

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse**  
**Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronar-**  
**syndrom**

Vom 16. Dezember 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	7
5.	Anhang	9
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	9
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	10
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>11</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	11
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	11
2.1	Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsnorm	14
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen</b>	
	<b>Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>19</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	22
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	36
3.	Auswertung der Stellungnahmen	37
3.1	Stellungnahme von Sanofi Aventis vom 09.10.2009	37

3.2	Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb vom 12.10.2009	68
3.3	Stellungnahme vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) vom 25.09.2009	73
3.4	Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) vom 12.10.2009	77
3.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 10.11.2009 (Eingang nach Ende der Stellungnahmefrist)	85

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V 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.

Er kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

Der Gemeinsame Bundesausschuss 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 Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom übermittelt (Version 1.0 vom 28.01.2009 / Auftrag A04-01B).

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 20. August 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III beschlossen.

Aus der Auswertung der Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Im Beschlusstext wird die Formulierung „während eines stationären Krankenhausaufenthalts“ ersetzt durch „während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen“.
- In die rechte Spalte wird der Satz „Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung“ aufgenommen.

Die IQWiG-Empfehlung wird nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt, wobei Nr. 21 Satz 3 damit entfällt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten,</li> <li>- ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.</li> </ul>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p> <p>Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.</p>

### 3.        **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.

In seiner Sitzung am 20. August 2009 hat der G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III AM-RL beschlossen. Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie die Beschlussvorlage wurden im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seinen Sitzungen am

9. Februar 2010, 11. März 2010, 7. September 2010, 12. Oktober 2010, 2. November 2010 und 7. Dezember 2010 beraten und konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2010 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
2. Sitzung AG „Nutzenbewertung“	24. März 2009	Abnahme und Beratung des IQWiG-Abschlussberichtes „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“
9. Sitzung UA „Arzneimittel“	9. Juni 2009	Beratung des Beschlusssentwurfs zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
10. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Juli 2009	Konsentierung des Beschlusssentwurfs zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
14. Sitzung Plenum	20. August 2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
17. Sitzung UA „Arzneimittel“ 18. Sitzung UA „Arzneimittel“ 24. Sitzung UA „Arzneimittel“ 25. Sitzung UA „Arzneimittel“ 26. Sitzung UA „Arzneimittel“ 27. Sitzung UA „Arzneimittel“	9. Februar 2010 11. März 2010 7. September 2010 12. Oktober 2010 2. November 2010 7. Dezember 2010	Beratung der Auswertung der Stellungnahmen, Beratung der Beschlussempfehlung zur Änderung der AM-RL in Anlage III
29. Sitzung Plenum	16. Dezember 2010	Beschluss zur Änderung der AM-RL in Anlage III

Berlin, den 16. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

#### 4. **Beschluss**

### **Beschluss**

#### **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

#### **über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

#### **Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse**

#### **Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom**

Vom 16. Dezember 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Dezember 2010 (BAnz. S. 4476), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 21a ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten,</li><li>- ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von</li></ul>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p> <p>Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand</p>

bis zu 28 Tagen.	dieser Regelung.
------------------	------------------

II. In Anlage III Nr. 21 wird Satz 3 gestrichen.

III. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

13/01/2011 16:06 030134413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53127 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegeleystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Walter Schmitz  
HAUSANSCHRIFT Rothenstraße 1, 53123 Bonn  
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn  
TEL +49 (0)228 99 441-3103  
FAX +49 (0)228 99 441-4924  
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 13. Januar 2011  
AZ 213 - 21432 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16.12.2010  
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

1. Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:  
Nystatin + Zinkoxid, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V
2. Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -aus-  
schlüsse:  
Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronar-  
syndrom
3. in Anlage II:  
Lifestyle Arzneimittel

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 16.12.2010 zur Ände-  
rung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
im Auftrag

Dr. Tautz

## 5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 20 (S. 501) vom 04.02.2011

### Bundesministerium für Gesundheit

[1919 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage III – Übersicht der  
Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse  
Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure  
bei akutem Koronarsyndrom  
Vom 16. Dezember 2010**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Dezember 2010 (BAnz. S. 4476), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um die folgende Nummer 21a ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse – ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten, – ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4] Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

II.

In Anlage III Nummer 21 wird Satz 3 gestrichen.

III.

Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hess

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde vom IQWiG die Nutzenbewertung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom als Empfehlung übermittelt (Version 1.0 vom 28.01.2009 / Auftrag A04-01B).

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

### **2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ und der Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln ein-

geschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzureichend wirksam oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab einen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure im Rahmen der stationären Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung im Hinblick auf die Reduzierung der Re-Myokardinfarktrate gegenüber einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure allein. Dem steht ein Beleg für einen Schaden der Kombinationsbehandlung hinsichtlich des Auftretens nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen gegenüber.

Es wurden keine Studien zum Vergleich der Kombinationstherapie mit einer Acetylsalicylsäure-Monotherapie bei einer längerfristigen Behandlung nach stationärem Krankenhausaufenthalt identifiziert. Jedoch wurde eine Studie im stationären Bereich mit einer Dauer von bis zu 28 Tagen durchgeführt. Es liegt unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation zur Dauer der Anwendung der Kombinationstherapie kein Beleg dafür vor, dass die Kombinationsbehandlung nach einem Behandlungszeitraum von bis zu 28 Tagen einen höheren Nutzen als Schaden hat im Vergleich zur alleinigen Gabe von Acetylsalicylsäure.

Hinsichtlich der Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung hat die Bewertung des IQWiG einen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure gegenüber einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure allein über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten im Hinblick auf die Myokardinfarktrate ergeben. Ein Beleg für einen Schaden ergab sich daraus, dass sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen unter der Kombinationsbehandlung häufiger auftreten.

Für eine Behandlungsdauer über 12 Monate hinaus liegen keine Nutzenbelege sowie Informationen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis vor. Aus den Angaben in

der Fachinformation kann geschlossen werden, dass dieser Anwendungsfall nicht von der Zulassung umfasst ist.

Daraus folgt, dass das Ziel der Behandlung, die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, nach einem Behandlungszeitraum von bis zu 28 Tagen sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung nach einem Behandlungszeitraum von 12 Monaten mit Acetylsalicylsäure allein zweckmäßiger zu erreichen ist. Acetylsalicylsäure ist der am besten untersuchte Arzneistoff und stellt in diesen Fällen die Standardtherapie dar. Da der therapeutische Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure für die genannten Fälle nicht belegt ist, ist diese Behandlung der Standardbehandlung mit Acetylsalicylsäure allein therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen (vgl. 4. Kapitel, § 11 Abs.1 VerfO). Da mit Acetylsalicylsäure eine zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, deren Nutzen im Unterschied zur Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Kombinationsbehandlung in den genannten Fällen auch nicht medizinisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand der Regelung in der AM-RL.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ sieht daher die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei akutem Koronarsyndrom als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten,</li> <li>- ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.</li> </ul>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p> <p>Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.</p>

## 2.1 Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsnorm

Die tatbestandlichen Voraussetzungen der Ermächtigungsnorm sind erfüllt. Nach § 92 Abs.1 Satz 1 Halbs.3 a. E. SGB V kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen oder die medizinische Notwendigkeit eines Arzneimittels nicht nachgewiesen sowie wenn ein Arzneimittel unzweckmäßig ist.

### 2.1.1. Therapeutischer Nutzen und Zweckmäßigkeit

Die Bewertung durch das IQWiG ergab einen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure im Rahmen der stationären Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung im Hinblick auf die Reduzierung der Re-Myokardinfarktrate gegenüber einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure allein. Dem steht ein Beleg für einen Schaden

der Kombinationsbehandlung hinsichtlich des Auftretens nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen gegenüber. Es wurden keine Studien zum Vergleich der Kombinationstherapie mit einer Acetylsalicylsäure-Monotherapie bei einer längerfristigen Behandlung nach stationärem Krankenhausaufenthalt identifiziert. Es liegt unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation zur Dauer der Anwendung der Kombinationstherapie kein Beleg dafür vor, dass die Kombinationsbehandlung nach einem Behandlungszeitraum von bis zu 28 Tagen einen höheren Nutzen als Schaden hat im Vergleich zur alleinigen Gabe von Acetylsalicylsäure. Hinsichtlich der Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung hat die Bewertung des IQWiG einen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure gegenüber einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure allein über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten im Hinblick auf die Myokardinfarktrate ergeben. Ein Beleg für einen Schaden ergab sich daraus, dass sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen unter der Kombinationsbehandlung häufiger auftreten.

Für eine Behandlungsdauer über 12 Monate hinaus liegen keine Nutzenbelege sowie Informationen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis vor.

Daraus folgt, dass das Ziel der Behandlung, die Prävention atherothrombotischer Ereignisse, bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, nach einem Behandlungszeitraum von bis zu 28 Tagen sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung nach einem Behandlungszeitraum von 12 Monaten mit Acetylsalicylsäure allein zweckmäßiger zu erreichen ist. Acetylsalicylsäure ist der am besten untersuchte Arzneistoff und stellt in diesen Fällen die Standardtherapie dar. Da der therapeutische Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure für die genannten Fälle nicht belegt ist, ist diese Behandlung der Standardbehandlung mit Acetylsalicylsäure allein therapie-relevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen (vgl. 4. Kapitel, § 11 Abs.1 VerfO). Da mit Acetylsalicylsäure eine zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, deren Nutzen im Unterschied zur Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Kombinationsbehandlung in den genannten Fällen auch nicht medizinisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

### **2.1.2. Fehlende medizinische Notwendigkeit**

Nach Auswertung des IQWiG Abschlussberichts und der eingegangenen Stellungnahmen besteht nach Einschätzung des G-BA außerhalb der genannten Ausnahmen keine medizinische Notwendigkeit für die Versorgung der Versicherten mit der Kombination Clopidogrel plus ASS beim akuten Koronarsyndrom.

Wie bereits ausgeführt steht mit Acetylsalicylsäure eine zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, deren Nutzen im Unterschied zur Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure in den betreffenden Fällen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Daher ist die Kombinationsbehandlung für diese Fälle auch nicht medizinisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

Ausgehend hiervon ist Clopidogrel in Kombination mit ASS nicht als unentbehrlich oder unverzichtbar im Sinne der Rechtsprechung des BSG (siehe BSG SozR 2200, § 182b Nr.26) für die Versorgung von Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, nach einem Behandlungszeitraum von bis zu 28 Tagen und mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung nach einem Behandlungszeitraum von zwölf Monaten anzusehen. Dies ergibt sich daraus, dass ASS nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowohl national als auch international als Standardtherapie gilt, die Kombination von Clopidogrel plus ASS hingegen, wie bereits ausgeführt, von den genannten Ausnahmen abgesehen keinen therapie-relevanten Zusatznutzen gegenüber der ASS-Monotherapie aufweist. Auch müssen schädliche Aspekte der Behandlung wie das Auftreten von Blutungskomplikationen berücksichtigt werden.

Der therapeutische Nutzen einer ASS-Monotherapie ist durch eine Vielzahl von Studien mit einer höheren Verlässlichkeit belegt und in metaanalytischen Auswertungen zusammenfassend bestätigt, wie z.B. in der Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death,

myocardial infarction, and stroke in high risk patients, in: BMJ 324 (2002), S. 71-86.

Insofern gilt ASS als Therapiestandard, da der Nutzen mit einer höheren Verlässlichkeit belegt ist.

### **2.1.3. Verhältnismäßigkeit**

Die Entscheidung erweist sich unter Berücksichtigung der Beteiligteninteressen auch als verhältnismäßig. Dazu im Einzelnen:

Die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln berührt zwar die Handlungsfreiheit der Versicherten aus Art. 2 Abs. 1 GG, weil ihre Freiheit zur Auswahl unter Arzneimitteln, die ihnen als Sachleistung zur Verfügung gestellt werden, eingeengt wird. Die Leistungspflicht der GKV besteht aber nicht uneingeschränkt für jede Art von medizinischer Versorgung; alle Behandlungsformen müssen vielmehr den in §§ 2 Abs. 1, 12 Abs. 1 SGB V für die gesamte GKV festgelegten Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitskriterien genügen (BSGE 90, 289, 291 = SozR 4-2500 § 137c Nr. 1; BSGE 81, 182, 187 = SozR 3-2500 § 109 Nr. 5; BSG SozR 3-2500 § 92 Nr. 12 S. 71). Der Sachleistungsanspruch eines Versicherten aus § 2 Abs. 2 Satz 1 SGB V wird vom Grundsatz her von zwei Seiten begrenzt: Zum einen müssen Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V), zum anderen setzt das Wirtschaftlichkeitsgebot hinsichtlich der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Leistungen Grenzen (§ 12 Abs. 1 Satz 1 SGB V).

Patienten mit akutem Koronarsyndrom können in den in der Richtlinie genannten Fällen mit ASS im Vergleich zu Clopidogrel plus ASS mit Ausnahme der aufgeführten Ausnahmetatbestände zweckmäßiger behandelt werden. Erweist sich die Anwendung eines Arzneimittels in einer bestimmten Indikation als unzweckmäßig oder ist sein Nutzen hierfür nicht nachgewiesen, sind insoweit bereits die Mindestvoraussetzungen für eine wirtschaftliche Ordnungsweise dieses Arzneimittels nach den §§ 2 Abs.1, 12 Abs.1 SGB V nicht gegeben, weshalb das Arzneimittel in den betreffenden Indikationen als nicht verordnungsfähig anzu-

sehen ist. Vor diesem Hintergrund kommen grundrechtsschonendere Instrumente zur Umsetzung der IQWiG-Empfehlung in die AM-RL nicht in Betracht. Ein der Verordnungseinschränkung gleich wirksames, milderer Mittel steht nicht zur Verfügung. Die Aufnahme eines Therapiehinweises in die Arzneimittel-Richtlinie gem. § 92 Abs. 2 S. 7 SGB V ist weniger wirksam als der grundsätzlich gegenüber allen Versicherten und Vertragsärzten geltende Leistungsausschluss. Denn bei Therapiehinweisen verbleibt dem Vertragsarzt ein gewisser Beurteilungsspielraum bei der Auswahl der Therapie (BSG, Urteil v. 31. Mai 2006, B 6 KA 31/05 R., in dem Therapiehinweise als Rat an den Arzt, im Normalfall ein Arzneimittel mit einem bestimmten, günstigeren Wirkstoff zu verordnen [Rn. 44] bzw. als Bindung der Vertragsärzte an ein Regel-Ausnahme-Verhältnis [Rn. 32] qualifiziert werden). Ist die Anwendung eines Arzneimittels zur Behandlung einer bestimmten Erkrankung als unzweckmäßig anzusehen, reduziert sich der Beurteilungsspielraum des Vertragsarztes bei der Auswahl der Therapie grundsätzlich auf Null beziehungsweise auf die Beurteilung einer medizinisch begründeten Ausnahme im Einzelfall nach § 31 Abs. 1 S. 4 SGB V. Ein Therapiehinweis würde in solchen Fällen einen Beurteilungsspielraum suggerieren, der nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse tatsächlich nicht gegeben ist. Damit fehlt es ihm bereits an der erforderlichen Eignung für eine Umsetzung der Empfehlung des IQWiG unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 12 Abs.1 SGB V in die AM-RL. Eine Festbetragsgruppe kommt nicht in Betracht, weil es, wie bereits ausführlich dargelegt, an der insoweit erforderlichen therapeutischen Vergleichbarkeit der untersuchten Arzneimittel fehlt. Die Verordnungseinschränkung stellt somit keinen unverhältnismäßigen Eingriff in ihren Rechtsanspruch auf eine medizinisch notwendige und zweckmäßige Behandlung ihrer Erkrankung dar. Der vom IQWiG für die Kombinationstherapie gefundene Zusatznutzen wurde vom G-BA im Richtlinien-text entsprechend umgesetzt.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
RAe Keller & Kollegen	Postfach 100336	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uhierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Ärzte e.V.		
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 137 (S. 3266) vom 15.09.2009).

[1205 A]

**Bekanntmachung**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch**  
**(SGB V)**

**Vom 20. August 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll um eine Nummer 21a „Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ ergänzt werden.
2. Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie soll um einen Therapiehinweis zu Prasugrel ergänzt werden.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 10. September 2009 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

13. Oktober 2009

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

E-Mail bezüglich des Beschlusses zur Anlage III:  
nutzenbewertung@g-ba.de

E-Mail bezüglich des Beschlusses zur Anlage IV:  
therapiehinweise@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 20. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hess

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
02241 9388390

Telefax:  
02241 9388501

E-Mail:  
birgit.hein@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn

Datum:  
10.09.2009

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)  
hier: Ergänzung der Anlage III um Nr. 21a „Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung einer Nummer 21a in Anlage III

**„Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“**

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**13. Oktober 2009**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beige-fügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –**  
**ausschlüsse**  
**Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem**  
**Koronarsyndrom**

Vom 20. August 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 21a ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <p>1) bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung</p> <p>- dieser Verordnungsausschluss gilt nicht für die Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung während eines stationären</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

- 1 -

<p>Krankenhausaufenthalts in der Akutphase bei Patienten, für die eine Thrombolyse in Frage kommt -,</p> <p>2) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, soweit die Behandlung einen Zeitraum von 12 Monaten überschreitet.</p>	
--	--

II. In Anlage III Nr. 21 wird Satz 3 gestrichen.

III. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 20. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

- 2 -

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse**  
**Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom**

Vom 20. August 2009

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Bewertungsverfahren	7

## 1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V 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 Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

Der Gemeinsame Bundesausschuss 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 Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom übermittelt (Version 1.0 vom 28.01.2009 / Auftrag A04-01B).

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt, wobei Nr. 21 Satz 3 damit entfällt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <p>1) bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung</p> <p>- dieser Verordnungsausschluss gilt nicht für die Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung während eines stationären Krankenhausaufenthalts in der Akutphase bei Patienten, für die eine Thrombolyse in Frage kommt -,</p> <p>2) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, soweit die Behandlung einen Zeitraum von 12 Monaten überschreitet.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

### 3. 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.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seinen Sitzungen am 9. Juni 2009 und 7. Juli 2009 beraten und konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	24. März 2009	Annahme des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom (Version 1.0 vom 28.01.2009; Auftrag A04-01B) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfs
9. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	9. Juni 2009	Beratung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
AG „Nutzenbewertung“	10. Juni 2009	Erneute Beratung zum Richtlinienentwurf
10. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	7. Juli 2009	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
14. Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	20. August 2009	Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Im Stellungnahmeverfahren wird Gelegenheit gegeben, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die für

Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Das sind insbesondere solche Gesichtspunkte wie z. B. neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des Bewertungsverfahrens im IQWiG ergeben haben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

### 3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 20. August 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **4. Bewertungsverfahren**

### **4.1 Bewertungsgrundlage**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde vom IQWiG die Nutzenbewertung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom als Empfehlung übermittelt (Version 1.0 vom 28.01.2009 / Auftrag A04-01B).

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

### **4.2 Bewertungsentscheidung**

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Er-

kenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab einen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure im Rahmen der stationären Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung im Hinblick auf die Reduzierung der Re-Myokardinfarktrate gegenüber einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure allein. Dem steht ein Beleg für einen Schaden der Kombinationsbehandlung hinsichtlich des Auftretens nicht schwerwiegender Blutungskomplikationen gegenüber.

Es wurden keine Studien zum Vergleich der Kombinationstherapie mit einer Acetylsalicylsäure-Monotherapie bei einer längerfristigen Behandlung nach stationärem Krankenhausaufenthalt identifiziert. Insofern liegt kein Beleg dafür vor, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Krankenhausaufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat im Vergleich zur alleinigen Gabe von Acetylsalicylsäure.

Hinsichtlich der Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung hat die Bewertung des IQWiG einen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure gegenüber einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure allein über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten im Hinblick auf die Myokardinfarktrate ergeben. Ein Beleg für einen Schaden ergab sich daraus, dass sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen unter der Kombinationsbehandlung häufiger auftreten.

Für eine Behandlungsdauer über 12 Monate hinaus liegen keine Nutzenbelege sowie Informationen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis vor.

Daraus folgt, dass das Ziel der Behandlung, die Prävention atherothrombotischer Ereignisse, bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung im Anschluss an den stationären Krankenhausaufenthalt sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung nach einem Behandlungszeitraum von 12 Monaten mit Acetylsalicylsäure allein zweckmäßiger zu erreichen ist. Acetylsalicylsäure ist der am besten untersuchte Arzneistoff und stellt in diesen Fällen die Standardtherapie dar. Da der therapeutische Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure für die genannten Fälle nicht belegt ist, ist diese Behandlung der Standardbehandlung mit Acetylsalicylsäure allein therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen (vgl. 4. Kapitel, § 11 Abs.1 Verfo). Da mit Acetylsalicylsäure eine zweckmäßige

ßigere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, deren Nutzen im Unterschied zur Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Kombinationsbehandlung in den genannten Fällen auch nicht medizinisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 Verfo).

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ sieht daher die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei akutem Koronarsyndrom als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <p>1) bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung</p> <p>- dieser Verordnungs Ausschluss gilt nicht für die Behandlung eines Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung während eines stationären Krankenhausaufenthalts in der Akutphase bei Patienten, für die eine Thrombolyse in Frage kommt -,</p> <p>2) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, soweit die Behandlung einen Zeitraum von 12 Monaten überschreitet.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	05.10.2009
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	09.10.2009
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	12.10.2009
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	13.10.2009

weitere Stellungnahmen	Datum des Posteingangs
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf- forschung e. V.	12.11.2009 (nicht fristgerecht ein- gegangen)

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### 3.1 Stellungnahme von Sanofi Aventis vom 09.10.2009

##### 3.1.1 Nur ein geringer Teil der Kombinationstherapie von Clopidogrel + ASS abgebildet

###### Einwand

Nicht bewertet wurde der Nutzen von Clopidogrel +Acetylsalicylsäure (ASS) vom IQWiG bei

- Patienten, die durch eine *elektive* perkutane Koronarintervention (PCI) revaskularisiert wurden.
- Patienten, die im Rahmen der Akutversorgung eines STEMI durch Implantation eines Stents (Bare-Metal-Stent oder Drug-eluting-Stent) revaskularisiert wurden.

Die Evidenz zu diesen Gruppen wurde entsprechend den Ein- bzw. Ausschlusskriterien des IQWiG nicht in die Bewertung aufgenommen, was auch im Rahmen der mündlichen Anhörung zum Vorbericht bestätigt wurde. Folglich macht das IQWiG keine Aussagen für diese Patientengruppe; eine Einbeziehung dieser Patienten in die Arzneimittel-Richtlinie wäre damit formal und inhaltlich falsch. Um entsprechende, letztlich Patienten substantiell gefährdende Missverständlichkeit zu vermeiden, muss dies im Richtlinien-text unmissverständlich klar gestellt werden.

###### Bewertung

Die Fachinformation des Herstellers Sanofi Aventis zu Plavix® 75 mg führt unter den zugelassenen Anwendungsgebieten den Sachverhalt, der hier einschlägig ist, aus:

„• Patienten mit akutem Koronarsyndrom:

– akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS),

– akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.“

- Damit ist eine elektive Stentimplantation nicht Bestandteil der Zulassung. Es liegt kein akutes Koronarsyndrom vor.

Das IQWiG hat sich dazu bereits bei der Auswertung der Stellungnahmen zum Berichtsplan geäußert (Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A04-01B Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom, Version 1.0, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Stand: 13.03.2008).

„Zur Frage, inwieweit die Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten nach Stentimplantation Gegenstand des Berichts ist, ist anzumerken, dass der Berichtsplan an dieser Stelle eindeutig ist. Entscheidend für den Studieneinschluss ist die zugrunde liegende Erkrankung (Abschnitt 4.1 „Population“). Wie sich diesem Abschnitt entnehmen lässt, ist die Bewertung der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus ASS bei stabiler KHK und damit eine Off-Label-Behandlung nicht Gegenstand des Berichts. Die Bewertung bei Patienten mit Stentimplantation ist in Form von Subgruppenanalysen vorgesehen (Abschnitt 4.4.3 des Berichtsplans, Unterpunkt „Begleitinterventionen“)

- Patienten, die im Rahmen der Akutversorgung eines STEMI durch Implantation eines Stents (Bare-Metal-Stent oder Drug-eluting-Stent) revaskularisiert wurden, waren Bestandteil der Nutzenbewertung.

Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist jedoch nicht Gegenstand der Regelung in der AM-RL.

## Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.“

## Einwand

Bei der Therapie des akuten Herzinfarkts (ACS) steht die interventionelle Therapie im Vordergrund.

Dies geht aus folgenden Quellen hervor:

- Ausweislich des 22. Berichts der DGK über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Deutschland wurden im Jahr 2005 insgesamt 270.000 Koronarinterventionen (PCI) durchgeführt. Diese PCIs waren wiederum überwiegend Stent-Implantationen (231.000 Eingriffe, entsprechend 86 % aller PCI).
- Die Stiftung Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen liefert Versorgungsforschungsdaten zur Durchführung von Interventionen, die mit diesen Diagnosen verknüpft sind: sowohl das *Acute Coronary Syndromes (ACOS)* Register als auch das *Secondary prevention after acute myocardial infarction (SAMI)* Register belegen in repräsentativer Weise, dass in Deutschland ca. 50 – 70 % der Patienten mit STEMI-Infarkt eine primäre PCI erhalten.
- Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC 2008), der sich die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) anschloss, empfiehlt die primäre PCI als Methode der Wahl. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass die primäre PCI in der Patientenversorgung zukünftig noch häufiger eingesetzt werden wird.

Zitate 1 bis 5.

## Bewertung

Zitat 1: van Buuren F; Horstkotte D: 21. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2004. Clin Res Cardiol 2006;95(7):383-7

Bewertung:

Es handelt sich um ein Register, an dem 470 invasiv tätige Kliniken und Praxen teilnehmen. Seit 1984 bis 2004 werden die Interventionsanzahlen dokumentiert.

Es zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den Bundesländern. 60,3 % aller Koronarinterventionen erfolgten als „Ad-hoc-Eingriffe“. Eine nähere Aufschlüsselung, was unter „ad hoc“ zu verstehen ist beziehungsweise um welche Zustände es sich hierbei handelt, findet sich in der Publikation nicht, insbesondere findet sich nicht, wie viele Stents elektiv beziehungsweise im Rahmen von Herzinfarkten gesetzt wurden.

Noch weniger ergibt sich aus der Publikation, inwieweit der Einsatz im Rahmen des Labels der Stents erfolgte. Dies ist vor dem Hintergrund der Auswertung von Marroquin<sup>1</sup> zum Off-Label-Einsatz verschiedener Stents sicherlich zu hinterfragen. Immerhin fand er, dass 54,7 % aller Bare-Metal-Stents und 48,7 % aller beschichteten Stents im Off-Label-Use eingesetzt wurden. Ob sich diese US-amerikanischen Daten jedoch auf Deutschland übertragen lassen, bleibt offen.

Zitat 2: Zeymer U; Gitt AK; Junger C; et al.: Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. Eur Heart J 2006;27(22):2661-6

Bewertung:

Es handelt sich um eine Kohortenstudie von 106 Krankenhäusern in Deutschland. Es wurden von Juli 2000 bis November 2002

16.817 Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen,

8.305 wiesen einen STEMI auf,

786 verstarben während des Krankenhausaufenthaltes,

648 Patienten wurden ausgeschlossen, weil sie nicht mit Aspirin am Entlassungstag behandelt wurden,

985 Patienten kein geplantes Follow-up,

5.886 Patienten von 106 Krankenhäusern verblieben,

2.091 (35,5 %) Entlassungsmedikation Aspirin Monotherapie,

---

1 Marroquin, O.C.; Selzer, F.; Mulukutla, S.R. et al.: A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. In: New England Journal of Medicine 358 (2008), S. 342–352.

3.795 (64,5 %) Entlassungsmedikation Aspirin plus Clopidogrel,

1.445 (25,4 %) keine Reperfusionstherapie,

1.734 (29,4 %) Fibrinolyse,

2.707 (45,2 %) primäre PCI.

Die Einjahresüberlebensrate war signifikant besser für Clopidogrel gegenüber Nicht-Clopidogrel sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Gruppe mit früher Reperfusion sowie für Patienten mit Fibrinolyse oder primärem PCI.

Wie beschrieben, wurden 985 Patienten nicht nachbeobachtet, dies sind 14,3 % der Kohorte. Nähere Angaben hierzu finden sich nicht, außer dass eine Analyse dieser Kohorte keine Differenzen ergeben habe. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Kohortenstudien nicht in gleicher Weise in der Lage sind, valide Ergebnisse zu liefern wie randomisierte, prospektiv-kontrollierte, direkt vergleichende klinische Studien.

In dieser Kohorte erhielten nicht 50 bis 70 %, sondern 45,2 % der Patienten primär einen PCI.

Zitat 3: Zeymer U; Gitt AK; Zahn R; et al.: Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008;10(1):43-8

Bewertung:

Es handelt sich ebenso wie die unter Zitat 2 dargelegte Studie von Zeymer um eine Auswertung des ACOS-Registers („Acute Coronary Syndromes Registry“). Anders als in Zitat 2 enthielt dies jedoch für den gleichen Zeitraum nicht 16.817, sondern 16.814, also drei Patienten weniger. Angegeben wurde, dass 746 Patienten kein Aspirin bei Entlassung erhielten.

746 Patienten erhielten kein Aspirin, sodass eine Kohorte von 4.290 Patienten blieb.

4.290 Patienten wurden in die Studie aufgenommen,

2.171 (50,6 %) erhielten Aspirin als Monotherapie,

2.119 (49,4 %) erhielten Aspirin mit Clopidogrel.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt für das Gesamtüberleben für Nicht-STEMI-Patienten eine signifikante Überlegenheit von Aspirin und Clopidogrel gegenüber Aspirin.

Bei insgesamt 1.823, also bei 42,5 %, wurde eine PCI bei Nicht-STEMI durchgeführt. Auch dies liegt deutlich unter den Angaben des Stellungnehmers.

Die Patienten, die eine Aspirin-Monotherapie erhielten, waren älter und hatten mehr Komorbiditäten.

Angaben, wie viele Patienten, anders als beim STEMI, nicht nachverfolgt wurden, finden sich in dieser Publikation nicht.

Ansonsten gilt argumentativ das Gleiche wie zu Zitat 2, dass Kohortenstudien nicht in gleicher Weise in der Lage sind, valide Ergebnisse zu liefern, wie randomisierte, prospektiv kontrollierte, direkt vergleichende Studien.

Zitat 4:

Tebbe U; Messer C; Stammwitz E; et al.: Rückgang der Krankenhaus-Sterblichkeit und verbesserte Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt – Erste Ergebnisse des SAMI-Registers. Dtsch Med Wochenschr 2007;132(30):1559-66

Bewertung:

Tebbe et al. beschreiben ebenfalls eine Registerstudie. Das SAMI-Register steht für „Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt“ der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Klinikärzte. An ihr nehmen 79 Kliniken der Regel- und Maximalversorgung teil. Von den 79 Kliniken haben 49 (62 %) die Möglichkeit, eine akute Koronarintervention durchzuführen. Aufgenommen wurden vom 01.02.2003 bis 31.10.2004 5.353 Patienten mit akutem Koronarinfarkt.

Eine PCI wurde bei 53,4 % mit STEMI und 29,4 % N-STEMI-Patienten durchgeführt. Auch hier liegen die Angaben deutlich unter den vom Stellungnehmer gemachten.

In den ersten 24 Stunden wurde zu über 90 % ASS eingesetzt. Insbesondere Statine (gegenüber der Aufnahme + 58,7 %) und Clopidogrel (+ 68,4 %) wurden neu eingesetzt. Die Mortalität nahm im Vergleich zur Voruntersuchung um 9 % ab. In dieser Registerstudie erhielten 53,4 % aller STEMI-Patienten und 29,4 % aller Nicht-STEMI-Patienten eine PCI. Auch hier wurden 70 %, wie der Stellungnehmer ausführt, nicht erreicht.

Zitat 5: van de Werf F; Bax J; Betriu A; et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45

Bewertung:

Auf Seite 2917 der ESC-Leitlinie findet sich zur primären PCI Folgendes:

„Primary PCI is defined as angioplasty and/or stenting without prior or concomitant fibrinolytic therapy, and is the preferred therapeutic option when it can be performed expeditiously by an experienced team (...). An experienced team includes not only interventional cardiologists but also skilled supporting staff.“

In der Tabelle 5 ist es mit einer Klasse-I-Empfehlung mit einem Level von Evidenz A gekennzeichnet. Evidenzlevel A ist definiert als:

„Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.“

Die Klasse-I-Empfehlung ist definiert als:

„Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.“

Eine Literaturangabe wird an dieser Stelle weder zu einer Metaanalyse noch zu klinischen Studien gemacht.

Von der Methodik her handelt es sich um eine evidenzbasierte Leitlinie, allerdings ohne die Datenlage diesbezüglich zu benennen.

## Beschluss

Bezogen auf die vorgelegte Literatur keine Änderung.

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.“

### 3.1.2 Missverständliche Formulierung gefährdet Patienten

#### Einwand

Diese hohe Zahl an ACS-Patienten mit Stents bzw. mit elektiver PCI wird durch die G-BA-Richtlinie nicht abgedeckt. Da dies aber nicht aus dem Wortlaut der Richtlinie hervorgeht (die Begriffe Stent oder PCI bzw. analoge Termini finden sich nicht), besteht die konkrete Gefahr, dass beispielsweise mit einem Stent versorgte STEMI-Patienten die Kombinationstherapie nicht erhalten werden.

#### Bewertung

Im IQWiG-Bericht findet sich zu "Ergebnisse – Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-AKS)" Seite VII: „Studien zur Kombinationstherapie bei Patienten mit primärer PCI lagen hingegen nicht vor.“ Das Gleiche findet sich noch einmal zum STEMI auf Seite X.

Das IQWiG fand weder für den STEMI noch für den NSTEMI valide Studien zum Nutzen von Clopidogrel plus ASS bei PCI bei diesen Indikationen. Es ist bedenklich, dass es keine Studien gibt, die als Beleg für einen Nutzen heranzuziehen sind. Von daher ist es sachgerecht, in der zugelassenen Indikation für eine Stentimplantation bei Patienten mit „akute(m) Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde“ die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel plus ASS auf 12 Monate zu begrenzen.

Dies ist von der jetzigen Formulierung umfasst, die im Hinblick auf das Merkmal PCI nicht differenziert, sondern alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung einbezieht und den Zeitraum der Verordnung begrenzt.

Zum STEMI und Stentimplantation hat das IQWiG ebenfalls keine Studien gefunden: „Studien zur Kombinationstherapie bei Patienten mit primärer PCI lagen hingegen nicht vor.“ (Seite X des Berichts).

Der Beschluss des G-BA umfasst jedoch nicht die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert

wurde, sondern bezieht sich nur auf Patienten, für die eine Thrombolyse in Frage kommt.

Für die genannte elektive PCI ist Clopidogrel in Kombination mit ASS nicht zugelassen, da kein akutes Koronarsyndrom vorliegt.

### Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.“

### Einwand

Der therapeutische Durchbruch für Stent-Implantationen wurde erst durch die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung ermöglicht, zunächst als Ticlopidin/ASS-Kombination, später ersetzt durch sicherere Kombination Clopidogrel/ASS. Eine ASS-Monotherapie scheidet für diese Patienten wegen des massiv erhöhten Risikos des Stentverschlusses und damit der vitalen Bedrohung aus.

Angefügt wird als Beleg das Zitat 6.

### Bewertung

Zitat 6: Bertrand ME; Rupprecht HJ; Urban P; Gershlick AH; for the CLASSICS Investigators.: Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a Loading Dose in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). Circulation 2000;102(6):624-9

Bewertung:

Bei der CLASSICS-Studie wurden 1.020 Patienten nach Stentimplantation randomisiert

- in eine Gruppe, die 300 mg Clopidogrel loading dose und 325 mg Aspirin am ersten Tag erhielt, gefolgt von 75 mg Clopidogrel und 325 mg Aspirin täglich, oder
- in eine zweite Gruppe, die 75 mg Clopidogrel und 375 mg Aspirin täglich erhielt, oder
- in eine dritte Gruppe, die 225 mg Ticlopidin zweimal täglich und 325 mg Aspirin erhielt.

Der primäre Endpunkt waren Blutungskomplikationen, Neutropenien, Thrombozytopenie oder Abbrechen der Teilnahme an der Studie wegen nichtkardialer Nebenwirkungen.

Die Studie enthält damit keinen direkten Vergleich einer Kombination Clopidogrel plus ASS gegen eine ASS-Monotherapie, da zwei verschiedene Dosierungsschemata der Kombination Clopidogrel und ASS verglichen wurden beziehungsweise Ticlopidin plus ASS.

Insofern erfüllt diese Studie nicht die Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG und die Fragestellung des Auftrags.

## Beschluss

Bezogen auf die vorgelegte Literatur keine Änderung.

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.“

### 3.1.3 Differenzierung STEMI und NSTEMI entspricht nicht dem Stand der aktuellen Wissenschaft

#### Einwand

Bedenklich ist, dass für die verbleibenden etwa 30 % der STEMI-Patienten, die nicht mit einem Stent oder einer PCI versorgt werden, die Richtlinie die Verordnung der Kombination auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts und damit auf etwa 7 Tage beschränkt. Dies beruht nicht auf Evidenz (die zugehörige Studie wurde über 4 Wochen durchgeführt), sondern ist eine willkürliche Festlegung.

#### Bewertung

Wie aus dem Bewertungsbericht des IQWiG hervorgeht gibt es zwei maßgebliche Studien, die COMMIT<sup>2</sup> - und CLARTY<sup>3</sup>- Studie.

In der CLARITY-Studie findet sich auf Seite 1181 der Publikation Folgendes: „Patients were followed for clinical end points and adverse events during their index hospitalization.“

In der COMMIT-Studie wurden die primären Endpunkte wie folgt auf Seite 1608 definiert: “The two prespecified co-primary outcomes for assessment of the efficacy of clopidogrel were: the composite of death, reinfarction, or stroke; and death from any cause during the scheduled treatment period (ie, until first discharge or day 28).”

Im Abstract heißt es: “Treatment was to continue until discharge or up to 4 weeks in hospital (mean 15 days in survivors) and 93% of patients completed it. “

---

2 Chen, Z.M.; Jiang, L.X.; Chen, Y.P. et al.: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. In: Lancet 366 (2005), S. 1607–1621.

3 Sabatine, M.S.; Cannon, C.P.; Gibson, M. et al.: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. In: New England Journal of Medicine 352 (2005), S. 1179-1189.

Der Stellungnehmer gibt an dieser Stelle keine Studie an, aber die beiden maßgeblichen waren auf den Krankenhausaufenthalt, bei der COMMIT-Studie maximal 28 Tage in stationärer Behandlung, begrenzt.

In den Fachinformationen zu Clopidogrel wird beschrieben, dass „die Kombinationstherapie (...) für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden“ sollte. An gleicher Stelle heißt es allerdings auch: „Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über vier Wochen hinaus wurde nicht untersucht.“

#### Beschluss

Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation und der Tatsache, dass eine Studie im stationären Bereich mit einer Studiendauer von bis zu 28 Tagen durchgeführt wurde, wird im Beschlusstext die Formulierung „während eines stationären Krankenhausaufenthalts“ ersetzt durch „während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen“.

#### Einwand

Zahlreiche Studien und Register haben die Frage zur optimalen Behandlungsdauer der Kombination nach Stent-Implantation behandelt. Wir haben in unserer Stellungnahme zum Vorbericht ausführlich darauf hingewiesen, dass das Bewertungsergebnis des IQWiG – folglich nun auch die Richtlinie des G-BA – in eindeutigem Gegensatz zu den einschlägigen evidenz-basierten Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften steht. Beispielweise empfehlen die europäischen Leitlinien der ESC für den STEMI-ACS die Gabe von Clopidogrel/ASS über mindestens 12 Monate, unabhängig vom Akutereignis: *“The optimal duration of Clopidogrel treatment after STEMI has not been determined. Considering the long-term effect of clopidogrel in patients after a non-ST-segment acute coronary syndrome in the CURE trial and taking into account the current recommendation for non-STEMI patients, a treatment duration of 12 months is recommended whether or not a stent has been placed.”*

Angeführt wird Zitat 5.

## Bewertung

Zitat 5: van de Werf F; Bax J; Betriu A; et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45

### Bewertung:

Die Passage findet sich in der bereits erwähnten Leitlinie auf Seite 2934 und lautet wie folgt: "The optimal duration of clopidogrel treatment after STEMI has not been determined. Considering the long-term effect of clopidogrel in patients after a non-ST-segment acute coronary syndrome in the CURE trial and taking into account the current recommendation for non-STEMI patients, a treatment duration of 12 months is recommended whether or not a stent has been placed. 50,208 Patients who received a drug-eluting stent might need a longer duration of thienopyridine therapy, although this issue is still not resolved by specific studies."

Insofern ist das Ergebnis des IQWiG-Berichts in Übereinstimmung mit der Leitlinie im Hinblick auf das Fehlen valider Studiendaten.

## Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

## Einwand

Die vom IQWiG empfohlene, und in den G-BA Richtlinien aufgenommene strikte Differenzierung zwischen ACS mit und ohne ST-Streckenhebung, entspricht nicht mehr dem wissenschaftlichen Stand. So zeigt eine aktuelle Auswertung von 46.829 Patienten des *Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)* Registers,

- dass eine Einteilung der Patienten allein nach STEMI-ACS oder NSTEMI-ACS für die Risikovorhersage unzulänglich ist,
- dass binnen der ersten 15 Tage nach ACS-Manifestation die STEMI-Patienten ein höheres Risiko tragen,
- nach diesem Zeitpunkt aber die NSTEMI-Patienten ein höheres Risiko haben, und
- dass fast 2/3 aller Ereignisse (66 % der Todesfälle, 59 % der Re-Infarkte in einem 6-Monatsabschnitt) erst ab Tag 4 stattfinden.

Angeführt wird Zitat 7.

### Bewertung

Zitat 7: Fox KA; Anderson FA, Jr.; Goodman SG; et al.: Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(9):580-9

Bewertung:

Fox und Mitarbeiter berichten von einer Auswertung des Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). In 14 Ländern wie Australien, Neuseeland, verschiedenen Ländern Nord- und Südamerikas und Europas werden Daten aus 115 Krankenhäusern von 10 bis 20 konsekutiven Patienten jeden Monat in das Register aufgenommen. Die Patienten leiden unter einem akuten Koronarsyndrom. Für diese Auswertung wurden

59.536 Patienten mit der vermuteten Diagnose aufgenommen.

4.925 Patienten hatten keine akute koronare Herzerkrankung,

7.782 Patienten wurden nicht aufgenommen in einem GRACE-Krankenhaus.

Es verblieben 46.829 Patienten. Davon hatten

38 % Patienten eine ST-Hebung,

18 % der Patienten eine ST-Senkung und

44 % keines davon.

8.843 (19 %) der Patienten wurden nicht über sechs Monate, wie vorgesehen, beobachtet, ihre Daten wurden jedoch in die Analyse aufgenommen.

Die Ausgangscharakteristika der Patienten waren gemäß den Autoren sehr unterschiedlich.

Für die Tage 0 bis 4 und 5 bis 15 war die ST-Streckenhebung mit einem erheblich höheren Risiko für den Tod assoziiert, während ab dem Tage 15 das Umgekehrte galt. Insgesamt hatten Patienten mit ST-Streckensenkung eine höhere Mortalität im gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten. Allerdings traten die meisten Todesfälle innerhalb von vier Tagen auf.

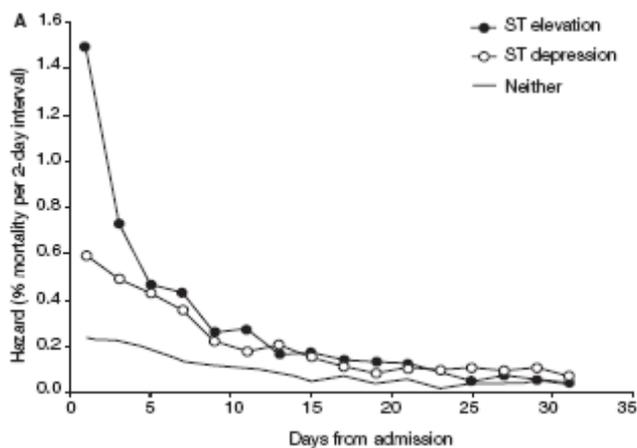


Figure 1 Empirical hazard function for mortality and Kaplan–Meier curves showing cumulative incidence of death in patients presenting with acute coronary syndromes. (A) Empirical rate per 2 days.

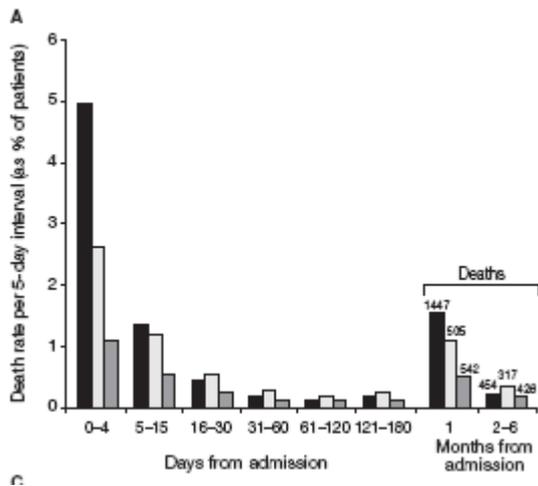


Figure 2 Event rates by time interval in patients presenting with acute coronary syndromes.

(A) Death.

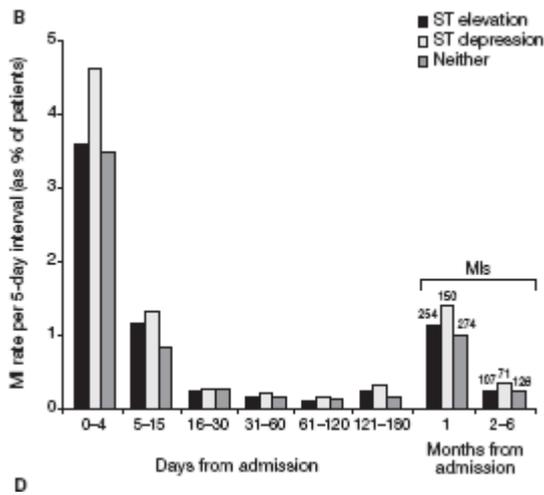


Figure 2 Event rates by time interval in patients presenting with acute coronary syndromes.

(B) Myocardial infarction or reinfarction.

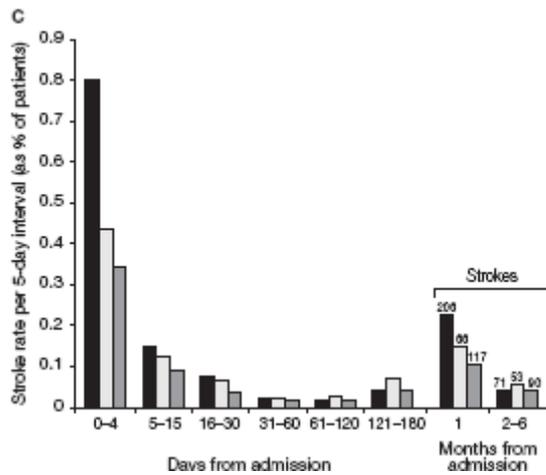


Figure 2 Event rates by time interval in patients presenting with acute coronary syndromes.

(C) Stroke.

Damit liegen die höchsten Todesraten, Herzinfarkt beziehungsweise Reinfarkt-ereignisse sowie Schlaganfälle in den Tagen 0 bis 4 gefolgt von Tag 5 bis 15.

Die Autoren differenzieren das akute Koronarsyndrom sehr wohl bzgl. mit oder ohne ST-Strecken-Hebung.

Die Fachinformation des Herstellers zu Plavix® 75 mg nennt unter dem Anwendungsgebiet 4.1 ebenfalls „akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung“ und „akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung“. Insofern stimmt die Differenzierung auch mit der Fachinformation überein.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand

Noch einmal möchten wir betonen, dass NSTEMI-ACS und STEMI-ACS pathophysiologisch eng verbunden sind und sich in der Quantität der Okklusion, nicht aber qualitativ unterscheiden. Die Übergänge beim ACS zwischen Instabiler Angina pectoris, NSTEMI-ACS und STEMI-ACS sind fließend; die Unterscheidung beruht rein auf quantitativen Unterschieden im Labor bzw. im EKG in der Akutphase (d.h. wie viel Myokardgewebe ist wo untergegangen). Beiden Diagnosen liegt die Atherothrombose in den Herzkranzgefäßen zugrunde. Die wichtigste medikamentöse Therapie bzw. Sekundärprophylaxe besteht folglich bei NSTEMI-ACS und STEMI-ACS einheitlich darin, die Thrombozytenaktivierung und -aggregation zu hemmen. Insofern ist die Entscheidung des G-BA nicht nachzuvollziehen, nach der Akutphase des stationären Aufenthaltes den Nutzen der Clopidogrel/ASS-Kombination bei NSTEMI-ACS und STEMI-ACS unterschiedlich zu bewerten, insbesondere da das IQWiG den Nutzen der Langzeittherapie mit der Kombination beim NSTEMI-ACS anerkennt.

Zitate 8 und 9.

## Bewertung

Zitat 8: Davies MJ: The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000;83(3):361-6

Bewertung:

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zur Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms.

Zitat 9: Anderson JL; Adams CD; Antman EM; et al: ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and

the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol 2007;50(7):e1-157

Bewertung:

Dies ist die Leitlinie des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA).

Die Leitlinie fokussiert ausschließlich auf Patienten mit instabiler Angina pectoris/Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt.

Für den ST-Strecken-Hebungsinfarkt wurde gerade ein Focused Update der Leitlinie in 2009 in Circulation veröffentlicht.<sup>4, 5</sup>

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die AHA-Leitlinie ebenso spezifisch auf ST- und Nicht-ST-Streckeninfarkt eingeht, wie auch die Fachinformationen des Herstellers. Insofern ist die vom IQWiG vorgenommene und im Richtlinienentwurf vorgesehene Differenzierung sachgerecht.

## Beschluss

Keine Änderung

---

4 Kushner, F.G.; Hand, M.; Smith, S.C., JR et al.: 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. In: Circulation 120 (2009), S. 2271–2306.

5 Antman, E.M.; Anbe, D.T.; Armstrong, P.W. et al.: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. In: Circulation 110 (2004), S. e82-293.

### 3.1.4 Methodenkritik am IQWiG-Endbericht

#### Einwand

Ausschluss aller Studien mit Stents: der Nutzen von Clopidogrel in Kombination mit ASS bei Patienten, die im Rahmen der Akutversorgung eines ACS durch Implantation eines Stents (Bare-metal Stent oder Drug-eluting Stent) revaskularisiert werden, wurde nicht bewertet, trotz der zentralen Bedeutung im klinischen Alltag.

#### Bewertung

Wie bereits ausgeführt, ist dies nicht zutreffend. Die Studien wurden nicht ausgeschlossen, sondern es wurden keine gefunden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### Einwand

Indirekte Evidenz aus Ticlopidin-Studien bleibt unberücksichtigt.

#### Stellungnahme

Die Übertragung von Ergebnissen aus nicht direkt vergleichenden Studien ist nicht in gleichem Maß valide wie die aus direkt vergleichenden Untersuchungen. Insofern ist das Vorgehen des IQWiG in Übereinstimmung mit anderen Bewertungsinstitutionen.

#### Beschluss

Keine Änderung

## Einwand

Überbewertung explorativer Analysen, im klaren Gegensatz zu den internationalen Standards der Biometrie und damit der evidenzbasierten Medizin (EbM).

## Bewertung

Hierzu wurde vom IQWiG ausführlich begründet. Auf S. 136 des Berichtes wird dazu auch ausgeführt, dass die explorativen Analysen keine beweisende Aussage über die optimale Therapiedauer zulassen. Dies spiegelt sich auch im Bewertungsergebnis wider. Insofern ist das Vorgehen des IQWiG sachgerecht.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand

Bei NSTEMI-Studien durch das IQWiG gemeinsame Analyse unterschiedlicher Zeitpunkte im Studienverlauf, was biometrischen Standards widerspricht und zu falschen Schlussfolgerungen führen kann.

## Bewertung

Die Auswertung wurde für die CURE-Studie durchgeführt. Die Behandlung erfolgte für 12 Monate („A loading dose of clopidogrel (300 mg orally) or matching placebo was administered immediately, followed by clopidogrel (75 mg per day) or matching placebo for 3 to 12 months (mean duration of treatment, 9 months).”<sup>7</sup>).

Unter 4.2 der Fachinformation zu Plavix® 75 mg findet sich Folgendes:

---

6 The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. In: New England Journal of Medicine 345 (2001), S. 494–502.

7 Seite 495

“Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom:

– akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt):

... Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben. Klinische Studiendaten belegen eine Anwendung bis zu 12 Monaten, und der maximale Nutzen wurde nach 3 Monaten gesehen (...).“

Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zum akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung sieht eine Behandlung bis zu 12 Monaten vor.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### Einwand

Gegensatz der Bewertung zur europaweit erteilten Zulassung von Clopidogrel, die sich eindeutig auf die maximale Beobachtungsdauer von 4 Wochen in beiden Studien bezieht.

#### Bewertung

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden

#### Beschluss

Im Beschlusstext wird unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation und der Tatsache, dass eine Studie im stationären Bereich mit einer Studiendauer bis zu 28 Tagen durchgeführt wurde, die Formulierung „während eines stationären Krankenhausaufenthalts“ ersetzt durch „während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen“.

## Einwand

Nichtberücksichtigt wurden zentrale Studien (CREDO, CHARISMA sowie diesbezüglich publizierter Reviews oder Metaanalysen u.a. der Cochrane Collaboration) und damit relevanter Evidenz; dies gilt auch für Studien zur Versorgungslage.

Zitate 10 bis 14.

## Bewertung

Zitat 10: Steinhubl SR; Berger PB; Mann III JT; et al: Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial: J Am Med Ass 2002;288(19):2411-2420

Bewertung:

Das IQWiG schreibt zur CREDO-Studie auf Seite V: "Zu 2 Studien lagen keine ausreichenden Informationen vor, sodass sie nicht in die Nutzenbewertung eingingen. Eine dieser beiden Studien, die CREDO-Studie, wurde von der Firma Sanofi-Aventis gesponsert; trotz Nachfrage wurde der Studienbericht dieser Studie von Sanofi-Aventis nicht bereitgestellt. Bei beiden Studien war jedoch aufgrund ihrer Größe und ihres Designs nicht davon auszugehen, dass sie das Fazit des Berichts nennenswert beeinflussen würden."

Unter 6.1.6 Seite 144 heißt es: "In den vorliegenden Bericht gingen wichtige bislang unveröffentlichte Informationen zur CURE-Studie ein, insbesondere zum Zeitverlauf der Ergebnisse und zu Subgruppenanalysen. Dies wurde durch die vollständige Bereitstellung des Studienberichts durch die Firma Sanofi-Aventis ermöglicht. Nicht bereitgestellt trotz mehrfacher Nachfrage wurde von der Firma Sanofi-Aventis allerdings der Studienbericht der CREDO-Studie."

Der Nichteinschluss der CREDO-Studie in die vorliegende Nutzenbewertung wurde in einigen Stellungnahmen kritisiert. Insbesondere wurde kritisiert, dass nicht nach „pragmatischen Lösungen“ gesucht worden sei.

Diese Kritik kann nicht geteilt werden. Die Gründe für den Nichteinschluss, einschließlich der Korrespondenz mit der Firma Sanofi-Aventis, sind in Abschnitt 5.1.6.1.2 ausführlich dargelegt. Es wäre ohne Zweifel eine pragmatische Lösung gewesen, wenn die Firma Sanofi-Aventis den Studienbericht der CREDO-Studie sowie die anderen Studienberichte auch zur Verfügung gestellt hätte. Zwar erscheint es aus den im Abschnitt 5.4.1 genannten Gründen unwahrscheinlich, dass durch die CREDO-Studie das Fazit des vorliegenden Berichts relevant beeinflusst wird. Mit Blick auf das Ziel, eine bestmögliche Versorgungsqualität der

Patienten zu erreichen, ist allerdings grundsätzlich die Offenlegung aller Studiendaten und damit auch die der CREDO-Studie zu fordern.“

Zitat 11: Bhatt DL; Flather MD; Hacke W; et al: Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. J Am Coll Cardiol 2007;49(19):1982-1988

Bewertung:

Im IQWiG-Bericht unter 6.1.6 Seite 144: „Die CHARISMA-Studie wurde bei einem Patientenkollektiv mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko außerhalb einer Akutsituation durchgeführt. Hierfür hat Clopidogrel in der Kombinationstherapie mit ASS keine Zulassung. Davon unabhängig sind die Ergebnisse der zitierten Subgruppenanalyse der CHARISMA-Studie aus verschiedenen Gründen nicht verlässlich. Von der post hoc definierten Subgruppe der Patienten nach Myokardinfarkt wurden ohne Angabe von Gründen nur gut 70 % in der Analyse berücksichtigt.“

Zitat 12: Keller TT; Squizzato A; Middeldorp S: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD005158

Bewertung:

Das IQWiG hat nach Primärstudien gesucht und diese ausgewertet. Dazu wurden neben der Suche in bibliographischen Datenbanken auch in Evidenzsynthesen nach Studien gesucht, siehe hierzu Seite 10 des Berichts: „Sichtung relevanter Sekundärpublikationen; Identifizierung mittels Suche in den o. g. Datenbanken sowie mittels Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA).“  
Der Cochrane-Review ist zitiert als Nummer 50.

Zitat 13: Bowry AD; Brookhart MA; Choudhry NK: Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Clopidogrel Plus Aspirin as Compared to Antiplatelet Monotherapy for the Prevention of Vascular Events. Am J Cardiol 2008;101(7):960-6

Bewertung:

Siehe oben.

Zitat 8, Seite 200, im Bericht des IQWiG.

Zitat 14: Helton TJ; Bavry AA; Kumbhani DJ; Duggal S; Roukoz H; Bhatt DL: Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Am J Cardiovasc Drugs 2007;7(4):289-97

Bewertung:

Siehe oben.

Zitat 83, Seite 175, im Bericht des IQWiG.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand

Endpunktstudien wie COMMIT werden ungerechtfertigt diskreditiert und ein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität auf Grundlage von Spekulationen abgewertet. Die Übertragbarkeit der in China durchgeführten COMMIT-Studie wird verneint, aber im Bericht zur Clopidogrel-Monotherapie und im aktuell veröffentlichten Vorbericht zur Bewertung von Antihypertensiva Studien werden Ethnien wie Chinesen, Japaner, Afroamerikaner unterschiedslos zur Bewertung herangezogen.

Zitat 15.

## Bewertung

Zitat 15: Chen ZM; Jiang LX; Chen YP; et al: Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366(9497):1607-21

### Bewertung:

Im Bericht heißt es auf Seite 150: „Daraus ergibt sich ein Hinweis dafür, dass die Ergebnisse für den Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Clopidogrel von der Zeit seit Beginn der Symptome abhängig sind. Die Ergebnisse zum Nutzen von Clopidogrel in der Gesamtpopulation der COMMIT-Studie können also nicht ohne Weiteres auf ein solches Patientenkollektiv übertragen werden, das nach hiesigen Empfehlungen (i.d.R. innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn) für eine Thrombolyse infrage kommt.“

Weiter auf Seite 152 schlussfolgernd: „In der Gesamtschau gibt es zwar keinen zwingenden Beleg dafür, dass die Ergebnisse der COMMIT-Studie nicht auf die hiesige Behandlungssituation übertragbar sind, es gibt aber einige Anhaltspunkte dafür, dass dies zumindest angezweifelt werden muss. Insbesondere die im Vergleich zur CLARITY-Studie erheblich höhere Mortalitätsrate in der COMMIT-Studie gibt hierzu Anlass.“

Insgesamt ist die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse im IQWiG-Bericht ausführlich diskutiert und die entsprechende Bewertung vom IQWiG ausreichend begründet worden.

## Beschluss

Keine Änderung

### **3.1.5 Appell zur klaren Formulierung der Richtlinie, dass Stent-Patienten nicht betroffen sind sowie Anpassung der STEMI-Behandlungsdauer auf 12 Monate**

#### **Einwand**

Zusammenfassend steht die Entscheidung des G-BA, die kombinierte Clopidogrel/ASS-Plättchenhemmung nur wenige Tage nach einem STEMI-Herzinfarkt zu erstatten, im Kontrast zu den internationalen Therapiestandards, die in Leitlinien verankert sind.

Aus diesem Grund und wegen dem missverständlichen Therapiehinweis besteht die sehr konkrete Gefahr, dass große Patientenkollektive (u.a. Stent-Patienten) zukünftig nicht mehr optimal behandelt werden.

Wir schließen uns der Meinung der Fachgesellschaft der Kardiologen (DGK), die sie in ihrer Pressemeldung „Richtlinie gefährdet Patienten nach akutem Herzinfarkt“ vom 15. September zum Ausdruck bringt an. Falls hierbei ökonomische Gründe im Vordergrund stehen, sollten die seit der Einführung von Clopidogrel-Generika Mitte 2009 deutlich reduzierten Arzneimittelkosten (sowohl Listenpreise der Generika als auch 75% Rabattvertragsabdeckung des Original Plavix® in der GKV) mit in der Bewertung berücksichtigt werden.

Zitate 16 bis 18.

#### **Bewertung**

Zur Bewertung hinsichtlich Patienten nach Stentimplantation siehe vorherige Einwände.

Es handelt sich um eine Nutzenbewertung nach § 35b Abs 1 SGB V von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie. Der Vergleich der Listenpreise der Clopidogrel-Generika im Vergleich zum Original ist nicht Teil dieser Fragestellung.

Zitat 16: Hamm CW; Zeymer U: IQWiG gegen den Rest der Welt. Kardiologie 2009;3(3):207-10

Hierbei handelt es sich nicht um wissenschaftliches Erkenntnismaterial,

Zitat 17: Darius H; Münzel T; Huber K; Sultan E; Walter U: Clopidogrel Salts – Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. J Kardiol 2009 (ab 30.11.2009 verfügbar)

Bewertung:

Die Literaturstelle ist nicht beigefügt. Sie ist aber frei zugänglich. Es geht um die Bewertung der unterschiedlichen Salze des Wirkstoffs, insbesondere Besilat. Dies war nicht Gegenstand der Bewertung des IQWiG.

Die Fachinformationen von besilathaltigem Clopidogrel und hydrogensulfathaltigem Clopidogrel erstrecken sich auf identische Indikationen, wie unten beispielhaft dargestellt.

Arzneimittel	Clopidogrel AbZ 75 mg Filmtabletten Stand Juli 2009	Plavix® 75 mg Filmtabletten Stand August 2009
Salz	Besilat	Hydrogensulfat
Zugelassenes Anwendungsgebiet	<p>4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit</li> </ul>	<p>4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit</li> </ul>

	<p>ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit akutem Koronarsyndrom: <ul style="list-style-type: none"> <li>– akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).</li> <li>– akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.</li> </ul> </li> </ul> <p>Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.</p>	<p>ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit akutem Koronarsyndrom: <ul style="list-style-type: none"> <li>– akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS),</li> <li>– akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.</li> </ul> </li> </ul> <p>Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.</p>
--	--	--

Insofern ist der auf den Wirkstoff „Clopidogrel“ ohne Bezug zum Salz formulierte Beschlussentwurf des G-BA sachgerecht.

Zitat 18: Zeymer U; Hamm C; Böhm M: Richtlinie gefährdet Patienten nach akutem Herzinfarkt. Presstext DGK 9/2009

Bewertung:

Es handelt sich nicht um wissenschaftliches Erkenntnismaterial.

## Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

### 3.2 Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb vom 12.10.2009

#### Einwand

Wir (Bristol-Myers Squibb) gehen konform, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung eine Therapie mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure für zwölf Monate von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet bekommen. Damit folgt der G-BA den Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften.

Jedoch ist der Beschluss für Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung (STEMI) nicht konform mit den Leitlinien. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen ausdrücklich die Clopidogrel-Therapie nach dem stationären Aufenthalt für mindestens zwölf Monate.

Zitat 1

#### Bewertung

Siehe hierzu Bewertung der Einwände der Firma Sanofi Aventis.

Das Zitat entspricht Zitat 5 bei der Firma Sanofi Aventis.

#### Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinientextes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

### Einwand

Beim akuten STEMI stellt die internationale Therapie mit Stenting heute die Standardtherapie dar. Eine Lysetherapie kommt nur noch in den Fällen, in denen kein Katheterlabor mit der Möglichkeit zum Stenting in kurzer Zeit zur Verfügung steht, zum Einsatz. Der Nutzen von Clopidogrel nach Stentimplantation im Rahmen der akuten Behandlung des STEMI wurde vom IQWiG nicht bewertet.

### Bewertung

Studien zur primären PCI waren in der Bewertung des IQWiG nicht ausgeschlossen, entsprechende Studien wurden jedoch nicht gefunden.

Siehe Auswertung zu der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis.

### Beschluss

Keine Änderung

### Einwand

Da die Krankenhäuser von dem Versorgungsausschluss nicht betroffen sind, bedeutet der Beschluss eine Begrenzung der Therapiedauer auf den Krankenhausaufenthalt - in Deutschland mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von sieben Tagen.

### Bewertung

Es ist zutreffend, dass der Richtlinienentwurf des G-BA den Einsatz von Clopidogrel plus ASS beim STEMI nur für den stationären Aufenthalt vorsah. Es ist davon auszugehen, dass der stationäre Aufenthalt variabel ist im Hinblick auf Schwere und Verlauf der Erkrankung.

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis.

### Beschluss

Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation und der Tatsache, dass eine Studie im stationären Bereich mit einer Studiendauer von bis zu 28 Tagen durchgeführt wurde, wird im Beschlusstext die Formulierung „während eines stationären Krankenhausaufenthalts“ ersetzt durch „während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen“.

#### Einwand

Die Publikation der deutschen Daten (ACOS) konnte zeigen, dass Patienten mit akutem STEMI nach Entlassung aus dem Krankenhaus unter der Kombination mit Acetylsalicylsäure signifikant geringere Mortalitätsraten und Reinfarkte aufwiesen als Patienten, die nach der Krankenhauserlassung nur Acetylsalicylsäure erhielten (Zitat 2).

#### Bewertung

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis. Das Zitat 2 entspricht auch dem Zitat 2 der Firma Sanofi Aventis.

#### Beschluss

Keine Änderung bezüglich der vorgelegten Literatur.

Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation und der Tatsache, dass eine Studie im stationären Bereich mit einer Studiendauer von bis zu 28 Tagen durchgeführt wurde, wird im Beschlusstext die Formulierung „während eines stationären Krankenhausaufenthalts“ ersetzt durch „während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen“.

#### Einwand

Somit werden durch einen Versorgungsausschluss von Clopidogrel STEMI-Patienten, die im Rahmen der akuten Versorgung einen Stent erhalten haben, einem unkalkulierbaren Risiko für einen Reinfarkt und Tod ausgesetzt (Zitat 3).

## Bewertung

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis.

Das Zitat 3 entspricht Zitat 16 der Firma Sanofi Aventis.

## Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinientextes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

## Einwand

Silber et al. beschreiben in ihrer Publikation, dass eine zu kurze Verordnung von Clopidogrel nach Stentimplantation: „Den Patienten im kritischen Intervall nach Stentimplantation, also der Zeit bis zur vollständigen Endothelialisierung, Clopidogrel vorzuenthalten, stellt **grob ärztliches Fehlverhalten** dar.“

## Bewertung

Der Übersichtsartikel von Silber et al. stellt eine „Diskussion von ausgewählter Literatur, Leitlinien und Therapiehinweisen der Kassenärztlichen Vereinigungen“ dar. Es handelt sich nicht um eine systematische Recherche der Literatur, wie sie das IQWiG durchgeführt hat.

Korrekt ist, dass randomisierte, direkt vergleichende, prospektive klinische Untersuchungen zum Stellenwert von Clopidogrel plus ASS versus ASS-Monotherapie nicht verfügbar sind, so dass eine Abwägung des Nutzens und Schadens auf dieser Grundlage nicht stattfinden kann.

Ansonsten siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis.

## Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

### **3.3 Stellungnahme vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) vom 25.09.2009**

#### **3.3.1 Trennung nach STEMI/NSTEMI-Patienten nicht sachgerecht**

##### **Einwand**

Für die Aufspaltung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom für Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI) einerseits und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) andererseits besteht kein sachlicher Grund.

##### **Bewertung**

Literatur wird nicht angegeben.

Zur Argumentation wird auf die Auswertung der Einwände der Firma Sanofi Aventis verwiesen.

##### **Beschluss**

Keine Änderung

#### **3.3.2 Ausschluss aus der ambulanten Versorgung bei STEMI-Patienten i. U. zu NSTEMI-Patienten widerspricht aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

##### **Einwand**

Der G-BA liefert keine Begründung dafür, warum er die Versorgung von Herzinfarktpatienten mit ST-Streckenhebung mit Clopidogrel/ASS aus der ambulanten Versorgung ausschließen will. Dies steht im Widerspruch zu den Studienergebnissen.

## Bewertung

Literatur wird nicht angegeben.

Dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses liegt eine Bewertung des IQWiG zugrunde. In der Bewertung des IQWiG wurden keine Studien zum Vergleich der Kombinationstherapie mit einer Acetylsalicylsäure-Monotherapie bei einer längerfristigen Behandlung nach stationärem Krankenhausaufenthalt identifiziert. Insofern liegt kein Beleg dafür vor, dass die Kombinationsbehandlung nach dem stationären Krankenhausaufenthalt einen höheren Nutzen als Schaden hat im Vergleich zur alleinigen Gabe von Acetylsalicylsäure.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand

Die Dauer des stationären Aufenthalts nach Herzinfarkt beträgt derzeit durchschnittlich nur noch fünf bis sieben Tage, in denen die Patienten auch weiterhin mit Clopidogrel plus ASS behandelt werden können. Die Annahme, dass die Doppelplättchenhemmung nur im Krankenhaus wirkt, entbehrt der Rationalität.

## Bewertung

Es ist davon auszugehen, dass der stationäre Aufenthalt variabel ist im Hinblick auf Schwere und Verlauf der Erkrankung.

Der Gemeinsame Bundesausschuss unterstellt nicht, dass ein Arzneimittelwirkstoff in Abhängigkeit vom Versorgungssetting wirkt.

Siehe auch Auswertung der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis.

## Beschluss

Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation und der Tatsache, dass eine Studie im stationären Bereich mit einer Studiendauer von bis zu 28 Tagen durchgeführt wurde, wird im Beschlusstext die Formulierung „während eines stationären Krankenhausaufenthalts“ ersetzt durch „während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen“.

### 3.3.3 Anreiz zur Fehlsteuerung

## Einwand

Die beabsichtigte Verordnungseinschränkung von Clopidogrel führt zu Fehlsteuerungen, denn die weiterhin erstattungsfähige Therapiealternative besteht in der Gabe von anderen Thienopyridinen, selbst wenn es zu diesen einen Therapiehinweis gäbe.

## Bewertung

Literatur wird hier nicht vorgelegt, ein Wirkstoff wird nicht benannt. Darüber hinaus ist das IQWiG beauftragt, auch zu Prasugrel eine Nutzenbewertung durchzuführen.

## Beschluss

Keine Änderung

### 3.3.4 Keine Grundlage für eine Verordnungseinschränkung für Stent-Patienten

## Einwand

ACS-Patienten mit Stent wurden im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG nicht untersucht.

## Bewertung

Siehe hierzu Auswertung der Einwände der Firma Sanofi Aventis.

## Beschluss

Keine Änderung

### **3.4 Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) vom 12.10.2009**

**Der Beschlussentwurf ist für die Mehrzahl der Patienten weder relevant noch umsetzbar**

#### **Einwand**

Der Beschlussentwurf ist grob missverständlich, da der zugrundeliegende IQWiG-Bericht Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), die akut mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) und Koronarstenting behandelt wurden, gar nicht betrachtet hat. Die Versorgungsdaten zeigen aber, dass diese Patienten etwa 50 % bis 70 % der Patienten mit STEMI ausmachen.

Zitate 1 bis 3

#### **Bewertung**

Zitat 1 des VFA (Zeymer U; Gitt AK; Junger C; et al. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. Eur Heart J 2006;27(22):2661-6) entspricht Zitat 2 der Firma Sanofi Aventis.

Zitat 2 (Zeymer U; Gitt AK; Zahn R; et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. Acute Card Care 2008;10(1):43-8) entspricht Zitat 3 der Firma Sanofi Aventis.

Zitat 3 (Tebbe U; Messer C; Stammwitz E; et al. Rückgang der Krankenhaus-Sterblichkeit und verbesserte Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt – Erste Ergebnisse des SAMI-Registers. Dtsch Med Wochenschr 2007;132(30):1559-66) entspricht Zitat 4 der Firma Sanofi Aventis.

Bewertung siehe bei den entsprechenden Zitaten.

#### Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

#### Einwand

Durch die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel werden Patienten, die im Rahmen der Akutbehandlung des ACS einer PCI mit Koronarstenting unterzogen werden, einem unkalkulierbaren Risiko für einen Reinfarkt und/oder Tod ausgesetzt.

Zitat 4

#### Bewertung

Es handelt sich um die Arbeit von Silber aus dem Deutschen Ärzteblatt (Silber S; et al. Akutes Herzinfarkttrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/53220/>) siehe Auswertung der Einwände der Firma Bristol-Myers Squibb.

#### Beschluss

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

## **Der Beschlussentwurf missachtet nationale und internationale Leitlinien.**

### **Einwand**

Der Beschluss steht in diametralem Gegensatz zu den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Zitate 5 und 6

### **Bewertung**

Zitat 5 (European Society of Cardiology. ESC Guidelines: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-AMI-FT.pdf>) ist die europäische Leitlinie, siehe Zitat 5 bei der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis.

Zitat 6 (Zeymer U; Hamm C; Böhm M. Richtlinie gefährdet Patienten nach akutem Herzinfarkt. <http://www.dgk.org/presse/includes/pdf/20090915Clopidogrel.pdf>) ist eine Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie,

### **Beschluss**

In der rechten Spalte des Richtlinien textes wird folgender Hinweis aufgenommen:

„Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

## **Unterschiedliche Therapiedauer bei STEMI- und NSTEMI-Patienten ist überholt**

### **Einwand**

Wie die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie betont, ist die Unterscheidung der Therapiedauer zwischen STEMI und NSTEMI veraltet und deckt sich nicht mit aktuellen Forschungsergebnissen und aktuellen Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften.

Zitat 7

### **Bewertung**

Zu diesem Argument siehe Auswertung zu den Einwänden der Firma Sanofi Aventis.

### **Beschluss**

Keine Änderung

### **Einwand**

Im Übrigen ist nicht verständlich, warum die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie als zuständige Fachgesellschaft nicht auch formal als Stellungnahmeberechtigte in den Tragenden Gründen unter 3.1 genannt und angeschrieben wird.

### **Bewertung**

Mit Beschluss vom 19. Februar 2009 hat der G-BA die Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V in der ab 1. Januar 2009 geltenden Fassung bestimmt.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundeanzeiger bekannt gemacht, so dass auch die Deutsche Gesellschaft für

Kardiologie die Möglichkeit hatte, sich über die Beschlussfassung zu informieren und sich dazu zu äußern.

Beschluss

Keine Änderung

## Defizite des IQWiG-Berichts

### Einwand

Es wurde im IQWiG-Bericht systematisch Evidenz ausgeschlossen, was zu falschen Ergebnissen führt:

- Der alleinige Fokus auf randomisierte, klinische Studien ist nicht haltbar. Die gesamte Studienlandschaft ist einzubeziehen.

### Bewertung

Der IQWiG-Bericht beruht auf randomisierten klinischen Studien, die dann systematisch zusammengefasst werden. Das Vorgehen ist sachgerecht. Literatur wird an diesem Punkt vom VFA nicht angegeben.

### Beschluss

Keine Änderung

### Einwand

- Fehlende Berücksichtigung von Metaanalysen.

Zitate 9, 10 und 11

### Bewertung

In der Literaturliste wird aufgeführt:

- Bowry (Bowry AD; Brookhart MA; Choudhry NK. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Clopidogrel Plus Aspirin as Compared to Antiplatelet Monotherapy for the Prevention of Vascular Events. Am J Cardiol 2008;101(7):960-6) als Zitat 8,
- Helton (Helton TJ; Bavry AA; Kumbhani DJ; Duggal S; Roukoz H; Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients

with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Am J Cardiovasc Drugs 2007;7(4):289-97) als Zitat 9 und

- Keller (Keller TT; Squizzato A; Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD005158) als Zitat 10 aufgeführt.

Zum Inhaltlichen siehe Auswertung der Einwände der Firma Sanofi Aventis.

Das Zitat Bowry entspricht dort dem Zitat 13.

Helton entspricht dort dem Zitat 14.

Keller entspricht dem Zitat 12.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand

- Fehlende Berücksichtigung von Registerstudien.

ACOS-Register Zitate 12 und 13 sowie SAMI-Register Zitat 14.

## Bewertung

Die Zitate zum ACOS-Register entsprechen den Zitaten 2 und 3 in der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis. Das SAMI-Register entspricht dem Zitat 4 bei Sanofi Aventis.

Zur inhaltlichen Bewertung siehe dort.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand

- Relevante Studien werden missachtet. Die Übertragbarkeit der COMMIT-Studie wird vom IQWiG mit dem Hinweis auf chinesische Patienten angezweifelt (Zitat 15). In anderen IQWiG-Berichten werden Studien aus China als Basis für die Bewertung der Therapiesicherheit hinzugezogen, siehe hierzu Zitate 16 bis 18.

## Bewertung

Siehe Auswertung der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis.

## Beschluss

Keine Änderung

### **3.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 10.11.2009 (Eingang nach Ende der Stellungnahmefrist)**

In der nicht fristgerecht eingegangenen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sind keine Argumente enthalten, die nicht bereits bewertet wurden.