

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und – ausschlüsse Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure

Vom 16. Mai 2013

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekosten | 11 |
| 4. Verfahrensablauf | 11 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 139a Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA übermittelt (Version 1.0 vom 14.02.2011 / Auftrag A09-01).

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung und der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsaußchluss von Dipyridamol plus ASS gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung vorgetragene Argumente gewürdigt. Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens haben sich keine Änderungen ergeben.

Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird daher um folgende Nummer 53 ergänzt:

| Arzneimittel und sonstige Produkte | Rechtliche Grundlagen und Hinweise |
|--|--|
| „53. Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicyl- | Verordnungsaußchluss verschreibungspflichtiger |

| | |
|-------|--|
| säure | Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]“ |
|-------|--|

Dazu im Einzelnen:

- Die Bewertung des IQWiG im Abschlussbericht A09-01 ergab für Dipyridamol plus ASS keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol plus ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dem fehlenden Zusatznutzen steht ein Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung gegenüber. Dieser größere Schaden ergibt sich insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie. In der Langzeittherapie gibt es darüber hinaus einen Beleg für häufigere Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter der Kombinationsbehandlung sowie für einen größeren Schaden bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gegenüber ASS.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig einzustufen ist.

- Der G-BA verkennt dabei auch nicht seinen Bewertungsrahmen. Nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 i. V. m. Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V kann der GBA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen ist oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Dabei erweist sich das zu bewertende Arzneimittel als unzweckmäßig, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapierelevant höheren Nutzen haben und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind (4. Kapitel § 12 der Verfahrensordnung des G-BA). Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist dabei das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, wobei auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen für die Feststellung des therapeutischen Nutzens zu berücksichtigen sind.

Unter Beachtung des hohen Ranges des Wirtschaftlichkeitsgebotes ist die Zweckmäßigkeit nach den Vorgaben des §§ 16 Abs. 1 Nr. 3, Abs. 2 Nr. 5 der Arzneimittel-Richtlinie dann nicht gegeben, wenn anstelle von fixen Wirkstoffkombinationen das angestrebte Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Diese Vorgaben entsprechen generell den gesetzlichen Tatbeständen auf deren Grundlage der G-BA Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse beschließen kann (BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 40). Ausgehend hiervon kam der G-BA im Rahmen seiner Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials auf Basis der IQWiG-Empfehlung zu der Schlussfolgerung, dass bei einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte das angestrebte Behandlungsziel aufgrund des Beleges für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung mit Monopräparaten im Regelfall medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Das Vorhandensein von Therapiealternativen mit einem im Vergleich geringeren Schadenspotential lässt die Verordnung von Aggrenox® ausnahmsweise nur im medizinisch begründeten Einzelfall mit Begründung durch den Vertragsarzt oder die Vertragsärztin zu (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V). Unter diesem

Blickwinkel erweist sich die Wirkstoffkombination Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer als unzweckmäßig.

- Es stellt keinen Widerspruch zur aktuellen Zulassungssituation von Aggrenox® dar, wenn der GBA bei einer vergleichweisen Betrachtung zur Monotherapie mit ASS/Clopidogrel zu der Schlussfolgerung gelangt, dass sich die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol+ASS aufgrund ihres erhöhten Schadenspotentials gegenüber einer Monotherapie mit ASS als unzweckmäßig erweist.
Der G-BA hat andere Entscheidungsgrenzen bei der Beurteilung der Unzweckmäßigkeit hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV als die Zulassungsbehörde bei der Nutzen-Risiko-Abwägung. Die Entscheidung über zulassungsrelevante Fragestellungen, die im Wesentlichen auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln zielen, ist nicht in Gänze deckungsgleich mit einer an der finanziellen Stabilität des Systems der gesetzlichen Krankenversicherung ausgerichteten Gewährleistung einer therapeutischen und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln. Die Schlussfolgerung des G-BA, dass sich Dipyridamol+ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS als unzweckmäßig erweist, bewegt sich im Entscheidungsrahmen, den § 92 Abs. 1 Teilsatz 4 SGB V vorgibt und verstößt nicht gegen die Bindungswirkung der Zulassung.
Im Ausgangspunkt zutreffend ist der G-BA im Rahmen der Umsetzung des Regelungsauftrages nach § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V, die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten zu beschließen, an die Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des in die Bewertung einbezogenen Arzneimittels gebunden. Die Bindungswirkung ist jedoch begrenzt durch die Reichweite und Berechtigung der Zulassungsbehörden, die nach dem Arzneimittelzulassungsrecht maßgebliche Fragestellung bezogen auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln abschließend zu prüfen und zu bewerten. Die Entscheidung der Zulassungsbehörde hat also negativ vorgreiflichen Charakter und bindet den G-BA im Hinblick auf die abstrakten Feststellungen über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des betroffenen Arzneimittels. Davon abzugrenzen ist die dem G-BA originär zugewiesene Aufgabe, das Wirtschaftlichkeitsgebot in Bezug auf die Erbringung und Verordnung von unwirtschaftlichen und/oder unzweckmäßigen Leistungen im System der gesetzlichen Krankenversicherung zu konkretisieren (BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 28). Unter diesem Blickwinkel bleibt Raum für eine eigene Prüfung, ohne insoweit an vorgängige Bewertungen der Zulassungsbehörden nach den Leitkriterien des europäischen wie nationalen Arzneimittelrechts gebunden zu sein. Zwar sind die Zulassungsbehörden befugt, das Nutzen-Risikoverhältnis von Arzneimitteln vergleichend zu bewerten; das Recht der gesetzlichen Krankenversicherung bestimmt jedoch ein vom Arzneimittelzulassungsrecht abweichendes Bewertungsprogramm für den G-BA. Ausgehend von der Zwecksetzung des Arzneimittelrechts, die Anforderungen an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel mit Blick auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr zu gewährleisten, nimmt die Zulassungsbehörde zwar eine relative Betrachtung vor; diese ist jedoch primär daran ausgerichtet, ob beim bestimmungsgemäßen Gebrauch schädliche Wirkungen bestehen, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Danach ist ein Arzneimittel erst dann als bedenklich einzustufen, wenn das absolute Nutzen-Risiko-Profil des betroffenen Arzneimittels relativ – also im Vergleich zu anderen Arzneitherapien – das Maß des Zumutbaren überschreitet. Einen direkten Vergleich zweier Arzneitherapien stellt die Zulassungsbehörde daher nicht an, so dass eine verbindliche Feststellung eines Zusatznutzens gerade nicht vorgreiflich durch die Zulassungsbehörden erfolgt (so auch BT-Drucks. 17/3698, S. 52). Die Zielsetzungen des SGB V knüpfen hieran an und verbinden mit der Forderung an eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot Rechnung tragende

effiziente Versorgung die Erwartung eines im direkten Vergleich mit anderen Behandlungsmaßnahmen günstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses. Wie auch die Zweckmäßigkeit fordert das Urteil der Unzweckmäßigkeit daher einen Vergleich verschiedener Leistungen im Hinblick auf die Zweckerreichung der gesetzlich vorgegebenen Zielkriterien einer möglichst effizienten und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten, insbesondere anhand der mit § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V vorgegebenen Zielgrößen. Diese Zielsetzung rechtfertigt es, eine günstigere Prognose über das erwartete Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Folgen beim zulassungskonformen Einsatz eines Arzneimittels zu verlangen, als sie für die arzneimittelrechtliche Zulassung erforderlich ist. Insbesondere können in einer Nutzen-Schaden-Abwägung im Sinne des SGB V – wie vorliegend und im Folgenden erläutert – andere als für die arzneimittelrechtliche Nutzen-Risiko-Abwägung maßgebliche Gewichtungen im Hinblick auf die Therapierelevanz von Nebenwirkungen, die Maßgeblichkeit der Studienlage oder die Bewertung von Endpunkten zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen führen, ohne ein Widerspruch zwischen Zulassungsentscheidung einerseits und der Identifikation der für die versicherten zweckmäßigsten Behandlungsweise andererseits zu begründen. Die Zulassung nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften und die Prüfung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln folgen danach unterschiedlichen Vorgaben.

Daraus folgt, dass eine arzneimittelrechtlich erteilte Zulassung keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die für die Versicherten zweckmäßigste Behandlungsweise unter verschiedenen Therapiealternativen zulässt. Demzufolge ist die Zulassung eines Arzneimittels zwar notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für dessen Zweckmäßigkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (dazu auch BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 48).

Etwas anderes folgt auch nicht aus dem Umstand, dass die Zulassung für ein Arzneimittel, das mehr als einen Wirkstoff enthält, nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG nur versagt werden darf, wenn eine ausreichende Begründung fehlt, dass jeder Wirkstoff einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Ob ein Arzneimittel sich im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, insbesondere Arzneimittelkombinationen als medizinisch zweckmäßiger und/oder kostengünstiger erweist, unterscheidet sich maßgeblich von der Fragestellung der Zulassungsbehörden im Hinblick auf die Zulassungsversagungsgründe nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG. Eine Zusatznutzenbewertung gegenüber dem Einsatz von Monopräparaten erfolgt in diesem Sinne nicht. Vielmehr prüft die Zulassungsbehörde unter Berücksichtigung der dazu gegebenen Begründung; einen Nachweis des positiven Beitrages jedes arzneilich-wirksamen Bestandteils für die Gesamtbewertung im Sinne eines Wirksamkeitsvorteils fordert das Gesetz gerade nicht (BVerwG, Urteil vom 16.10.2003, 3 C 28.02; Kügel/Müller/Hoffmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, § 25 Rn. 64). Im Vordergrund der Bewertung durch die zuständige Bundesoberbehörde steht daher der spezifische Beitrag eines Bestandteils in einem Kombinationspräparat. Dies verdeutlicht ebenso, dass die primär den G-BA tangierende Fragestellung eines (Zusatz)-Nutzens gegenüber dem Einsatz eines Monopräparates nicht beantwortet wird (zum Prüfmaßstab des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG: Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 1. Aufl. 2010, § 10 Rn. 257). Demgemäß nehmen etwaige Aussagen der Zulassungsbehörden, die über diesen Prüfmaßstab hinausgehen, auch nicht an der Bindungswirkung der Zulassung teil. Im Übrigen negiert der G-BA durch seine Feststellung eines nicht erwiesenen Zusatznutzens auch nicht etwaige Effektunterschiede bezogen auf einzelne Endpunkte oder Studienergebnisse und widerspricht schon aus diesem Grund nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Vielmehr kommt in er in der Gesamtbetrachtung der Evidenz zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte dazu, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist und die Therapieoptionen Clopidogrel, ASS und Dipyridamol plus ASS daher hinsichtlich der Nutzenaspekte grundsätzlich gleichwertig nebeneinander stehen. Demgegenüber lässt sich der Datenlage ein Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol plus ASS entnehmen.

- Ungeachtet dessen stützt der G-BA seine Schlussfolgerungen ausgehend von dem zu beachtenden Maßstab im Sinne des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V auf weiteres Erkenntnismaterial, das die Zulassungsbehörde vor dem Hintergrund ihrer konkreten Fragestellung nicht in die Bewertung einbezogen hat. Der "allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse" im Sinne des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V ist derjenige, der sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt hat: "Es entspricht allgemeinem Wissenschaftsverständnis, dass die Wissenschaftlichkeit einer Studie weder vom Ort ihrer Entstehung noch von der Stelle ihrer Publikation abhängt. Infolgedessen versteht es sich von selbst, dass als Basis für die Herausbildung eines Konsenses alle international zugänglichen einschlägigen Studien dienen können. In ihrer Gesamtheit kennzeichnen sie den Stand der medizinischen Erkenntnisse" (BSG, Urteil vom 13.12.2005, B 1 KR 21/04 R, Rn. 29). Der G-BA ist also im Rahmen seiner Aufgabenstellung, Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V zu beschließen, gehalten, möglichst alle wesentlichen und sich mit der relevanten Thematik beschäftigenden Studien im nationalen und internationalen Bereich heranzuziehen. Die Erkenntnisse sind daher auf einer möglichst breiten Grundlage zu gewinnen (BSG, Urteil vom 15.03.2012, B 3 KR 2/11 R, Rn. 29 mwN). Der Bindungswirkung der Zulassung ist insoweit auch kein Grundsatz dergestalt zu entnehmen, dass die Zulassungsbehörde das relevante Erkenntnismaterial bezogen auf ein Arzneimittel abschließend bestimmt und es dem G-BA schlechterdings verboten wäre, für seine Fragestellung im Kontext der Leistungskonkretisierung nach SGB V anderes relevantes Erkenntnismaterial heranzuziehen. Vielmehr prüft der G-BA in Bezug auf die maßgebliche Fragestellung einer vergleichenden Betrachtung verschiedener Behandlungsoptionen einschlägiges Erkenntnismaterial eigenständig auf dessen Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext unter den Prämissen und Maßgaben des SGB V (4. Kapitel § 7 Abs. 5 VerfO).

Dies führte dazu, dass der G-BA bei seiner Nutzenbewertung von Dipyridamol auf Basis des IQWiG-Berichtes im Hinblick auf die Frage der Verordnungsfähigkeit in der GKV eine breitere Studienbasis zugrunde legte als die Zulassungsbehörde. Danach kam der G-BA zu der Schlussfolgerung, dass in die Bewertung im Wesentlichen drei Langzeitstudien einzubeziehen waren (JASAP, ESPS-2 und PRoFESS, vgl. nachfolgende Erläuterung).

In Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte ergibt sich in der Zusammenschau kein Zusatznutzen, aber Belege für größeren Schaden und damit eine Unterlegenheit und daraus abzuleitende Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS.

Die in der Langzeittherapie gefundenen Belege für einen größeren Schaden aufgrund häufigerer unerwünschter Ereignisse gegenüber ASS und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender Blutungen gegenüber ASS / Clopidogrel sind bei der Bewertung von Dipyridamol plus ASS durch den G-BA ein gewichtiger Aspekt in der Nutzen-Schaden-Abwägung und der daraus folgenden Feststellung der Unzweckmäßigkeit.

- Zur Bewertung der Langzeitstudien:

Es wurden drei Langzeitstudien in die Bewertung einbezogen. Bei den Studien JASAP und ESPS-2 handelt es sich um aktivkontrollierte Langzeitstudien, in denen ein Vergleich von Dipyridamol plus ASS gegen eine ASS-Monotherapie durchgeführt wurde. Die Studie PRoFESS wurde gegen Clopidogrel als Komparator durchgeführt.

Im IQWiG-Bericht wird auf den Seiten 117-119 hinsichtlich der Relevanz der JASAP-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ausgeführt, dass sich die beiden Studien JASAP und ESPS-2 deutlich in einzelnen studienspezifischen Merkmalen unterscheiden. JASAP wurde ausschließlich in Japan und etwa 15 Jahre später durchgeführt. Die Rekrutierung für die ESPS-2 erfolgte ausschließlich in Europa. Bei anderen Merkmalen wie dem Einschluss der Patienten in einer bestimmten Zeit nach dem Indexereignis, der Laufzeit der Studie, den Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der

Schlaganfälle fanden sich nur geringe Unterschiede. Begleiterkrankungen lagen bei den Patienten in der JASAP-Studie etwas häufiger vor.

Darüber hinaus werden weitere auffällige Befunde bezüglich der Studienergebnisse wie die geringere Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität diskutiert. Da diese Unterschiede nach Auffassung des IQWiG allenfalls zu einem geringen Teil mit der deutlich früheren Durchführung der ESPS-2 erklärt werden können, sei daran zu denken, dass die unterschiedliche Ethnizität der Patienten in JASAP und ESPS-2 in diesem Zusammenhang von Bedeutung ist. Ob dies als alleinige Erklärung ausreiche, erscheine aber fraglich. Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ASS und / oder Dipyridamol seien nicht bekannt und auch klinisch lägen keine Anhalte dafür vor, dass sich die Effekte von Dipyridamol und ASS bei Kaukasiern und Asiaten unterscheiden. Nicht bewiesen sei auch, dass die unterschiedlichen Dosierungen von ASS in den jeweiligen Kontrollgruppen der beiden Studien Grund für die divergierenden Ergebnisse seien.

In der Publikation der Studie führen die Autoren aus, dass niedrige Ereignisraten zu einer zu niedrigen Power der Studie von nur 53% führten. Es habe zudem eine relativ späte Rekrutierung nach dem Indexereignis im Vergleich zu anderen Studien stattgefunden und die Patienten wurden möglicherweise nicht lange genug behandelt.

Der G-BA bewertet die JASAP-Studie als methodisch adäquat angelegte Nicht-Unterlegenheitsstudie mit keinen wesentlichen Mängeln. Das Studienziel, Testung auf Nicht-Unterlegenheit, ist nicht nachgewiesen worden. Der Effekt zeigt tendenziell für den primären Endpunkt, (wiederholte) tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, eher in Richtung geringerem Nutzen (HR=1,47; 95% K.I.: 0,93 – 2,31) für Dipyridamol plus ASS. Hinsichtlich der zu niedrigen Power kann festgestellt werden, dass sich das Ergebnis zugunsten von ASS auch bei höherer Fallzahl im Grundsatz nicht ändern würde, lediglich die Breite des Konfidenzintervalls würde geringer werden.

Der G-BA bewertet die JASAP-Studie als relevant für die Nutzenbewertung.

Die Rekrutierung nach Indexereignis und die Studiendauer sind zwischen der JASAP-Studie und der ESPS-2-Studie nicht in so entscheidendem Maße unterschiedlich, dass dies der Einbeziehung der JASAP-Studie in die Nutzenbewertung entgegenstehen würde.

Es gibt keine medizinischen Hypothesen für Unterschiede zwischen Kaukasiern und Asiaten bei der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS und Dipyridamol und die Daten zeigen auch keine diesbezügliche Effektmodifikation. So wird auf S. 119 des IQWiG-Berichtes ausgeführt, dass sich beispielsweise in PRoFESS, bei der 33% der Patienten asiatischer Herkunft waren, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnizität beim Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber Clopidogrel fand.

Separate Ergebnisdarstellung der drei Langzeitstudien zum Vergleich Dipyridamol + ASS vs. ASS/Clopidogrel:

(Darstellung des RR/HR/OR/RD [95%-KI], signifikante Ergebnisse kursiv)

| Endpunkt | ESPS-2 | JASAP | PRoFESS |
|------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| Gesamtmortalität | 1,02 [0,84; 1,23] | 0,42 [0,13; 1,32] | 0,97 [0,87; 1,08] |
| Vaskulär | 0,99 [0,77; 1,27] | <i>0,12 [0,02; 0,97]</i> | 0,94 [0,82; 1,07] |

| | | | |
|--|---------------------|--------------------|---|
| bedingte Mortalität | | | |
| Tödlicher Schlaganfall | -0,00 [-0,01; 0,01] | 0,00 [-0,00; 0,00] | -0,00 [0,00; 0,00] |
| Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte | 1,00 [0,73; 1,38] | 0,12 [0,02; 0,97] | 0,98 [0,84; 1,14] |
| Nicht-tödlicher Schlaganfall | 0,74 [0,60; 0,91] | 1,52 [1,01; 2,29] | 1,04 [0,95; 1,14] |
| TIA | 0,83 [0,69; 1,01] | 1,02 [0,21; 5,07] | 1,08 [0,92; 1,26] |
| Nicht-tödlicher Myokardinfarkt | 1,06 [0,54; 2,06] | 0,65 [0,18; 2,32] | 0,90 [0,75; 1,08] |
| Major Blutungen | 1,35 [0,76; 2,43] | 1,06 [0,60; 1,87] | 1,14 [0,99; 1,32] |
| Minor Blutungen | 1,02 [0,78; 1,33] | 0,99 [0,77; 1,27] | 0,86 [0,68; 1,09] |
| Intrakranielle Blutungen | Keine Daten | 1,04 [0,48; 2,25] | 1,42 [1,11; 1,82] |
| UE | 1,18 [1,03; 1,36] | 1,96 [1,03; 3,70] | Keine Daten |
| SUE | Keine Daten | 1,05 [0,82; 1,35] | 0,94 [0,88; 1,00] Safety Population 1,01 [0,95; 1,07] randomisierte Population |
| Abbrüche wegen UE | 2,02 [1,62; 2,51] | 1,25 [0,97; 1,61] | 1,65 [1,52; 1,79] |

In der Gesamtbetrachtung der drei Langzeitstudien wird deutlich, dass bei fast allen Endpunkten zum therapeutischen Nutzen, darunter wichtigen Endpunkten wie Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität und tödliche Schlaganfälle, keine Unterschiede zwischen Dipyridamol + ASS und den Komparatoren ASS bzw. Clopidogrel bestehen. Das Ergebnis bei den nicht tödlichen Schlaganfällen zugunsten von Dipyridamol + ASS in ESPS-2 wird durch das negative Ergebnis der JASAP-Studie infrage gestellt. Auf der Schadensseite dagegen zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol plus ASS bei den UEs und Abbrüchen wegen UEs jeweils in zwei der drei Studien sowie in einer Studie hinsichtlich intrakranieller Blutungen.

Bei den Endpunkten vaskulär bedingte Mortalität und vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte wiesen die Studien eine Heterogenität auf, weshalb auch kein Gesamtschätzer berechnet wurde. Das IQWiG kommt im Abschlussbericht auf S. 53 zu der Schlussfolgerung, dass bei diesen Endpunkten nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen ist.

Insgesamt käme der G-BA auch ohne Einbeziehung der JASAP-Studie zum selben Ergebnis in der Nutzen-Schaden-Abwägung von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS/Clopidogrel.

- Zum Ausschluss der Esprit-Studie:

Im IQWiG-Abschlussbericht wird ausgeführt, dass Dipyridamol als Add-on zu einer (in Grenzen) frei wählbaren ASS-Dosis verabreicht wurde, es sich streng genommen daher nicht um eine Prüfung der Kombination Dipyridamol plus ASS als Intervention handelte. Aus der ungleichen prozentualen Verteilung der in der Interventions- und der Kontrollgruppe eingesetzten Dosierungen sei ablesbar, dass die studienbedingte Entscheidung, ASS allein oder in Kombination mit Dipyridamol einzusetzen, auch Einfluss auf die Dosierungen von ASS hatte. Es wird vor allem darauf hingewiesen, dass die ASS-Dosierung bei etwa 42% der Patienten im Kombinationsarm unter 50 mg pro Tag lag. Nur ca. 8% der Patienten erhielten ASS in der als Fixkombination mit Dipyridamol zugelassenen Dosierung von 50 mg. In der Kontrollgruppe erhielten ca. 46% der Patienten ASS in einer Dosierung unter 50 mg pro Tag.

Damit wurde ein sehr hoher Anteil der Studienteilnehmer sowohl im Intervention- als auch im Kontrollarm mit ASS-Dosierungen unter 50 mg und damit nicht zulassungskonform behandelt. Das Vorgehen des IQWiG hinsichtlich des Ausschlusses der ESPRIT-Studie bewertet der G-BA als nachvollziehbar und sachgerecht.

- Im Hinblick auf das im Stellungnahmeverfahren mehrfach vorgetragene Argument, dass eine heterogene Datenlage einen Verordnungs Ausschluss nicht ermögliche, ist festzustellen, dass sich die Heterogenität auf der Nutzenseite nur bei den Endpunkten nicht tödliche Schlaganfälle und vaskulär bedingte Mortalität sowie vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte zeigte. Bei Betrachtung der Einzelstudien ergaben sich jedoch, wie bereits ausgeführt, keine Nachweise für einen Vor- oder Nachteil von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS/Clopidogrel bei diesen Endpunkten.

In der Bewertung des Schadens zeigte sich bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse eine Heterogenität in den beiden Langzeitstudien mit dem Komparator ASS, hier ergaben jedoch beide Einzelstudien einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol plus ASS. Bei den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erbrachten die Meta-Analysen heterogene Ergebnisse, zwei der drei Langzeitstudien zeigten jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol plus ASS. Bei den Major Blutungen ergab die Meta-Analyse aus den drei Langzeitstudien bei nicht-heterogener Datenlage für den Vergleich gegen ASS / Clopidogrel einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol plus ASS.

Zusammenfassend ergibt sich trotz der teilweise in den Meta-Analysen festgestellten Heterogenitäten eine negative Nutzen-Schaden-Bilanz für Dipyridamol plus ASS im Vergleich zu ASS / Clopidogrel. Die Heterogenitäten führten allein dazu, dass bei den betreffenden Endpunkten keine Gesamtschätzer berechnet wurden; in der Gesamtbetrachtung unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Einzelstudien ist die Datenlage hinreichend aussagekräftig.

- Die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel steht den Schlussfolgerungen des G-BA zur Unzweckmäßigkeit des Kombinationspräparates aus Dipyridamol+ASS nicht entgegen.

Zunächst ist festzustellen, dass die Nutzenbewertung nach § 139b Abs. 1 SGB V nicht gegenüber einer Standardtherapie erfolgt, sondern gegenüber anderen für die Indikation zugelassenen Arzneimitteln, sie ist damit eine umfassende Bewertung. Für die Durchführung dieser Nutzenbewertung bleibt zunächst unbenommen, welche Regelungen in der AM-RL für die betreffenden Arzneimittel bereits bestehen. Insofern ist das IQWiG gemäß der Auftragskonkretisierung zum Beschluss des G-BA vom

16.07.2009 mit einer Nutzenbewertung, die mindestens im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel und zu einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure erfolgen soll, beauftragt worden.

Wenn die Bewertung nach 4. Kap., § 11 VerfO ergibt, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten therapie-relevant unterlegen ist oder sein kann, ist zu prüfen, ob die Verordnung des Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 4. Halbsatz SGB V einzuschränken oder auszuschließen ist.

Nach 4. Kap., § 12 VerfO ist das zu bewertende Arzneimittel unzweckmäßig, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapie-relevant höheren Nutzen haben und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind.

Hinsichtlich des Verordnungsausschlusses von Dipyridamol plus ASS aufgrund von Unzweckmäßigkeit ist die Monotherapie mit ASS die regelmäßig vorzuziehende Therapie. Dies gilt nicht für die Patienten, die unter die Ausnahmetatbestände des Verordnungsausschlusses von Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit fallen.

Die Bewertung erfolgte unter Zusammenfassung der Komparatoren ASS und Clopidogrel. Bei ASS und Clopidogrel handelt es sich um zwei Wirkstoffe aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer. Auf S. 109 ff. des Abschlussberichtes wird vom IQWiG begründet, aus welchen Erwägungen heraus es die Studien mit den aktiven Komparatoren ASS und Clopidogrel zusammengefasst hat. Das IQWiG führt aus, dass keine Hinweise dafür vorliegen, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheiden. Diese Einschätzung beruht auf den Ergebnissen der CAPRIE-Studie, in der Clopidogrel (75mg täglich) und ASS (325mg täglich) in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt oder Schlaganfall oder bei symptomatischer peripherer Verschlusskrankheit miteinander verglichen wurden und in der prädefinierten und stratifizierten Subgruppe der Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall kein Zusatznutzen für Clopidogrel gegenüber ASS im Sinne einer Reduktion vaskulärer Ereignisse belegt werden konnte und in der zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clopidogrel und ASS bei den Raten schwerer gastrointestinaler oder anderer Blutungskomplikationen zu finden waren. Das IQWiG wertet dies zunächst als medizinisch begründete Basishypothese.

Das IQWiG hat dann nachfolgend die Studien nur dann aggregiert und einen gemeinsamen Effektschätzer berechnet, wenn sich keine Anhaltspunkte für eine Heterogenität ergaben. Bei Vorliegen von Heterogenität wurde jeweils geprüft, ob diese durch unterschiedliche Komparatoren erklärbar war. Insofern wurde die Basishypothese überprüft.

Zusammenfassend stellt das IQWiG auf S.111 fest, dass die bei einigen Endpunkten auffällige Heterogenität der Ergebnisse nicht auf die Zusammenfassung von Studien mit Clopidogrel und ASS als Komparatoren zurückzuführen war.

Insgesamt wird das Vorgehen des IQWiG vom G-BA als nachvollziehbar und sachgerecht bewertet. Daraus folgend ergibt sich aufgrund der Belege für einen größeren Schaden durch eine höhere Rate schwerwiegender Blutungen, für die ein signifikantes Ergebnis bei Zusammenfassung der Komparatoren gezeigt wurde, sowie unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, die auch bei Betrachtung der Einzelstudien gegenüber ASS signifikant waren, eine Unterlegenheit von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS und Clopidogrel.

Selbst wenn die Langzeitstudie mit dem Komparator Clopidogrel (PRoFESS) nicht in die Bewertung einbezogen würde, blieben die Belege für einen größeren Schaden aufgrund

unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei nicht belegtem Zusatznutzen gegenüber einer ASS-Monotherapie bestehen.

Der G-BA ist bei seiner Beschlussfassung zur Verordnungseinschränkung von Clopidogrel in der Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Beschluss vom 21.02.2008) von einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen von ASS und Clopidogrel ausgegangen, hat aber ASS als Therapiestandard eingestuft, da der Nutzen von ASS mit einer höheren Verlässlichkeit belegt ist. Die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel erfolgte primär aus Gründen der Wirtschaftlichkeit. Auch dieser Sachverhalt spricht – neben der Tatsache dass die Verordnungseinschränkung für Clopidogrel selbst Ausnahmen insbesondere bei ASS-Unverträglichkeit vorsieht – dafür, Dipyridamol plus ASS sowohl gegen ASS als auch gegen Clopidogrel zu bewerten. Danach erweist sich Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapie relevant unterlegen und insoweit als unzweckmäßig.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 16. Juni 2011 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 16. Juni 2011 nach 1. Kapitel, § 10 Abs. 1 Verfo die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Nach Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung hat der Unterausschuss in seiner Sitzung am 9. April 2013 die Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III AM-RL abschließend beraten.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--------------------|---|
| AG Nutzenbewertung | 09. Mai 2011 | Abnahme der IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS sowie Erarbeitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL |
| Unterausschuss Arzneimittel | 16. Juni 2011 | Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL |
| Unterausschuss Arzneimittel | 13. September 2011 | Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über das weitere Vorgehen |
| AG Nutzenbewertung | 18. Juli 2012 | Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| AG Nutzenbewertung | 29. Oktober 2012 | Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Januar 2013 | Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Februar 2013 | Durchführung der mündlichen Anhörung und Auswertung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. April 2013 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III |
| Plenum | 16. Mai 2013 | Beschlussfassung |

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken