafür natürlich auf eine breitere Datenbasis zurück, um das kleine Störgeräusch in dem Nebel zu finden. Das ist schon ein großer Unterschied.

Joachim Leonard: Ich weiß nicht, ob es mir zusteht, das so auszudrücken. Sie haben vorhin gesagt, wenn Sie die ESPRIT-Studie mit berücksichtigen würden, käme ja nichts anderes heraus. Ich glaube, es käme eine wesentlich höhere Akzeptanz Ihres Berichts heraus.

Moderator Stefan Lange: Das ist doch ein schönes Schlusswort. Herr Kaiser hat ja bereits angedeutet, dass wir natürlich im Rahmen der Diskussion auf diese Frage eingehen und versuchen werden, das, was wir hier mündlich behauptet haben, zu untermauern. Dann wäre es ja wunderbar, wenn es dazu beitragen könnte, dass der Bericht eine noch größere

Akzeptanz bekäme. Ich weiß gar nicht, wo er eine niedrige Akzeptanz hat, wahrscheinlich bei Ihnen, aber das weiß ich nicht genau. Das werden wir ja dann sehen.

Ich glaube, wir haben die wesentlichen Punkte ausgiebig erörtert. Ich fand es, jetzt auch für mich und uns, noch einmal hilfreich, in dieser Erörterung die Abgrenzung von Fragen der Zulassung und der Nutzenbewertung klarzumachen. Das ist ganz wesentlich, weil uns das ja immer wieder begegnet und da auch Missverständnisse existieren. Insofern ist es schön, dass wir das so niedergelegt haben.

Ich danke Ihnen sehr herzlich für die Anreise und Ihre Teilnahme.

Wir würden Sie gerne noch zu einer kleinen Stärkung einladen.

Die Erörterung ist geschlossen. Vielen Dank.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	A 2
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 16
A 2.1 del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr.....	A 16
A 2.2 Dengler, Reinhard, Prof. Dr.....	A 19

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Autoren:

Leonard, Joachim, Dr.

Pfannkuche, Matthias, Dr.

Schumacher, Helmut, Dr.

Stellungnahme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (im Folgenden „Boehringer Ingelheim“) zum Vorbericht der Bewertung A09-01 (Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA) des IQWiG vom 15.09.2010

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	2
Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen bzw. nicht eingeschlossenen Studien.....	3
a) Zusammenfassung von ASS und Clopidogrel als Vergleichsbehandlung.....	3
b) Nichtberücksichtigung der ESPRIT-Studie.....	5
c) Einbeziehen der JASAP-Studie.....	6
d) Leitlinienempfehlungen	7
e) Nutzen/Schaden-Bilanz Dipyridamol plus ASS	8
Fazit.....	9
Literaturverzeichnis.....	11
Statement von Ale Algra, Professor of Clinical Epidemiology and principal investigator of the ESPRIT trial, University Medical Center Utrecht:.....	13

Einleitung

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 15.09.2010 den Vorbericht zum Auftrag A09-01 „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“ veröffentlicht.

Boehringer Ingelheim hat sich ausführlich schriftlich und mündlich (im Rahmen der Anhörung am 28.01.2010) zum methodischen Vorgehen, dargelegt im vorläufigen Berichtsplan, geäußert und Änderungsbedarf angemerkt.

Zusätzlich zu der bereits abgegebenen Stellungnahme von Boehringer Ingelheim zum vorläufigen Berichtsplan, deren Inhalte nach wie vor Bestand haben, kommentiert Boehringer Ingelheim hiermit den Vorbericht.

Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen bzw. nicht eingeschlossenen Studien

a) Zusammenfassung von ASS und Clopidogrel als Vergleichsbehandlung

In Kapitel 5.3 des Vorberichtes, Seite 44, wird die Zusammenfassung von ASS und Clopidogrel damit begründet, dass im IQWiG-Bericht A04-01A „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ [21] für Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung kein Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS nachgewiesen wurde. Weiter heißt es in der Diskussion (Kapitel 6.1.2.2, Seite 108): *Dies erschien gerechtfertigt, da keine Hinweise darauf vorliegen, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheiden.* Wir halten die Zusammenfassung zweier unterschiedlicher Therapieansätze für wissenschaftlich fragwürdig und nicht akzeptabel. Die Tatsache, dass in bisherigen Untersuchungen kein Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS gezeigt werden konnte, ist nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis, dass beide Therapieansätze tatsächlich gleichwertig sind.

Weiter ist festzustellen, dass ASS, Clopidogrel und Aggrenox vergleichbare und nichtvergleichbare klinische und pharmakologische Eigenschaften haben: Die thrombozytenfunktionshemmenden Wirkungen sind allen gemeinsam. Darüber hinaus gibt es beträchtliche Unterschiede zwischen den drei Medikamenten, die in ihren Fachinformationen ausführlich beschrieben sind. Diese Unterschiede begründen hinreichend Zweifel daran, dass ASS und Clopidogrel so ähnlich sind, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Substanzen gemeinsam mit der von Dipyridamol + ASS verglichen werden dürfen.

Weiter wird in der Diskussion ausgeführt, dass auch andere Forschergruppen wie etwa die ATT Collaboration pharmakologisch unterschiedliche Substanzen gemeinsam auswerten. Begründet wird dies u.a. damit, dass es *im indirekten Vergleich und auch im Test auf Heterogenität keinen Anhalt dafür gibt, dass sich die Ergebnisse für die Thrombozytenaggregationshemmer wesentlich voneinander unterscheiden, und auch nicht dafür, dass die Ergebnisse speziell für ASS von denen für andere Thrombozytenaggregationshemmer unterschiedlich sind.*

Wir nehmen zur Kenntnis, dass hier die Ergebnisse indirekter Vergleiche als Rechtfertigung für die Zusammenfassung von Clopidogrel und ASS genutzt werden, obwohl das IQWiG bisher derartige Vergleiche in seinen Analysen immer abgelehnt hat.

Das IQWiG stellt fest, dass die Ergebnisse aus den Studien mit Clopidogrel und ASS als Komparatoren nur in dem Fall aggregiert, und daraus ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet werden, wenn die Analysen endpunktbezogen keine Anhalte für Heterogenität ergaben. Dabei wird Heterogenität rein technisch dadurch definiert, dass der p-Wert im entsprechenden Homogenitätstest kleiner als 0.2 ist. Hierzu ist zu wiederholen, dass ein fehlender

Hinweis auf Heterogenität nicht gleichbedeutend ist mit dem Nachweis der Homogenität. Zum anderen ist der Test auf Homogenität, der lediglich überprüft, ob die Effektschätzer aus den einzelnen Studien einer gemeinsamen Verteilung zugeordnet werden können, nicht spezifisch für Unterschiede in den Vergleichsbehandlungen. Einerseits können Unterschiede in den Effektschätzern z.B. durch andere Unterschiede zwischen den Studien (Design, Patienten, Region usw.) verursacht sein. Andererseits können Unterschiede in den Vergleichsbehandlungen durch andere Studiencharakteristika verschleiert sein. Jedenfalls ist es unzulässig, aus dem nicht vorliegenden Hinweis auf Heterogenität eine Berechtigung für die Zusammenfassung der Komparatoren Clopidogrel und ASS abzuleiten.

- Unabhängig von der Entscheidung, ob man Komparatoren zusammenfassen darf, muss das Primat der Einzelkomparatoren stehen. Zunächst und als Basis der Nutzenbewertung muss die zu prüfende Behandlung mit allen Einzelkomparatoren verglichen werden. Als weiterer, zusätzlicher Aspekt kann dann untersucht werden, ob und inwiefern Komparatoren medizinisch und statistisch sinnvoll zusammengefasst werden können. Methodisch korrekt müsste der Vergleich Dipyridamol + ASS vs. ASS und Dipyridamol + ASS vs. Clopidogrel getrennt dargestellt und als primäres Ergebnis der Nutzenbewertung behandelt werden, vielfach auch deswegen, weil eine Studie im Vergleich zu Clopidogrel das größte Gewicht liefert und damit die Nutzenbewertung auf diesen Vergleich reduziert wird.
- Eine so grundlegende methodische Entscheidung wie die Zusammenfassung von Komparatoren muss medizinisch und statistisch begründet werden. Keinesfalls kann man die Begründung einem begriffslosen „statistischen Algorithmus“ auf Endpunktebene (p -Wert für Interaktion $<|>$ cut-off, dann Zusammenfassen ja/nein) überlassen.

Besonders irreführend halten wir die Zusammenfassung von ASS und Clopidogrel bei der Analyse der Major Blutungen. Hier findet das IQWiG einen vermeintlichen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS im Vergleich zu den Komparatoren (OR=1.15, 95%-KI (1.00, 1.31), Gesamteffekt: $p=0.044$, Heterogenität: $p=0.821$). Auf Seite 109 wird anerkannt, dass *der gemeinsame Schätzer zwar überwiegend durch die Ergebnisse aus PRO-FESS geprägt wird; es böten sich jedoch keine Anhalte dafür, dass sich die Ergebnisse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit Clopidogrel als Komparator von denen in ESPS-2 und JASAP mit ASS als Komparator qualitativ oder quantitativ unterscheiden*. Die Analyse der beiden ASS-kontrollierten Studien ESPS-2 und JASAP (wir haben diese Analyse durchgeführt, obwohl wir der Auffassung sind, dass die JASAP Studie für eine Nutzenbewertung für Patienten in Deutschland nicht relevant ist; aus der ESPS-2 Studie ist ohnehin kein Nachweis für eine erhöhte Blutungsgefahr unter Dipyridamol + ASS abzuleiten) allein ergibt allerdings ein Ergebnis, das keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Major Blutungen zeigt (OR=1.19, 95%-KI (0.80, 1.76), Gesamteffekt: $p=0.397$, Heterogenität: $p=0.545$). Insofern können wir nicht nachvollziehen, dass die Ergebnisse dieser Analyse durch die Hinzunahme von Studien mit Clopidogrel als Komparator nicht beeinflusst würden.

b) Nichtberücksichtigung der ESPRIT-Studie

Die Argumentation des IQWiG, dass in der ESPRIT-Studie aufgrund des Studiendesigns eher die Add-on Gabe von Dipyridamol, nicht aber die Kombination Dipyridamol + ASS geprüft worden sei, kann von uns nicht nachvollzogen werden. Die Patienten in ESPRIT wurden randomisiert der Kombination Dipyridamol + ASS oder der Monotherapie mit ASS zugewiesen. Bei einer Add-on Gabe hätte Dipyridamol oder Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit ASS randomisiert werden müssen. Auch ist die Tatsache, dass die ASS-Dosierung bei 42% der Patienten im Kombinationsarm unter 50 mg pro Tag lag, unserer Ansicht nach irrelevant, u.a. deshalb, als das IQWiG an anderer Stelle (Seite 111, unten) anerkennt, dass nach derzeitigem Kenntnisstand keine Nachweise dafür vorliegen, dass Tagesdosen von ASS unter 75 mg den Tagesdosen über 75 mg unterlegen seien. Insofern ist nicht nachzuvollziehen, warum die ESPRIT Studie u.a. aufgrund von unterschiedlichen mittleren ASS Tagesdosen in Kombinations- und Monotherapie-Arm ausgeschlossen wird, zumal Dipyridamol bei 83 % der Patienten in retardierter Form gegeben wurde.

Wird der Abschlußbericht der IQWiG-Nutzenbewertung A04-01A „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention vaskulärer Erkrankungen“ näher betrachtet, zeigt sich zudem, dass sich die Bewertung im Wesentlichen auf die CAPRIE-Studie bezieht, einer Vergleichsstudie von Clopidogrel mit 325 mg ASS. Grundlage für die Einbeziehung dieser Studie war der direkte Therapievergleich von Clopidogrel und ASS, wobei hinsichtlich der Dosierungen von Clopidogrel und ASS keine weiteren Einschränkungen gemacht wurden, sondern jegliche Dosierung zugelassen wurde.

Auf der anderen Seite wird im vorliegenden Fall die ESPRIT-Studie ausgeschlossen, weil ein Teil der Patienten mit einer in Deutschland nicht zugelassenen ASS-Dosierung behandelt wurde. Dies führt zum einen zu einer Ungleichbehandlung der beiden Therapieregime und zum anderen wird die Datenbasis für die Nutzenbewertung von Dipyridamol + ASS stark eingeschränkt.

Der überwiegende Teil der Patienten wurde in zehn westeuropäischen Ländern (einschließlich Deutschland) rekrutiert. Aufgrund dieser Tatsache und hinsichtlich ihres pragmatischen Studienansatzes ist die ESPRIT Studie für den Versorgungsalltag in Deutschland von großer Relevanz.

Insbesondere für die sog. Schadensbewertung sollten alle verfügbaren Informationsquellen genutzt werden. Daher ist es für BI nicht nachvollziehbar, dass insbesondere bei der Analyse von Blutungen Informationen nicht genutzt werden mit der Begründung, das Studiendesign überprüfe die Add-on Gabe von Dipyridamol und nicht die Kombination.

Weitere Aspekte, die für die Berücksichtigung der ESPRIT-Studie sprechen, können dem beigefügten Statement (Seite 13 dieser Stellungnahme) von Ale Algra, Professor of Clinical Epidemiology and principal investigator of the ESPRIT trial, University Medical Center Utrecht, entnommen werden.

c) Einbeziehen der JASAP-Studie

Die JASAP Studie erfüllt zwar formal die im Berichtsplan aufgestellten Einschlusskriterien, wir sind aber der Auffassung, dass diese Studie, die ausschließlich in Japan durchgeführt wurde, für die Patienten in Deutschland keine Relevanz hat. In der Diskussion der Ergebnisse auf Seite 111 führt auch das IQWiG aus, dass hinsichtlich der inhomogenen Ergebnisse in ESPS-2 und JASAP „*darin zu denken sei, dass die unterschiedliche Ethnizität der Patienten in diesem Zusammenhang von Bedeutung ist*“.

Daher darf JASAP auch nicht herangezogen werden, um sich ein Urteil über den Zusatznutzen einer Kombination Dipyridamol + ASS gegenüber ASS bei Patienten in Deutschland oder Europa zu bilden. Dies entspricht der Einschätzung der EMA sowie der nationalen Zulassungsbehörden der jeweiligen EU Staaten (inkl. Deutschland), die JASAP als nicht zulassungsrelevant für Europa gewertet haben.

Die EMA kommt im Rahmen der CHMP Pharmacovigilance Party (PhyVMP)¹ vom 18./20. April 2010 zu folgender Schlußfolgerung hinsichtlich der JASAP-Studie:

“Dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid – No evidence for increased risk of ischaemic stroke versus acetylsalicylic acid alone in the European population Results from the JASAP trial conducted in Japan do not change the positive benefit-risk balance of dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid for the European population

The PhVWP reviewed the results of the JASAP clinical trial conducted in Japan and of previous studies conducted in Europe in relation to the incidence of recurrent ischaemic stroke. The increased incidence of recurrent ischaemic stroke seen in the subpopulations of diabetic and hypercholesterolaemic patients of the Japanese trial population taking dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid (ASA) in comparison to ASA alone were not identified in the same subpopulations of patients taking part in the European studies. The PhVWP therefore concluded that the results from the JASAP trial do not change the positive benefit-risk balance of dipyridamole in combination with ASA for the non-Japanese population and hence the results were not considered entirely applicable to the population in Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) April 2010 Page 2/7”

d) Leitlinienempfehlungen

Im Sinne der Evidenz-basierten Medizin nach Sacket² sind bei der Bewertung von therapeutischen Interventionen zwei Ebenen zu betrachten: Zum einen die Ebene der externen Evidenz, d.h. von klinischen Studien, aber auch die Ebene der internen Evidenz, d.h. der praktischen Erfahrung der behandelnden Ärzte. Das IQWiG berücksichtigt für die Beurteilung des Zusatznutzens von Dipyridamol + ASS jedoch nicht die klinisch-wissenschaftliche Bewertung von Experten, sondern verlässt sich allein auf das Ergebnis von Metaanalysen. Die in vielen Ländern gültigen Leitlinien³ gehen nicht in die Urteilsbildung des IQWiG mit ein.

Viele europäische Leitlinien aus bedeutenden Ländern der Welt empfehlen die Behandlung mit Dipyridamol + ASS und bestätigen darüber hinaus in etlichen Fällen den Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS. Den Experten, die an der Erstellung dieser Leitlinien beteiligt waren, kannten die Ergebnisse von ESPRIT und von JASAP. Sie bewerteten allerdings nur die ESPRIT-, nicht aber die JASAP-Ergebnisse und kamen zu dem Schluss, dass Dipyridamol + ASS Therapie der ersten Wahl in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls ist und einen Zusatznutzen im Vergleich zu ASS hat. Es ist daher überraschend, dass das IQWiG zur Bewertung von Dipyridamol + ASS die einhelligen Bewertungen von Schlaganfall-Experten nicht berücksichtigt.

e) Nutzen/Schaden-Bilanz Dipyridamol plus ASS

S. 114: ...ist die Nutzen-Schaden-Bilanz der Kombination Dipyridamol + ASS in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall oder TIA gegenüber den verfügbaren Alternativen als negativ zu bewerten.

Für die Beurteilung von Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind Publikationen zu den im Vorbericht gewählten Studien alleine nicht ausreichend, da eine wichtige Datenquelle, die regelmäßigen Periodic Safety Update Reports (PSUR) über die Risiken einer Behandlung mit Dipyridamol + ASS dem IQWiG nicht vorliegen, diese aber in regelmäßigen Abständen an das BfArM weitergeleitet werden.

Zudem obliegt die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln in Deutschland dem BfArM als zuständiger Bundesoberbehörde. Eine zuverlässige Quelle für einen Nutzen-Risiko-Vergleich verschiedener Arzneimittel im deutschen Markt sind die gesetzlich vorgeschriebenen amtlichen Fachinformationen, die den jeweils aktuellen Zulassungsstatus und den jeweils aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand widerspiegeln.

Die Schlussfolgerungen zu Ungunsten von Dipyridamol + ASS resultieren weitestgehend aus dem Vergleich mit Clopidogrel, werden aber auf den Vergleich mit ASS verallgemeinert, obwohl im direkten Vergleich kein erhöhtes Blutungsrisiko versus ASS nachweisbar ist.

Fazit

Die Firma Boehringer Ingelheim schätzt am Vorbericht, dass das IQWiG einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle und transitorisch-ischämischer Attacken in der Langzeittherapie (Behandlungsdauer mindestens 12 Monate) sieht.

Zusammenfassend ist die Analyse und Bewertung des IQWiG zur Nutzen-Risiko-Bilanz von Aggrenox aus folgenden Gründen jedoch nicht nachvollziehbar:

- Die Urteilsbildung über den Zusatznutzen und Schaden von Dipyridamol + ASS im Vergleich zur Referenztherapie mit ASS wird durch den gemeinsamen Vergleich mit ASS und Clopidogrel verzerrt (kein Zusatznutzen, mehr Blutungen).
- Die für Deutschland zulassungsrelevante Studie ESPRIT wurde, entgegen der Einschätzung der Zulassungsbehörden, nicht berücksichtigt.
- Die für Deutschland nicht zulassungsrelevante japanische Studie JASAP wurde dagegen berücksichtigt.
- Erfahrungen von Praktikern und Experten wurden vollständig außer Acht gelassen.

Die Schlussfolgerungen des IQWiG zum Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS im Vergleich zu einer Monotherapie mit ASS würden zu Gunsten von Aggrenox ausfallen, wenn diese Aspekte berücksichtigt würden.

Dies wird durch die nachfolgenden Analysen, die Boehringer Ingelheim durchgeführt hat, bestätigt. Für nicht-tödliche Schlaganfälle sowie für Schlaganfälle insgesamt ist ein signifikanter Vorteil der Kombination von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS erkennbar. Hinsichtlich Major Blutungen ist kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko zu erkennen.

IQWiG A09-01 Vorbericht:
Stellungnahme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
13. Oktober 2010

Alle Analysen wurden auf Basis der Ereignisraten für das Risk Ratio (RR) anhand des Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Studie	DP+ASS n/N	ASS n/N	Gewichtung	RR	95%-KI
Gesamtmortalität					
ESPS2	185/1650	182/1649	65.8	1.02	(0.84 - 1.23)
ESPRIT	93/1363	107/1376	34.2	0.88	(0.67 - 1.15)
Gesamt			100.0	0.97	(0.83 - 1.13)
				Heterogenität: p=0.384	
				Gesamteffekt: p=0.666	
Vaskulär bedingte Mortalität					
ESPS2	117/1650	118/1649	63.0	0.99	(0.77 - 1.27)
ESPRIT	44/1363	60/1376	37.0	0.74	(0.51 - 1.08)
Gesamt			100.0	0.89	(0.66 - 1.17)
				Heterogenität: p=0.317	
				Gesamteffekt: p=0.406	
Tödlicher Schlaganfall					
ESPS2	38/1650	39/1649	73.1	0.97	(0.63 - 1.51)
ESPRIT	13/1363	16/1376	26.9	0.82	(0.40 - 1.70)
Gesamt			100.0	0.93	(0.64 - 1.36)
				Heterogenität: p=0.693	
				Gesamteffekt: p=0.706	
Nicht-tödlicher Schlaganfall					
ESPS2	137/1650	186/1649	61.2	0.74	(0.60 - 0.91)
ESPRIT	91/1363	117/1376	38.9	0.79	(0.60 - 1.02)
Gesamt			100.0	0.75	(0.64 - 0.89)
				Heterogenität: p=0.707	
				Gesamteffekt: p=0.001	
Schlaganfall					
ESPS2	175/1650	225/1649	63.7	0.78	(0.65 - 0.94)
ESPRIT	104/1363	133/1376	36.3	0.79	(0.62 - 1.01)
Gesamt			100.0	0.78	(0.67 - 0.91)
				Heterogenität: p=0.922	
				Gesamteffekt: p=0.001	
Major Blutungen					
ESPS2	27/1650	20/1649	46.0	1.35	(0.76 - 2.40)
ESPRIT	35/1363	53/1376	54.0	0.67	(0.44 - 1.01)
Gesamt			100.0	0.92	(0.46 - 1.83)
				Heterogenität: p=0.317	
				Gesamteffekt: p=0.817	

Literaturverzeichnis

Literatur

¹ CHMP Pharmacovigilance Party (PhyVMP)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500089948.pdf

(letzter Zugriff: 13.10.2010)

² Sacket, David et al.: Evidence based medicine: what it is an what it isn't

British Medicine Journal 1996;312:71-72 (13 January)

³ **Leitlinien**

Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) (2008)

http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/II08kap_024.pdf

Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA 2008 der Europäischen Schlaganfall Organisation (ESO)

http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_German.pdf

(letzter Zugriff: 06.10.2010)

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>

(letzter Zugriff: 06.10.2010)

The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000.

Available at: www.sosse/sosmenyeh.htm 2000:Article number: 2002-2102-2001.

http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/10891/2002-102-1_20021021.pdf

Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke

Carlos III Institute of Health/ Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research/ MINISTRY OF HEALTHCARE AND CONSUMER AFFAIRS, Spain

http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_442_Stroke_compl_en.pdf

(letzter Zugriff: 06.10.2010)

National Institute for Health and Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance 90

Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events

<http://www.medicalnewstoday.com/articles/25076.php>

(letzter Zugriff: 06.10.2010)

IQWiG A09-01 Vorbericht:
Stellungnahme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
13. Oktober 2010

National clinical guidelines for stroke, Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party,
UK (June 2004)

http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/stroke_guidelines_2ed.pdf

(letzter Zugriff: 06.10.2010)

Statement von Ale Algra, Professor of Clinical Epidemiology and principal investigator of the ESPRIT trial, University Medical Center Utrecht:

Utrecht, 12 October 2010

In response to the preliminary IQWiG report "A09-01 "Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA" I am willing to state the following:

Several meta-analyses have appeared in the international peer-reviewed literature that took the ESPRIT data into account. The first such paper was the ESPRIT paper itself in which we updated the then existing body of knowledge with the ESPRIT data (figure 4 of the Lancet 2006 publication).¹ I would reason that the reviewers and editors of Lancet are beyond any conflict of interest and they thought it was appropriate to combine the data as presented. In a paper in JNNP 2008 (Halkes et al) we did an individual patient data meta analysis on the same topic.² Again no reviewer or editor questioned combining these data. Finally an updated Cochrane review was published in 2007 (De Schryver et al) that also included the ESPRIT trial.³ Again I would argue that the Cochrane collaboration is a source beyond any suspicion.

An additional argument that underlines the validity of the combination data is the virtual identical result of the largest trials in the field: ESPS-2 and ESPRIT.

Finally, both the American Heart Association and the European Stroke Organisation have updated their guidelines on secondary stroke prevention after the publication of the ESPRIT trial and now recommend either aspirin plus dipyridamole or clopidogrel monotherapy as first choice.

With kind regards,



Ale Algra, MD
Professor of Clinical Epidemiology and principal investigator of the ESPRIT trial.
University Medical Center Utrecht
Utrecht, The Netherlands

References

1. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1665-1673.
2. Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW et al. Dipyridamole plus aspirin in secondary prevention after transient ischemic attack or stroke of arterial origin: a meta-analysis by risk based on individual patient data from randomised trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1218-1223.
3. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD001820.

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr.

12. Okt. 2010

STELLUNGNAHME

Danke für die Möglichkeit zu Ihrem Vorbericht Stellung zu nehmen. Ich habe die Vorbericht durchgelesen und mir ist aufgefallen daß einige Information nicht angeführt werden ist.

Zum Beispiel, im letzten Jahre ist klar geworden daß besonders im zerebralen vaskulären Gefäß Bereich die Blockierung von Thrombozyten keine langfristige zufriedenstellende Therapie darstellt. Sehr deutlich wird dieses besonders bei der Therapie mit Lipid senkende Medikamenten bei der lang Zeit verlaufe für den Patienten auf Grund der Anti-inflammatorischen Eigenschaften deutlich werden. In ähnlicher Form muß die Kombination ER Dipyridamol (DIPYR) + niedrig dosiert ASS gesehen werden. Für die Verhinderung von Schlaganfällen ist seit den Untersuchungen in Holland klar daß auch niedrige ASS den gleichen Schutzeffekt die höhere Dosen haben. Daher eine Tages Dosis von 50mg ASS für eine weitgehende Blockierung der Thrombozyten ausreißend ist. Die DIPYR Komponent hingegen anti-entzündliche Eigenschaften.

1. Erstens, es fällt auf, daß Sie bei der jüngst veröffentlichte EARLY Studie als Wirkung nicht den Bezugspunkt bei 90 Tagen gewählt haben, obwohl auf Grund der anti-entzündlichen Eigenschaften und durch den frühen Einsatz der Therapie der Beschreiber anti-entzündliche Wirkung daß Krankheitsgeschehen eindeutig und nach haltig beeinflusst hat. Damit ist der auch bei 90 Tagen deutlich unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen, obwohl die Therapien nur für 7 Tagen unterschiedliche waren.

Die Borro

2. In Ihre Analyse fällt die ESPRIT Studie. Diese Studie war von den Initiatoren als Wiederholung der ESPR-11 Studie angelegt worden war auch von allen Fachleuten übereinstimmend gesehen wird. Auch wenn ESPRIT den behandelnden Ärzten den Tagesdosis von ASS freigestellt worden war, so ist auffällig daß die meisten Ärzte eine Tagesdosis < 50mg ASS gewählt haben. Damit entspricht diese Dosis in ESPRIT auch der in der ESPRIT-11 Studie verwendeten ASS Dosis. Es ist daher nicht verständlich warum Sie die ESPRIT Studie bei ihrer vorläufigen Nutzenbewertung nicht eingeschlossen haben. Dieses ist aus Sicht des Patienten und für die Fortschritte der Behandlung von Schlaganfällen unbedingt notwendig.

3. —

4. —

A 2.2 Dengler, Reinhard, Prof. Dr.

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht zu „Dipyridamol + ASS“ (Aggrenox®) zur Sekundärprevention nach Schlaganfall und TIA (Stand 06.09.2010)

Das IQWiG liefert einen umfassenden Vorbericht in obiger Angelegenheit ab, der zusammenfassend einerseits einen Hinweis auf den Nutzen von Aggrenox, aber nicht auf einen Zusatznutzen vs. anderen Thrombozytenfunktionshemmern bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle und transitorisch ischämischer Attacken und andererseits einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Blutungen sieht.

Der Vorbericht beruht auf insgesamt sechs klinischen Studien und schliesst andere verfügbare, thematisch einschlägige Studien aus verschiedenen formalen Kriterien aus, obwohl sie in der Beurteilung der Wirksamkeit von Aggrenox® zur Sekundärprevention sehr wohl von grosser Relevanz sind. Die Gründe für den Ausschluss solcher höchst relevanter Studien werden ab etwa Seite 116 des Vorberichtes genannt und können zumindest für eine Studie nicht überzeugen. Der Vorbericht hat hier eine wesentliche Schwäche, die kritisiert werden muss. Im Wesentlichen geht es um die Studie „ESPRIT“, die für Aggrenox zulassungsrelevant war. Aus letzterem Grunde ist dies an sich schon ein bemerkenswerter Vorgang.

Die ESPRIT-Studie wurde vom IQWiG für den Vorbericht deswegen nicht berücksichtigt, weil die Einschlusskriterien E2 und E3 nicht erfüllt gewesen seien. Dies trifft bei genauerem Hinsehen nicht zu, da die Prüfintervention aus der Kombination von Dipyridamol + ASS (in E2 gefordert) und die Vergleichsintervention aus einer Behandlung mit ASS, also einer sekundär präventiven Behandlung (in E3 gefordert) bestand.

Die Einbeziehung von ESPRIT in den Vorbericht ist wichtig, da in der Vergangenheit an der anderen zulassungsrelevanten Studie „ESPS-2“ kritisiert wurde, dass in der Vergleichsgruppe die niedrige ASS Dosierung von 50 mg

eingesetzt und dass deshalb der Effekt von Aggrenox zu optimistisch eingeschätzt wurde. In ESPRIT wurde den behandelnden Ärzten die ASS Dosierung innerhalb der Grenzen von 30 – 325 mg überlassen, lag im Mittel jedoch bei 75 mg und entsprechend bei einer großen Zahl von Patienten darüber. Insofern kann hier der günstige Effekt der Kombination von Dipyridamol + ASS nicht auf eine zu niedrige Dosierung der Vergleichsmedikation ASS zurückgeführt werden. Ferner ist festzuhalten, wie es auch vom **IQWiG** anerkannt wird, dass ASS-Dosen von 50 mg keinen Nachteil gegenüber höheren ASS-Dosen in der Sekundärprevention nach Schlaganfall darstellen und dass somit die variablen Dosen von ASS in „ESPRIT“ für eine wissenschaftliche Beurteilung der Wirksamkeit der Kombination von Aggrenox nicht relevant sind. Ferner ist es wichtig zu betonen, dass in der ESPRIT-Studie die Blutungskomplikationen extra- wie auch intrakraniell im Vergleich von Aggrenox und ASS alleine nicht unterschiedlich waren.

Aus den oben aufgelisteten Gründen bin ich der Meinung, dass die Nicht-Berücksichtigung der ESPRIT-Studie auch nach **IQWiG**-Kriterien nicht berechtigt ist und dass damit eine Ausgewogenheit der Gesamtbeurteilung in Frage gestellt werden muss.

Positiv hervorzuheben ist, dass sich das **IQWiG** entschlossen hat, in den Vorbericht auch einschlägige Kurzzeitstudien aufzunehmen. An dieser Stelle soll insbesondere auf die Bewertung der Studie „EARLY“ eingegangen werden, an der der Verfasser dieser Stellungnahme beteiligt war.

Das Besondere am Studiendesign von „EARLY“ war, dass dort Patienten innerhalb von 24 Stunden nach akutem Schlaganfall oder TIA entweder mit ASS 100 mg alleine oder mit Aggrenox randomisiert behandelt wurden, wobei dann nach 7 Tagen beide Patienten-Gruppen mit Aggrenox weiterbehandelt wurden. Dieses Studiendesign wurde gewählt, um die Sicherheit des frühen Einsatzes der Kombination von Aggrenox im Vergleich mit ASS nach akutem

Schlaganfall oder TIA zu demonstrieren, wenngleich hierfür seitens der Zulassung ohnehin kein Hindernis vorlag. Das IQWiG wertet nun lediglich die ersten 7 Behandlungstage, da hier ein direkter Vergleich zwischen Aggrenox und ASS alleine möglich ist. Dieser Vergleich ist für Aggrenox notwendigerweise ungünstig, da hier die bekannten Nebenwirkungen des Medikamentes, insbesondere die Kopfschmerzen, bereits zum Tragen kommen, andererseits ein positiver Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des „Outcomes“ bzw. eine signifikante Verringerung der Schlaganfallrezidive noch nicht erwartet werden kann. Das Behandlungsergebnis nach 90 Tagen wird dagegen nicht mehr berücksichtigt, da nach 7 Tagen beide Patientengruppen in gleicher Weise mit Aggrenox behandelt wurden und dementsprechend ein Vergleich zwischen Aggrenox und ASS alleine für den Gesamtzeitraum nicht möglich ist. Somit bleibt unberücksichtigt, dass in EARLY zumindest für einen Behandlungszeitraum von 90 Tagen die Rate an „Major Bleedings“ niedrig ist mit einer Blutung bei N= 283 innerhalb der ersten 7 Tage für Aggrenox versus keinem Fall bei N=260 in der ASS- Gruppe und mit jeweils 1 Fall nach 90 Tagen für Aggrenox und für ASS alleine. Daraus lässt sich kein Schaden für die Patienten aus der Behandlung mit Aggrenox, zumindest nicht über einen Behandlungszeitraum von 90 Tagen, ableiten. Es erscheint wichtig, diese Befunde im Vorbericht zu vermerken und nicht aus rein formalen Gründen aus der Bewertung auszuschließen.

Der IQWiG-Vorbericht kommt letztlich in der Gesamtbewertung, wie bereits eingangs festgestellt, zu der Schlussfolgerung, dass es einen Hinweis auf einen Nutzen von Aggrenox, aber nicht auf einen Zusatznutzen vs. anderen Thrombozytenfunktionshemmern bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle und transitorisch-ischämischer Attacken in der Langzeittherapie gibt. Gleichzeitig stellt der Vorbericht sehr deutlich Hinweise auf einen Schaden durch die Behandlung in Folge von schwerwiegenden und nichtschwerwiegenden Blutungen heraus. Ein solcher Schaden war in den beiden Studien ESPS-2 und ESPRIT jedoch nicht zu erkennen und wird vom

IQWiG insbesondere durch die Einbeziehung der Ergebnisse der Studie PRoFESS angenommen. Dort wurde allerdings kein Vergleich von Aggrenox mit ASS alleine vorgenommen, sondern mit dem Thrombozytenfunktionshemmer Clopidogrel. Dabei unterstellt das IQWiG, dass ASS und Clopidogrel als hinreichend ähnlich anzusehen sind, so dass es keinen Unterschied macht, ob das Kombinationspräparat Aggrenox mit ASS alleine oder mit Clopidogrel verglichen wird. Der Verfasser dieser Stellungnahme hat erhebliche Zweifel, dass ein solches Vorgehen wissenschaftlich berechtigt ist.

Abschließend bin ich der Meinung, dass der Ausschluss der Studie ESPRIT aus der Bewertung für den Vorbericht nicht gerechtfertigt ist und dass dadurch eine Unausgewogenheit in der Gesamtbeurteilung entsteht. Ferner wäre eine Berücksichtigung der Daten aus EARLY zum Zeitpunkt 90 Tage nach Schlaganfall sinnvoll, zumindest betreffend der Blutungskomplikationen. Der Vorbericht wird zudem durch die Einbeziehung der Studie PRoFESS überproportional beeinflusst, die unter der wissenschaftlich zweifelhaften Annahme der Gleichheit von ASS und Clopidogrel als Vergleichsintervention zu Aggrenox erfolgte.

Für Rückfragen steht der Verfasser gerne zur Verfügung.



Prof. Dr. med. Reinhard Dengler