



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10586 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit  
Herrn Ministerialdirektor  
Dr. Ulrich Orlowski  
11055 Berlin

**Besuchsadresse:**  
Wegeleystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**

**Telefon:**  
030 276838210

**Telefax:**  
030 276838206

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
hn

**Datum:**  
23. September 2013

**Ergänzende Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss  
des G-BA vom 16. Mai 2013 über einen Verordnungsaußchluss von Dipyridamol  
in Kombination mit Acetylsalicylsäure**

Sehr geehrter Herr Dr. Orlowski,

mit Schreiben vom 16. Juli 2013 bitten Sie um eine ergänzende Stellungnahme des G-BA zur Bewertung der Unzweckmäßigkeit des Kombinationsarzneimittels mit den Wirkstoffen Dipyridamol plus ASS nach § 92 Abs. 1 Satz 1 vierter Halbsatz SGB V unter Berücksichtigung der aktuellen Position der Zulassungsbehörden. Dieser Bitte kommen wir hiermit nach.

Aufgabe des G-BA ist es, das Wirtschaftlichkeitsgebot in Bezug auf die Erbringung und Verordnung von unwirtschaftlichen und/ oder unzweckmäßigen Leistungen im System der gesetzlichen Krankenversicherung selbsttätig zu konkretisieren (BSG, Urt. v. 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 28).

Der G-BA ist nach Prüfung der Evidenz zu der Schlussfolgerung gekommen, dass Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig einzustufen ist. Dieses Bewertungsergebnis findet seine Begründung darin, dass sich für Dipyridamol plus ASS kein Beleg dafür ergab, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol plus ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dem fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen steht aber ein Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung gegenüber. Dieser größere Schaden ergibt sich insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie. In der Langzeittherapie gibt es darüber hinaus einen Beleg für häufigere Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter der Kombinationsbehandlung sowie für einen größeren Schaden bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gegenüber ASS.

Es stellt keinen Widerspruch zur aktuellen Zulassungssituation von Aggrenox® dar, wenn der G-BA bei einer vergleichenden Betrachtung zur Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel



zu der Schlussfolgerung gelangt, dass sich die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol plus ASS aufgrund ihres erhöhten Schadenspotentials gegenüber einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel als unzweckmäßig erweist.

Der G-BA hat andere Entscheidungsgrenzen bei der Beurteilung der Unzweckmäßigkeit hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV als die Zulassungsbehörde bei der Nutzen-Risiko-Abwägung. Die Entscheidung über zulassungsrelevante Fragestellungen, die im Wesentlichen auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln zielen, ist nicht in Gänze deckungsgleich mit einer an der finanziellen Stabilität des Systems der gesetzlichen Krankenversicherung ausgerichteten Gewährleistung einer therapeutischen und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln. Die Schlussfolgerung des G-BA, dass sich Dipyridamol plus ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS/ Clopidogrel als unzweckmäßig erweist, bewegt sich im Entscheidungsrahmen, den § 92 Abs. 1 Teilsatz 4 SGB V vorgibt und verstößt nicht gegen die Bindungswirkung der Zulassung. Auch wenn die Zulassungsbehörde daher im Rahmen ihres besonderen arzneimittelrechtlichen Prüfprogramms für Kombinationspräparate (§ 25 Abs. 2 Nr. 5a AMG) dazu kommt, dass die Kombination sinnvoll ist, weil keine der beiden einzelnen Komponenten die Aktivität der anderen (negativ) beeinflusst, und dass es sich bei beiden Komponenten (Dipyridamol und ASS) um unabhängige und durch deren Zusammenfügung ergänzende antithrombotische Wirkmechanismen handelt, steht dies nicht in Widerspruch zu der Entscheidung des G-BA, dass Thrombozytenaggregationshemmer als Einzelsubstanzen zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA unter Berücksichtigung der Zwecksetzungen des SGB V regelmäßig vorzuziehen sind und sich die fixe Kombination von Dipyridamol plus ASS als unzweckmäßig erweist. Unter diesem Blickwinkel ist nicht auszuschließen, dass in Einzelfällen die Verabreichung einer fixen Kombination indiziert sein kann; solchen Fällen ist allerdings dadurch ausreichend Rechnung getragen, dass nach § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V der Vertragsarzt in medizinisch begründeten Einzelfällen derartige Arzneimittel, die der G-BA generell als unzweckmäßig/ unwirtschaftlich eingestuft hat, ausnahmsweise mit Begründung verordnen darf.

Die Zulassungsentscheidung soll dem G-BA im Hinblick auf die abstrakten Feststellungen über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des betroffenen Arzneimittels eine verbindliche Ausgangslage für die darauf aufbauenden Bewertungen nach den Maßstäben des gesetzlichen Krankenversicherungsrechts bieten. Die Zielsetzungen des SGB V knüpfen demnach zutreffend an die Zulassung an und verbinden mit der Forderung an eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot Rechnung tragende effiziente Versorgung mit Arzneimitteln die Erwartung eines im direkten Vergleich mit anderen Behandlungsmaßnahmen günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses, gehen insoweit also über die Voraussetzungen, wie sie relevant für die Entscheidung der Zulassungsbehörden sind, hinaus. Eine an der finanziellen Stabilität des Systems der gesetzlichen Krankenversicherung ausgerichtete Beschlussfassung soll eine therapeutisch und wirtschaftlich möglichst effiziente Verordnung von Arzneimitteln gewährleisten; auf die Versorgung mit einem konkreten Arzneimittel besteht ebensowenig Anspruch wie auf eine maximale Arzneimittelauswahl. Die arzneimittelrechtliche Zulassung entfaltet insoweit negativ vorgreiflichen Charakter für die Verordnungsfähigkeit, bedeutet aber nicht schon, dass es auch verordnungsfähig sein müsste bzw. nicht für nicht verordnungsfähig erklärt werden könnte. Die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Arzneimittels ist also insoweit zu beachten, als sie nach den Vorgaben des § 25 Abs. 2 AMG eine abschließende Prüfung über eine ausreichende Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit – mit anderen Worten das Fehlen von Versagungsgründen – über das in Rede stehende Arzneimittel vollzieht (grundlegend zur Beachtung der arzneimittelrechtlichen Zulassung BSG, Ur. v. 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R, Rn. 71). Während die Zulassungsbehörden also ausgehend von der Grundsystematik der §§ 21, 25 AMG, dem Prinzip folgend eine möglichst breite Auswahl an Therapiemöglichkeiten zu erhalten, die Unbedenklichkeit eines Arzneimit-



tels für sich genommen und ggf. in relativer Betrachtung zu Therapiealternativen allein hinsichtlich der Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Profiles nach dem Stand der gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisse vornehmen („untere Grenze“), ist es originäre Aufgabe des G-BA unter Rezeption des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse, die in der GKV effektivste Versorgung u.a. mit Arzneimitteln anhand der in der GKV geltenden Maßstäbe zur Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Leistungen herauszuarbeiten („obere Grenze“). Hierbei ist die Beurteilung des therapeutischen Nutzens hinsichtlich Ausmaß und Relevanz aller in die Bewertung einbezogener Parameter im direkten Vergleich zu alternativen Therapieoptionen anhand des Standes der medizinischen Erkenntnisse zentraler Bestandteil des Bewertungsvorganges des G-BA zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes. Ausgehend hiervon widerspricht die Schlussfolgerung einer Unzweckmäßigkeit auch nicht der Feststellung der Zulassungsbehörde, dass die Kombination von Dipyridamol plus ASS nach den Vorgaben des AMG ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis hat und ein Versagungsgrund u.a. nach § 25 Abs. 2 Nr. 5a AMG nicht vorlag.

Darüber hinaus nehmen etwaige der Zulassungsentscheidung zugrunde liegende weitergehende Begründungen und Erwägungen nicht an der Drittbindungswirkung der Zulassung teil (OVG NRW, Urt. v. 13.03.2013 – 13 A 2806/09, Rn. 82 f.; generell auch: BSG, Urt. v. 27.09.2005 – B 1 KR 6/04 R, Rn. 22).

Die Einbeziehung der Zulassungsbehörde ist für Stellungnahmeverfahren gemäß § 92 Abs. 3a SGB V zu Richtlinienentscheidungen nicht vorgesehen. Davon unbenommen war dem G-BA der wesentliche Sachverhalt hinsichtlich der für den G-BA verbindlichen Feststellungen der Zulassungsbehörde, nicht zuletzt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren eingegangenen umfangreichen Unterlagen, bekannt.

Der G-BA hat mit den Langzeitstudien ESPS-2 (die der Zulassungsentscheidung im Jahr 2001 zugrunde lag), JASAP und PROfESS für seine Bewertung der Zweckmäßigkeit zum Teil anderes relevantes Studienmaterial herangezogen, in seine Entscheidung – anders als die Zulassungsbehörde – eine vergleichende Betrachtung des therapeutischen Nutzens sowohl gegenüber dem Komparator ASS als auch gegenüber Clopidogrel einfließen lassen und hierauf aufbauend in einer Gesamtschau aller in den als maßgebliches Bewertungsmaterial herangezogenen Studien untersuchten patientenrelevanten Endpunkte eine Gewichtung hinsichtlich deren Ausmaß und Wahrscheinlichkeit vorgenommen.

Bezüglich der JASAP-Studie, die den Zulassungsbehörden vorlag, ist die Pharmacovigilance Working Party der EMA im April 2010 zu der Schlussfolgerung gekommen, dass die Ergebnisse der Studie das bestehende positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dipyridamol plus ASS für die europäische Population nicht verändern. Diese Feststellung bezieht sich auf die Risikobewertung und damit die Frage der Sicherheit von Dipyridamol plus ASS. In der Nutzenbewertung mit Blick auf die Zweckmäßigkeit des Arzneimittels hat der G-BA die JASAP-Studie als methodisch adäquat angelegte Nicht-Unterlegenheitsstudie mit keinen wesentlichen Mängeln und damit als für die Bewertung relevante Studie eingestuft. Das Studienziel, Testung auf Nicht-Unterlegenheit, ist nicht nachgewiesen worden. Die Studie zeigte hinsichtlich der Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle Ergebnisse zuungunsten von Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit ASS. Es gibt keine medizinischen Hypothesen für Unterschiede zwischen Kaukasiern und Asiaten bei der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS und Dipyridamol und die Daten zeigen auch keine diesbezügliche Effektmodifikation. Auch das schriftliche und mündliche Stellungnahmeverfahren ergab zu dieser Frage keine Anhaltspunkte, die eine andere Einschätzung mit Blick



auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse rechtfertigen würden (vgl. Protokoll der mündlichen Anhörung vom 11.02.2013).

Wie jedoch bereits in den Tragenden Gründen zum Beschluss auf S. 7 und 8 ausgeführt, käme der G-BA auch ohne Einbeziehung der JASAP-Studie zum selben Ergebnis in der Nutzen-Schaden-Abwägung und damit der Bewertung der Zweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS/Clopidogrel.

Aus der Betrachtung der drei Einzelstudien ESPS-2, JASAP und PRoFESS wird deutlich, dass bei fast allen Endpunkten zum therapeutischen Nutzen, darunter wichtigen Endpunkten wie Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität und tödliche Schlaganfälle, keine Unterschiede zwischen Dipyridamol plus ASS und den Komparatoren ASS bzw. Clopidogrel bestehen. Das Ergebnis bei den nicht tödlichen Schlaganfällen zugunsten von Dipyridamol plus ASS in ESPS-2 wird durch das negative Ergebnis der JASAP-Studie zumindest infrage gestellt. Auf der Schadensseite dagegen zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol plus ASS bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse jeweils in zwei der drei Studien sowie in einer Studie hinsichtlich intrakranieller Blutungen. Angesichts dieser Auswertung der Studienlage wird der Einsatz der Fixkombination von Dipyridamol plus ASS als unzweckmäßig bewertet. Insbesondere vor dem Hintergrund der therapeutischen Alternativen mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern, für die ein vergleichbares Schadenspotential nicht bekannt ist, bewertete der G-BA den in Studien höchster Evidenzklasse konsistent ableitbaren Beleg für einen höheren Schaden gegenüber dem nicht mit einem gleichen konsistenten Nachweisniveau abbildbaren additiven Effekt der Kombination zweier unterschiedlicher antithrombotischer Wirkmechanismen im Hinblick auf die Vermeidung von Schlaganfällen (nicht tödliche Schlaganfälle) als schwerwiegender. Dieses Wertungsergebnis mit Blick auf die Identifikation der für die Versicherten zweckmäßigsten Behandlungsweise rechtfertigt sich insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass bei anderen gewichtigen Endpunkten wie der Gesamtsterblichkeit keine signifikanten Effekte erzielt wurden.

Mit Blick auf die Bewertung der Endpunkte hat der G-BA neben den schwerwiegenden Blutungsereignissen, bei denen sich in der Meta-Analyse der drei Langzeitstudien ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Dipyridamol plus ASS gegenüber Clopidogrel/ ASS zeigte, auch Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gegenüber ASS als relevant für die Bewertung der Zweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS im Hinblick auf die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV erachtet. Er hat damit in der Gewichtung der Endpunkte die Betrachtungsweise weiter gefasst als es für die Zulassungsbehörden bei der Bewertung der Sicherheit von Arzneimitteln im Verkehr im Grundsatz geboten ist.

Im Lichte dieser Betrachtungen sind die Anforderungen, die § 92 Abs. 1 S. 1 Halbs. 3 SGB V an den Beleg der Unzweckmäßigkeit eines Arzneimittels stellt, im vorliegenden Fall erfüllt.

Mit freundlichen Grüßen

Josef Hecken