



Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Vorab per Fax: 030-275838-105

Dr. Ulrich Orlowski

Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2
Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330

FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847

E-MAIL ulrich.orkowski@bmg.bund.de

226-21432-01

Berlin, 7. Oktober 2013

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 16. Mai 2013

hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse:

Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure

Anforderung einer weiteren ergänzenden Stellungnahme gemäß § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihre ergänzende Stellungnahme vom 23. September 2013 (Eingang im BMG am 25. September 2013). Zur Prüfung der Vereinbarkeit des Beschlusses mit den Feststellungen der Zulassungsbehörden zu diesem Kombinationsarzneimittel ergibt sich unter Berücksichtigung Ihrer ergänzenden Stellungnahme weiterer Klärungsbedarf hinsichtlich der Bewertung der zugrunde gelegten Studien und der Risikoeinschätzung des Arzneimittels. Zu diesen beiden Punkten hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit folgende Stellungnahme abgegeben:

„In der Metaanalyse des IQWiG wurden hinsichtlich von Langzeiteffekten drei aktiv kontrollierte klinische Studien gepoolt. Die ESPS-2 Studie und die JASAP Studie verglichen Aggrenox® mit ASS, die PROFESS Studie verglich Aggrenox® mit Clopidogrel. Aus BfArM-Sicht sind wir aber der Ansicht, dass die JASAP-Studie aufgrund der Nicht-Vergleichbarkeit der Studienpopulationen (nicht vergleichbare Risikofaktoren) nicht hätte einbezogen werden dürfen. Gleichzeitig halten

wir die Ergebnisse der ESPRIT-Studie für relevant und haben diese auch in unserer Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses berücksichtigt.

Die Autoren der IQWiG Analyse begründen die Zusammenfassung der drei Studien als gerechtfertigt, da keine Hinweise darauf vorlägen, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall voneinander unterscheiden. Sie nennen als Basis für diese Einschätzung die Ergebnisse der CAPRIE-Studie. In Bezug auf Blutungsrisiken trifft die Einschätzung des IQWiG u. E. aber so nicht zu: Aus der Publikation zur CAPRIE-Studie geht hervor, dass gastrointestinale Blutungen unter ASS signifikant häufiger aufgetreten sind als in der Patientengruppe, die mit Clopidogrel behandelt wurde (Clopidogrel 1,99 %; ASS 2,66 %; $p < 0,05$). Darüber hinaus waren mehr Patienten in der ASS-Gruppe von intrakraniellen Blutungen betroffen (tödlich oder nicht tödlich) als in der Patientengruppe, die mit Clopidogrel behandelt wurde (51 [0-53 %] vs 37 [0-39 %]). Daher ist zu schlussfolgern, dass sich das Blutungsrisiko von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheidet. Allerdings besteht die Einschränkung, dass die dieser Aussage zugrundeliegende CAPRIE-Studie eine relativ hohe ASS-Dosis betrachtet hat.

In der PRoFESS-Studie (20.332 Patienten) wurden Patienten nach ischämischen Schlaganfall entweder mit Dipyridamol plus ASS oder mit Clopidogrel (75 mg/d) sekundärprophylaktisch behandelt. Das Studienprotokoll wurde im Verlauf der Studie wiederholt geändert. Der primäre Endpunkt Reinsult trat bei 8,8 % der mit Clopidogrel und bei 9 % der mit Dipyridamol/ASS behandelten Patienten auf. Schwere Blutungen traten bei Patienten, die mit Dipyridamol+ASS behandelt wurden, häufiger auf als in der Patientengruppe, die mit Clopidogrel behandelt wurde. Diese beziehen sich auf intrakranielle Blutungen unter Aggrenox®, die nur im Vergleich zu Clopidogrel (jedoch nicht im Vergleich zu ASS) signifikant häufiger aufgetreten waren, wobei die Häufigkeit schwerer intrakranieller Blutungen mit andauernder Behinderung oder Todesfolge in beiden Therapiearmen (Aggrenox®/Clopidogrel) nicht signifikant unterschiedlich war. Bei dem Vergleich zwischen der Kombination von Dipyridamol + ASS und Clopidogrel kann jedoch nicht unterschieden werden, ob das erhöhte Blutungsrisiko in der ASS+Dipyridamol Gruppe auf die Kombination der Wirksubstanzen oder auf das ASS allein zurückzuführen ist. Ein vergleichender Studienarm, in dem Patienten mit ASS allein behandelt werden, fehlte.

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass aber die PRoFESS-Studie insgesamt bei einer Betrachtung des vergleichenden Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Aggrenox®/Clopidogrel zu der Aussage kommt, dass Aggrenox® und Clopidogrel als vergleichbar einzuschätzen seien. Bei gemeinsamer Betrachtung der Endpunkte erneuter Schlaganfall und Blutung werden keine signifikanten Un-

terschiede festgestellt. Darüber hinaus wurde als positiver Effekt eine signifikante Reduktion des Auftretens bzw. der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz in der Aggrenox®-Gruppe gezeigt.

Werden die beiden Langzeitstudien - ESPS-2-Studie und JASAP-Studie - der IQWiG-Analyse betrachtet, in denen Aggrenox® direkt mit ASS allein verglichen wurde, sieht man hinsichtlich der aufgetretenen Blutungen keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen. Die PRoFESS-Studie aufgrund der ca. 20.000 untersuchten Patienten hat in der Metaanalyse aber eine entsprechend starke Gewichtung von 89 % und beeinflusst daher das Gesamtergebnis wesentlich.

Die ESPRIT-Studie blieb in der IQWiG-Analyse unberücksichtigt, weil „das Design der ESPRIT-Studie zu einer Behandlungssituation führte, welche nicht den deutschen Zulassungsstatus abbildete“. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von ASS (vom behandelnden Arzt zu entscheiden: 30- 325 mg/d; median 75 mg) allein oder mit zusätzlich verabreichtem Dipyridamol zur Sekundärprophylaxe nach TIA oder Schlaganfall verglichen. Schwere Blutungen traten in der mit ASS allein behandelten Patientengruppe häufiger auf als unter der Kombinationsbehandlung (3,9 % vs. 2,6 %). Aus Sicht des BfArM hätte die ESPRIT Studie in der IQWiG-Analyse aber durchaus berücksichtigt werden können, da die freie Wahl der Dosierung durch den behandelnden Arzt eher die tatsächliche Praxis der Behandlung reflektiert als dies in anderen klinischen Studien der Fall ist.

Wir stimmen insofern nicht der Schlussfolgerung des IQWiG zu, dass dem fehlenden Zusatznutzen ein Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung gegenüber steht und dass sich der größere Schaden insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie ergibt. Auf der Grundlage der vorhandenen Studiendaten kann u.E. nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich ein höheres Blutungsrisiko unter der Kombination von Dipyridamol+ASS im Vergleich zu ASS allein besteht.

Wenn der G-BA bei seiner Bewertung aufgrund der Metaanalyse des IQWiG ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis sieht, entspricht dies nicht der Auffassung des BfArM und bevor endgültig über den Verordnungs Ausschluss entschieden wird, würden wir einen fachlichen Austausch hierzu empfehlen.“

Ich bitte Sie daher um eine erneute ergänzende Stellungnahme zu der Bewertung der Unzweckmäßigkeit des Kombinationsarzneimittels nach § 92 Absatz 1 Satz 1 4. Halbsatz SGB V unter Berücksichtigung der Ausführungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Dabei sollen auch die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Im Vergleich von Aggrenox® mit ASS wurden in der Auswertung durch G-BA keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen gesehen (ESPS-2, JASAP). BfArM hält die Einbeziehung der ProFESS-Studie, die Aggrenox® mit Clopidogrel vergleicht, für fachlich nicht sachgerecht, da nach Ansicht des BfArM hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils Unterschiede zwischen ASS und Clopidogrel bestehen und insofern Clopidogrel und ASS nicht gemeinsam betrachtet werden dürfen. Wie wird die Einbeziehung der ProFESS-Studie begründet und käme G-BA auch ohne Einbeziehung der ProFESS-Studie zu dem Ergebnis, dass ein Verordnungsausschluss für Aggrenox gerechtfertigt ist?

- Die ProFESS-Studie zeigt ein signifikant höheres Auftreten von intrakraniellen Blutungen unter Aggrenox® im Vergleich zu Clopidogrel. Sie kommt allerdings zu dem Schluss, dass Aggrenox® und Clopidogrel als vergleichbar einzuschätzen seien („net benefit similar“). Werden die Endpunkte erneuter Schlaganfall und Blutung gemeinsam betrachtet, werden keine signifikanten Unterschiede in den Therapiearmen gesehen. Dem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen steht eine signifikante Reduktion des Auftretens bzw. der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz in der Aggrenox®-Gruppe gegenüber. Tödliche oder zu Behinderung führende intrakranielle Blutungen traten in beiden Therapiearmen - ohne signifikanten Unterschied - auf.
Ist es insofern gerechtfertigt, isoliert auf den Aspekt "Auftreten von intrakraniellen Blutungen unter Aggrenox®" abzuheben und die anderen Aspekte zu ignorieren?

- Es wird in diesem Zusammenhang außerdem auch die Frage gestellt, ob es richtig ist, ein Arzneimittel wegen signifikant häufigerer schwerwiegender Nebenwirkungen im Vergleich zu einem anderen Arzneimittel (hier: Clopidogrel) aus der Verordnungsfähigkeit auszuschließen, wenn dieses andere Arzneimittel ebenfalls grundsätzlich nicht verordnungsfähig ist und damit für gesetzlich Versicherte keine Therapiealternative darstellt, die verordnungsfähige Therapiealternative (hier: ASS) aber andererseits keinen relevanten Sicherheitsgewinn darstellt.

- Wird die vom G-BA gewählte Formulierung, wonach für die Therapie mit Aggrenox® im Vergleich zur „Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel)“ ein größerer Schaden belegt sei, der sich aus „häufiger auftretenden schwerwiegenden Blutungen in der Langzeittherapie“ ergebe unter Berücksichtigung der Studienlage, die gerade für das verordnungsfähige ASS im Vergleich zu Aggrenox® keine signifikanten Un-

terschiede hinsichtlich schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie zeigt, für klar, korrekt und unmissverständlich gehalten?

Es wird darauf hingewiesen, dass nach § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskunft unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Ulrich Orłowski