



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit
Herrn Dr. Ulrich Orlowski
Ministerialdirektor
11055 Berlin

Vorab per Fax: 0228 99 441-4920

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn

Datum:
11. Februar 2014

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 7. Oktober 2013 bitten Sie erneut 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 von Ihnen übermittelten Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Der Klarstellung halber sei eingangs darauf hingewiesen, dass der G-BA keine Risikoeinschätzung zum Arzneimittel Aggrenox® abgegeben hat. Die Feststellung der Unzweckmäßigkeit der fixen Kombination von Dipyridamol plus ASS basiert vielmehr auf einer Vergleichsbetrachtung und –beurteilung gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) unter Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten. Diese Art der vergleichenden Nutzenbewertung ist nicht Gegenstand der Prüfungen durch die Zulassungsbehörden zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels, so dass der G-BA ausgehend von insoweit bindenden Feststellungen zur ausreichenden Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels im Rahmen einer Vergleichsbetrachtung zu alternativen Therapieoptionen zu der Feststellung gelangen kann, dass sich das Arzneimittel gleichwohl als unzweckmäßig erweist, ohne dass er insoweit an die Feststellungen der Zulassungsbehörde gebunden wäre (LSG Berlin-Brandenburg, Urt. v. 7.6.2013/19.7.2013 – L 7 KA 164/09, Rn. 89 f. mwN). Diese Abgrenzung der Rechtssphäre der Zulassungsbehörde fußend auf dem Gefahrenabwehrrecht einerseits und der hinsichtlich der an der Stabilität der GKV ausgerichteten Versorgungsentscheidung des G-BA andererseits bedingt unterschiedliche Fragestellungen; Einschränkungen der an der arzneimittelrechtlichen Zulassung ausgerichteten Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln liegen unter Berücksichtigung des Auftrages des G-BA in diesem Segment das Wirtschaftlichkeitsgebot zu konkretisieren in der Natur der Sache (grundlegend zur Beachtung der arzneimittelrechtlichen Zulassung bei verordnungseinschränkenden Regelungen BSG, Urt. v. 31.05.2006 –



B 6 KA 13/05 R, Rn. 71; zur Sachgerechtigkeit eines allgemeinen Vorbehalts gegen Kombinationsarzneimittel BSG, Urt. v 14.12.2011 – B 6 KA 29/10 R, Rn. 40). Dem steht auch nicht entgegen, dass Gegenstand des Verordnungsausschlusses ein Kombinationsarzneimittel ist, hinsichtlich dessen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die Zulassungsbehörde ergänzend zu prüfen hat, ob „eine ausreichende Begründung fehlt, dass jeder Wirkstoff einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet, wobei die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel in einer risikogestuftten Bewertung zu berücksichtigen sind“ (§ 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG). Auch insofern stellt der G-BA die Feststellung der Zulassungsbehörde einer ausreichenden Begründung des Beitrags eines jeden Wirkstoffs zur positiven Beurteilung des Arzneimittels nicht in Frage. Eine von dieser Fragestellung abzugrenzende vergleichende Nutzenbewertung, inwieweit einer der in die Vergleichsbetrachtung einbezogenen Therapiealternativen ein Zusatznutzen beigemessen werden kann, ist jedoch nicht Gegenstand der Prüfung durch die Zulassungsbehörde. Insoweit gelten die obigen Ausführungen uneingeschränkt. Unter Meidung von Wiederholungen verweist der G-BA insofern auf seine umfangreichen Ausführungen in den Tragenden Gründen sowie in der ergänzenden Stellungnahme vom 23. September 2013. Während die Zulassungsbehörden also ausgehend von der Grundsystematik der §§ 21, 25 AMG eine Bewertung der Unbedenklichkeit eines Arzneimittels 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 generelle Verordnungsfähigkeit mit Blick auf das Wirtschaftlichkeitsgebot einschränkend) die in der GKV effektivste Versorgung u.a. mit Arzneimitteln anhand der in der GKV geltenden Maßstäbe zur Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Leistungen unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit 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.

Danach sind zusammengekommen unter dem Gesichtspunkt der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Verordnung andere als für die arzneimittelrechtliche Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmende Gewichtungen im Hinblick auf die Therapierelevanz von Nebenwirkungen, die Maßgeblichkeit der Studienlage oder die Bewertung von Endpunkten hinsichtlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit relevant, um im Rahmen des dem G-BA in diesem Zusammenhang nur eingeschränkter Kontrolle unterliegendem Beurteilungsspielraums die für die Versicherten zweckmäßigste Behandlungsweise zu identifizieren. Dabei sind u.a. allgemeine Besonderheiten bei der Verordnung eines Kombinationsarzneimittels, insbesondere hinsichtlich der fixen Dosierung von ASS in die Entscheidung eingeflossen. Zum anderen liegt der Schlussfolgerung der Unzweckmäßigkeit der Kombination von Dipyridamol plus ASS eine Gewichtung anhand der Therapierelevanz der in die Betrachtung einbezogenen Endpunkte und darauf aufbauend eine vergleichende Gesamtabwägung auch hinsichtlich der Aussagesicherheit zum Erreichen patientenrelevanter Endpunkte zu den Komparatoren ASS oder Clopidogrel als Monosubstanz zugrunde. Einen besonderen Stellenwert haben daher für den G-BA häufiger auftretende schwerwiegende Blutungen in der Langzeittherapie.

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 wir zu Ihren Fragen hinsichtlich der Bewertung der Studienlage wie folgt Stellung:

- Zur Einbeziehung der PRoFESS-Studie

Die PRoFESS-Studie wird für die Nutzenbewertung der Kombination Dipyridamol plus ASS als relevante, den Einschlusskriterien entsprechende Studie bewertet.

Hinsichtlich der Zusammenfassung der Komparatoren ASS und Clopidogrel ist festzustellen, dass der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Februar 2008 (in Kraft getreten am 4. Juni 2008) zur Verordnungseinschränkung von Clopidogrel in der Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit von einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen von Clopidogrel und ASS ausgegangen ist (vgl. Tragende Gründe vom 21.02.2008, S. 4).

Im Übrigen hat das IQWiG im Abschlussbericht zu Dipyridamol plus ASS die Zusammenfassbarkeit der Komparatoren ASS und Clopidogrel zunächst als medizinisch begründete Basishypothese gewertet. Auf Grundlage der Ergebnisse der CAPRIE-Studie liegen, auch unter Berücksichtigung der vergleichsweise hohen, in Deutschland zur Sekundärprophylaxe kaum verwendeten ASS-Dosen, keine Hinweise für Unterschiede zwischen Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen vor (siehe dazu auch IQWiG-Abschlussbericht A04-01A vom 30.06.2006, S. 67/68). Ausgehend von dieser Basishypothese hat das IQWiG dann nachfolgend die Studien nur dann aggregiert und einen gemeinsamen Effektschätzer berechnet, wenn sich keine Anhaltspunkte für eine Heterogenität ergaben. Bei Vorliegen von Heterogenität wurde jeweils geprüft, ob diese durch unterschiedliche Komparatoren erklärbar war. Insofern wurde die Basishypothese überprüft. Beim Endpunkt schwerwiegende Blutungen, bei dem sich bei Zusammenfassung der drei Langzeitstudien eine signifikante Unterlegenheit von Dipyridamol plus ASS zeigte, wurde keine Heterogenität festgestellt.

Nicht zuletzt verwundert die Aussage, dass sich das Blutungsrisiko von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheiden soll unter Berücksichtigung der ebenfalls als maßgeblich zugrunde zu legenden Angaben der Fachinformation zum Arzneimittel Plavix® (Stand September 2013). Danach war zusammengefasst „die Häufigkeit schwerer Blutungen in der Clopidogrel-Gruppe und in der ASS-Gruppe vergleichbar“.

Ungeachtet dessen hat der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16. Mai 2013 bezüglich des Verordnungsausschlusses von Dipyridamol plus ASS zur Einbeziehung der PRoFESS-Studie auch ausgeführt, dass die Belege für einen größeren Schaden aufgrund unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei nicht belegtem Zusatznutzen gegenüber einer ASS-Monotherapie bestehen blieben, selbst wenn die Langzeitstudie mit dem Komparator Clopidogrel (PRoFESS) nicht in die Bewertung einbezogen würde. Der G-BA käme folglich auch dann zu demselben Bewertungsergebnis einer Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS.

- Zu den Ergebnissen der PRoFESS-Studie unter Berücksichtigung des Auftretens von Herzinsuffizienz und Stellenwert des Endpunkts „intrakranielle Blutungen“

Der Endpunkt Herzinsuffizienz wurde ausschließlich in der PRoFESS-Studie untersucht, er kann daher nicht in der Gesamtschau aller Studien ausgewertet werden. Es handelt sich um einen in Studien der hier betroffenen Indikation üblicherweise nicht erhobenen Endpunkt. Die Einbeziehung hängt möglicherweise damit zusammen, dass in der PRoFESS-Studie mit ihrem 2x2-faktoriellen Design Telmisartan ein weiterer Komparator war. Der Endpunkt Herzinsuffizienz war nicht primär definiert, sondern wurde nachträglich hinzugefügt. Aus methodischen Gründen ist die Aussagekraft zu dem Endpunkt limitiert, da er zum Teil aufgrund von Ereignissen erhoben wurde, die nicht zwingend eine Herzinsuffizienz nachweisen (z.B. Erhöhung der diuretischen Medikation), und sich auch die Einschlusskriterien hinsichtlich der Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz im Verlauf der Studie geändert haben. Insgesamt führt das Ergebnis zum Endpunkt Herzinsuffizienz in der PRoFESS-Studie zu keiner Änderung der Bewertung von Dipyridamol plus ASS.

Ergänzend ist hinzuzufügen, dass in allen durchgeführten Stellungnahmeverfahren sowohl beim IQWiG als auch beim G-BA zu dieser Nutzenbewertung keine Stellungnahme hinsichtlich einer Berücksichtigung des Endpunkts Herzinsuffizienz eingegangen ist.

Nicht zuletzt findet sich auch in der Fachinformation zu Aggrenox (Stand Juli 2013) kein diesbezüglicher Vorteil für das Kombinationsarzneimittel im Hinblick auf den Endpunkt Herzinsuffizienz. Vielmehr wird ausgeführt, dass *„auf Grund des Dipyridamol-Anteiles und dessen gefäßerweiternder Eigenschaften Aggrenox vorsichtig angewendet werden sollte bei schwerer koronarer Herzerkrankung (...), linksventrikulärer Ausflussbehinderung oder hämodynamischer Instabilität, z. B. bei dekompensierter Herzinsuffizienz“*. Auch wird darauf abgestellt, dass *„keine signifikanten Unterschiede für andere bedeutsame, vorher spezifizierte Endpunkte zwischen Aggrenox- und Clopidogrelbehandlungen gefunden“* wurden.

Bezüglich des Endpunkts „intrakranielle Blutungen“ ist darauf hinzuweisen, dass der G-BA in seiner Bewertung der PRoFESS-Studie nicht isoliert auf diesen Endpunkt abgestellt hat, sondern insbesondere auf den davon zu differenzierenden und weiter gefassten Endpunkt „schwerwiegende Blutungen“, der bei metaanalytischer Zusammenfassung der drei Langzeitstudien bei der Kombination Dipyridamol plus ASS signifikant häufiger auftrat (vgl. dazu unten zum Schadensaspekt aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie).

- Zum Verordnungsausschluss von Clopidogrel

In den Tragenden Gründen vom 16. Mai 2013 hat der G-BA bereits dargestellt, dass die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel den Schlussfolgerungen des G-BA zur Unzweckmäßigkeit des Kombinationspräparates Dipyridamol plus ASS nicht entgegensteht. Hinsichtlich des Verordnungsausschlusses von Dipyridamol plus ASS aufgrund von Unzweckmäßigkeit ist die Monotherapie mit ASS die regelmäßig vorzuziehende Therapie. Die Nutzenbewertung erfolgte unter Zusammenfassung der Komparatoren ASS und Clopidogrel aus begründeten fachlich-methodischen Erwägungen. Die Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS wurde gegenüber ASS und Clopidogrel festgestellt, nicht isoliert gegenüber Clopidogrel.

- Zum Schadensaspekt aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie

Wie bereits ausgeführt, ergab sich der Beleg für einen größeren Schaden aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie aus der metaanalytischen Zusammenfassung der drei Langzeitstudien ESPS-2, JASAP und PRoFESS. Es handelt sich dabei um einen von mehreren Aspekten in der Gesamtbewertung. Insgesamt ist der G-BA zu dem Ergebnis der Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS gekommen, da dem fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen Belege für einen Schaden gegenüberstehen, die sich neben dem höheren Auftreten schwerwiegender Blutungen auch aus den häufigeren Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und aus der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergeben.

Die Feststellung, dass ein größerer Schaden von Dipyridamol plus ASS im Vergleich zur Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie belegt ist, ist aus Sicht des G-BA vor dem Hintergrund der Begründung der zusammenfassenden Betrachtung der drei Langzeitstudien gegen ASS und Clopidogrel zutreffend. Der G-BA hat die methodische Herangehensweise des IQWiG als sachgerecht bewertet.

Ausgehend hiervon ist es auch unerheblich, ob unklar bleibt, ob das im Vergleich zu Clopidogrel erhöhte Blutungsrisiko in der ASS+Dipyridamol-Gruppe in der PRoFESS-Studie auf die Kombination der Wirksubstanzen oder auf das ASS allein zurückzuführen ist. Diese Fragestellung ist regelhaft Gegenstand der Beurteilung durch die Zulassungsbehörden nach Maßgabe des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG. Relevant für die vergleichende Nutzenbewertung von Dipyridamol+ASS einerseits und Clopidogrel andererseits ist der Umstand, dass auch die intrakraniellen Blutungen unter Aggrenox® signifikant häufiger aufgetreten waren. Demgegenüber ist die Zweckmäßigkeit von Dipyridamol als Monosubstanz nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

- Zum Ausschluss der ESPRIT-Studie

Mit der vergleichenden Nutzenbewertung sollte eine Bewertung der in Deutschland zugelassenen Kombination von Dipyridamol plus ASS im zugelassenen Anwendungsgebiet vorgenommen werden. Daraus folgt, dass auch nur Studien einbezogen werden konnten, die zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind und in denen ein zulassungskonformer Einsatz des Kombinationspräparates erfolgte.

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



mg. In der Kontrollgruppe erhielten ca. 46% der Patienten ASS in einer Dosierung unter 50 mg pro Tag.

Damit wurde ein sehr hoher Anteil der Studienteilnehmer sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm mit ASS-Dosierungen unter 50 mg und damit nicht zulassungskonform behandelt. Eine Subgruppenanalyse der zulassungskonform behandelten Patienten war vor dem Hintergrund der dargestellten Zahlenverhältnisse nicht adäquat durchführbar. Das Vorgehen des IQWiG hinsichtlich des Ausschlusses der ESPRIT-Studie bewertet der G-BA als nachvollziehbar und sachgerecht. Mit der ESPRIT-Studie wird nicht der deutsche Versorgungskontext abgebildet.

Hingewiesen wird auf die Ausführungen im IQWiG-Abschlussbericht zu Dipyridamol plus ASS, S. 130/131, dass sich auch bei Berücksichtigung der ESPRIT-Studie keine vom vorliegenden Bericht abweichenden Schlussfolgerungen ergeben würden.

Widersprochen werden muss den Ausführungen des BfArM, die freie Wahl der Dosierung durch den behandelnden Arzt reflektiere die tatsächliche Praxis der Behandlung, denn bei Aggrenox® handelt es sich um eine fixe Kombination, die die freie Dosiswahl folglich nicht zulässt.

Zusammenfassend 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