

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG):
Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses

Vom 16. September 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	8

1. Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann nach § 139a Abs. 3 Nr. 5 i. V. m. § 35b Abs. 1 Satz 1 SGB V zur Vorbereitung seiner Entscheidungen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln beauftragen (Kosten-Nutzen-Verhältnis). Dabei sind die §§ 10a bis d, 4. Kapitel Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu berücksichtigen. 4. Kapitel § 10c Satz 2 VerfO bestimmt, dass, falls im Stellungnahmeverfahren beim IQWiG auftragsbezogene Einwände eingehen, diese durch den Unterausschuss Arzneimittel zu prüfen sind. Ob aus dieser Prüfung Änderungen des Auftrags resultieren, entscheidet das Plenum durch Beschluss (4. Kapitel § 10c Satz 5 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 17. Dezember 2009 hat der G-BA das IQWiG gemäß §§ 35b Abs. 1, 139a Abs. 3 Nr. 5 SGB V i. V. m. 4. Kapitel § 10a Abs. 1 und Abs. 2 VerfO G-BA wie folgt beauftragt: „Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)“.

Am 14. Juni 2010 hat das IQWiG den vorläufigen Berichtsplan zu G 09-02 („Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom“) auf den Internetseiten des IQWiG veröffentlicht. Bis zum 12. Juli 2010 wurde den stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Im Rahmen dieses Stellungnahmeverfahrens zum vorläufigen Berichtsplan gingen sieben Stellungnahmen beim IQWiG ein.

Am 23. Juli 2010 hat das IQWiG die eingegangenen Stellungnahmen zu G 09-02 an die Geschäftsstelle des G-BA übermittelt.

Gemäß 4. Kapitel § 10c Satz 2 VerfO hat der Unterausschuss Arzneimittel am 10. August 2010 die auftragsbezogenen Einwände geprüft, die im Verfahren beim IQWiG vorgelegt wurden. Aus der Würdigung der Einwände haben sich keine Änderungen ergeben.

Würdigung der auftragsbezogenen Einwände gemäß § 10c Verfo

Die vollständigen Stellungnahmen werden vom IQWiG im Rahmen der Auswertung der eingegangenen Stellungnahme gewürdigt und veröffentlicht. An dieser Stelle erfolgt nur die Würdigung der beim IQWiG vorgelegten Stellungnahmen bezüglich des Auftrags durch den G-BA. Die Argumente beschränken sich auf die beauftragte bzw. nicht-beauftragte Vergleichstherapie.

1. Einwände bezüglich ASS als Komparator bei der pAVK

Bristol-Myers Squibb

„Es stellt sich hierbei jedoch die Frage, ob mit Aspirin wirklich der richtige Komparator gewählt worden ist. Laut der Fachinformation von Aspirin protect und Aspirin N ist der Wirkstoff in Deutschland nicht zur Behandlung von PAVK zugelassen.“

VfA

„Ein zulassungskonformer Einsatz von ASS liegt bei diesen Patienten nur vor, soweit sie bereits einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten oder sich einem gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriff wie z. B. einer Koronarangioplastie unterzogen haben, da dies zugelassene Indikationen für niedrig dosiertes ASS sind. Für Patienten, auf die diese Voraussetzung nicht zutrifft, ist der Einsatz von ASS Off-label. Eine Off-label-Anwendung ist aber im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Regel nicht ordnungsfähig. Es erscheint aber naheliegend, die Anwendung von ASS zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse als bestimmungsgemäßen Arzneimittelgebrauch zu bewerten, da ASS bei dieser Indikation zum Therapiestandard gehört und in verschiedenen internationalen Leitlinien für diese Indikation empfohlen wird, ohne dass Hersteller diesen Empfehlungen ausdrücklich widersprochen hätten; ganz im Gegenteil werden neuerdings die Ergebnisse der CLIPS-Studie von Pharma-Unternehmen zur Bewerbung von ASS als Arzneimittel zur Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse bei pAVK-Patienten genutzt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von ASS bei pAVK-Patienten unter zulassungsrechtlichen Gesichtspunkten unproblematisch ist.“

BPI

„In diesem Zusammenhang ist zudem darauf hinzuweisen, dass ASS für die Indikation „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ gar nicht zugelassen ist.“

Bewertung

ASS ist zugelassen zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse. In diesem Sinne hat der G-BA in der Vergangenheit bereits Beschlüsse - auch auf der Grundlage des IQWiG-Berichts zu Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen (Abschlussbericht A04-01A vom 30. Juni 2006) - gefasst.

Beschluss

Keine Änderung

2. Einwände bezüglich weiterer Komparatoren

Sanofi Aventis

„Die derzeit für die untersuchten Indikationsgebiete zugelassenen und versorgungsrelevanten Arzneimittel:

- a. Dipyridamol zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken - TIA
- b. Ticlopidinhydrochlorid: Zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken (TIA), reversiblen ischämischem neurologischem Defizit (RIND) bzw. zur Prophylaxe bei Patienten, die einen thrombotischen Hirninfarkt durchgemacht haben (Sekundärprophylaxe). Diese Indikationen gelten nur für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.
- c. Prasugrel in Kombination mit ASS, angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [UAINSTEMI] oder ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI)

werden bei der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung nicht beachtet.

Folgende Frage stellt sich, wird durch den vorläufigen Berichtsplan nicht beantwortet und muss im Rahmen einer mündlichen Anhörung geklärt werden: Wie geht das IQWiG mit den in der Praxis gängigen Komparatoren für die Indikationen der Sekundärprophylaxe und des Akuten Koronarsyndroms um, wenn man die versorgungsrelevanten Interventionen betrachtet?“

...

- „Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen als Alternative zum Einsatz von Clopidogrel in der Monotherapie die Ver-

wendung von retardiertem Dipyridamol plus ASS in der Sekundärprävention des Schlaganfall

- Bei fokaler Ischämie betrachten die Leitlinien der DGN die Thrombozytenfunktionshemmung als wirksam und empfehlen gleichwertig die Behandlung mit ASS (50-150 mg), die Kombination aus retardiertem Dipyridamol (2 X 200 mg) plus ASS (2 X 25 mg) oder Clopidogrel (75 mg).
- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko für einen ischämischen Schlaganfall ($\geq 4\%$ pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg ASS und 200 mg retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel 75 mg empfohlen.“

...

„Die Leitlinien der European Society of Cardiology empfehlen als Alternative zur Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel und ASS nach primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) auch den Einsatz von Prasugrel.“

Bristol-Myers Squibb

„Auch hier sollte zumindest das laufenden Nutzenbewertungs-Verfahren „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“ (A09-01, beauftragt am 20.07.2009) mit in die Kosten-Nutzenbewertung einbezogen werden.“ ...

„Der Berichtsplan Version 1.0 zum Projekt A09-02 „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ wurde vor kurzem veröffentlicht (5. Juli 2010, www.iqwig.de). Im Interesse einer aussagekräftigen Bewertung nach dem Effizienzgrenzenkonzept sollten die Ergebnisse dieses Bewertungsverfahrens mit einbezogen werden. Um methodische Inkonsistenzen durch unterschiedliche Bewertungsverfahren von vornherein auszuschließen, sollte eine einheitliche KN-Bewertung vorgenommen werden. Entsprechend müssen die Ergebnisse der bereits am 25.08.2009 beauftragten Nutzenbewertung A09-02 einbezogen werden. Dies erscheint uns umso wichtiger, als nur so die Effizienzgrenzen-Methodik mit einer ausreichenden Anzahl von Datenpunkten möglich ist.

VfA

„Beim AKS müsste auch die Kombination von Prasugrel und ASS als Komparator Berücksichtigung finden, da diese Kombinationstherapie nicht vollständig von der Versorgung der GKV-Versicherten ausgeschlossen ist.“

„Die Beschränkung auf den Komparator ASS ist darüber hinaus auch inhaltlich problematisch: Auch Ticlopidin, Dipyridamol, Cilostazol und Sulfipyrazon kommen bei der pAVK als therapeutische Alternativen in Betracht. Diese Frage der einzuschließenden Komparatoren stellt sich auch vor dem

Hintergrund, dass in den dargestellten Einflussdiagrammen von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) im Allgemeinen die Rede ist und nicht von einer vorab definierten Auswahl an TAH.“

BPI

Obwohl für die Indikationen der Sekundärprophylaxe und des Akuten Koronarsyndroms versorgungsrelevante Alternativtherapien, nämlich Prasugrel und Dipyridamol vorliegen, enthält der Berichtsplan keine Ausführungen dazu, warum vorliegend lediglich ASS als Komparator bewertet wird.

Bewertung

Der Auftrag zur Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses wurde gemäß 4. Kapitel § 10a Abs. 1 VerfO auf Grundlage eines nach § 35b SGB V abgeschlossenen Verfahrens der Nutzenbewertung erteilt. Dieser Auftrag zur Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses beschränkt sich auf die Anwendung von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Nur für diese Anwendungsgebiete hat der G-BA einen Zusatznutzen von Clopidogrel im Vergleich mit ASS festgestellt.

Gemäß § 35b Abs. 1 Satz 3 SGB V erfolgt die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen. Die Grundstruktur eines Vergleichs besteht aus den verglichenen Entitäten und einem gemeinsamen Vergleichsbezugspunkt.

Dabei kann es sich bei der vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln denknotwendig ausschließlich um ein gemeinsames Anwendungsgebiet bzw. um mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete handeln. Fehlt nämlich ein gemeinsamer Bezugspunkt, ist nichts vorhanden, das (sinnvollerweise) miteinander verglichen werden kann (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 22.05.2008, L 24 KR 1227/05). Unter Anlegung dieser Maßstäbe kommt eine Einbeziehung von Cilostazol, Dipyridamol und Ticlopidin in die Kosten-Nutzenbewertung nicht in Betracht. Im Einzelnen:

Cilostazol ist zugelassen zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (pAVK) im Stadium 2b mit einer schmerzfreien Gehstrecke unter 200 Meter. Wie unter Einwand 1 bereits ausgeführt ist das angestrebte Therapieziel bei der Beauftragung die Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse und nicht die Verlängerung der Gehstrecke. Daher hat Cilostazol kein gemeinsames Anwendungsgebiet mit Clopidogrel und ASS.

Dipyridamol in Kombination mit ASS ist zugelassen für die Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen

Attacken (TIA). Diese zugelassene Indikation liegt außerhalb des Anwendungsgebietes von Clopidogrel, für das in der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen für Clopidogrel im Vergleich mit ASS festgestellt wurde.

Ticlopidin ist zugelassen zur „Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken (TIA), reversiblen ischämischem neurologischem Defizit (RIND) bzw. zur Prophylaxe bei Patienten, die einen thrombotischen Hirninfarkt durchgemacht haben (Sekundärprophylaxe). Diese Indikationen gelten nur für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.“ Die Einschränkung auf jene Patienten, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist, macht Ticlopidin zu einer Second-Line-Therapie mit niedriger Versorgungsrelevanz. Diese zugelassene Indikation liegt außerhalb des Anwendungsgebietes von Clopidogrel, für das in der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen für Clopidogrel im Vergleich mit ASS festgestellt wurde.

Die Zulassung für Sulfinpyrazon wurde lt. Arzneimittelinformationssystem des Bundes (AMIS) gelöscht.

Prasugrel in Kombination mit ASS ist angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [UAINSTEMI] oder ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Derzeit wird beim IQWiG die „Vergleichende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ (A09-02) durchgeführt. Nach Abschluss dieser Nutzenbewertung wird der G-BA prüfen, ob die Ergebnisse in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden sollen.

Beschluss

Keine Änderung

3. Einwände bezüglich Clopidogrel als Monotherapie bei pAVK

VfA

Zudem ist zu beachten, dass ein nicht unwesentlicher Teil der Patienten, für die eine der zugelassenen Indikationen von Clopidogrel als Kombinationstherapie gilt, auch an symptomatischer pAVK erkrankt sein dürfte, so dass auch bei der pAVK die Kombinationstherapie „Clopidogrel + ASS“ nicht aus der Untersuchung ausgeklammert werden sollte, obwohl Clopidogrel in Kombination mit ASS zur Anwendung bei Patienten mit symptomatischer pAVK in Deutschland nicht zugelassen und daher mit dieser Indikation auch nicht verordnungsfähig ist.

Bewertung

Der Stellungnehmer weist darauf hin, dass die Kombination von Clopidogrel mit ASS nicht zur Anwendung bei Patienten mit symptomatischer pAVK zugelassen und daher mit dieser Indikation auch nicht verordnungsfähig ist. Diese Auffassung wird geteilt.

Beschluss

Keine Änderung

3. Verfahrensablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	17.12.2009	Beschluss über die Beauftragung des IQWiG
Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	10.08.2010	Beratung über auftragsbezogene Einwände Konsentierung der Beschluss-empfehlung
Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	16.09.2010	Beschluss gemäß § 10c Satz 5 VerfO

Berlin, den 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91SGB V
Der Vorsitzende

Hess