

**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse  
Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure**

Vom 16. Mai 2013

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11
5. Beschluss .....	13
6. Anhang .....	15
6.1 Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V vom 16. Juli 2013 .....	15
6.2 Ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 23. September 2013 .....	16
6.3 Anforderung einer weiteren ergänzenden Stellungnahme gemäß § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V vom 7. Oktober 2013 .....	17
6.4 Weitere ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 11. Februar 2014 .....	24
6.5 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V .....	32
6.6 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	33
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>34</b>
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>35</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	37
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	37
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) .....	51
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	57
2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	57
2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	57
3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich) .....	58
3.1 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	58
3.2 Stellungnahme des Verbands der forschenden Pharma- Unternehmen (vfa) .....	78
3.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) .....	79
4. Protokoll der mündlichen Anhörung .....	85

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

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 139a Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung 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.

Danach kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA 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 Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA übermittelt (Version 1.0 vom 14.02.2011 / Auftrag A09-01).

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung und der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss von Dipyridamol plus ASS gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung vorgetragene Argumente gewürdigt. Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens haben sich keine Änderungen ergeben.

Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird daher um folgende Nummer 53 ergänzt:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
------------------------------------	------------------------------------

„53. Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]“
--	---

Dazu im Einzelnen:

- Die Bewertung des IQWiG im Abschlussbericht A09-01 ergab für Dipyridamol plus ASS keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol plus ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dem fehlenden Zusatznutzen steht 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.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig einzustufen ist.

- Der G-BA erkennt dabei auch nicht seinen Bewertungsrahmen. Nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 i. V. m. Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V kann der GBA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen ist oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Dabei erweist sich das zu bewertende Arzneimittel als unzweckmäßig, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapierelevant höheren Nutzen haben und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind (4. Kapitel § 12 der Verfahrensordnung des G-BA). Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist dabei das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, wobei auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen für die Feststellung des therapeutischen Nutzens zu berücksichtigen sind.

Unter Beachtung des hohen Ranges des Wirtschaftlichkeitsgebotes ist die Zweckmäßigkeit nach den Vorgaben des §§ 16 Abs. 1 Nr. 3, Abs. 2 Nr. 5 der Arzneimittel-Richtlinie dann nicht gegeben, wenn anstelle von fixen Wirkstoffkombinationen das angestrebte Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Diese Vorgaben entsprechen generell den gesetzlichen Tatbeständen auf deren Grundlage der G-BA Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse beschließen kann (BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 40). Ausgehend hiervon kam der G-BA im Rahmen seiner Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials auf Basis der IQWiG-Empfehlung zu der Schlussfolgerung, dass bei einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte das angestrebte Behandlungsziel aufgrund des Beleges für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung mit Monopräparaten im Regelfall medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Das Vorhandensein von Therapiealternativen mit einem im Vergleich geringeren Schadenspotential lässt die Verordnung von Aggrenox® ausnahmsweise nur im medizinisch begründeten Einzelfall mit Begründung durch den Vertragsarzt oder die Vertragsärztin zu (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V). Unter diesem Blick-

winkel erweist sich die Wirkstoffkombination Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer als unzweckmäßig.

- Es stellt keinen Widerspruch zur aktuellen Zulassungssituation von Aggrenox® dar, wenn der GBA bei einer vergleichweisen Betrachtung zur Monotherapie mit ASS/Clopidogrel zu der Schlussfolgerung gelangt, dass sich die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol+ASS aufgrund ihres erhöhten Schadenspotentials gegenüber einer Monotherapie mit ASS 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+ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS als unzweckmäßig erweist, bewegt sich im Entscheidungsrahmen, den § 92 Abs. 1 Teilsatz 4 SGB V vorgibt und verstößt nicht gegen die Bindungswirkung der Zulassung.

Im Ausgangspunkt zutreffend ist der G-BA im Rahmen der Umsetzung des Regelungsauftrages nach § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V, die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten zu beschließen, an die Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des in die Bewertung einbezogenen Arzneimittels gebunden. Die Bindungswirkung ist jedoch begrenzt durch die Reichweite und Berechtigung der Zulassungsbehörden, die nach dem Arzneimittelzulassungsrecht maßgebliche Fragestellung bezogen auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln abschließend zu prüfen und zu bewerten. Die Entscheidung der Zulassungsbehörde hat also negativ vorgreiflichen Charakter und bindet den G-BA im Hinblick auf die abstrakten Feststellungen über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des betroffenen Arzneimittels. Davon abzugrenzen ist die dem G-BA originär zugewiesene Aufgabe, das Wirtschaftlichkeitsgebot in Bezug auf die Erbringung und Verordnung von unwirtschaftlichen und/oder unzweckmäßigen Leistungen im System der gesetzlichen Krankenversicherung zu konkretisieren (BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 28). Unter diesem Blickwinkel bleibt Raum für eine eigene Prüfung, ohne insoweit an vorgängige Bewertungen der Zulassungsbehörden nach den Leitkriterien des europäischen wie nationalen Arzneimittelrechts gebunden zu sein. Zwar sind die Zulassungsbehörden befugt, das Nutzen-Risikoverhältnis von Arzneimitteln vergleichend zu bewerten; das Recht der gesetzlichen Krankenversicherung bestimmt jedoch ein vom Arzneimittelzulassungsrecht abweichendes Bewertungsprogramm für den G-BA. Ausgehend von der Zwecksetzung des Arzneimittelrechts, die Anforderungen an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel mit Blick auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr zu gewährleisten, nimmt die Zulassungsbehörde zwar eine relative Betrachtung vor; diese ist jedoch primär daran ausgerichtet, ob beim bestimmungsgemäßen Gebrauch schädliche Wirkungen bestehen, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Danach ist ein Arzneimittel erst dann als bedenklich einzustufen, wenn das absolute Nutzen-Risiko-Profil des betroffenen Arzneimittels relativ – also im Vergleich zu anderen Arzneitherapien – das Maß des Zumutbaren überschreitet. Einen direkten Vergleich zweier Arzneitherapien stellt die Zulassungsbehörde daher nicht an, so dass eine verbindliche Feststellung eines Zusatznutzens gerade nicht vorgreiflich durch die Zulassungsbehörden erfolgt (so auch BT-Drucks. 17/3698, S. 52). Die Zielsetzungen des SGB V knüpfen hieran an und verbinden mit der Forderung an eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot Rechnung tragende effiziente Versorgung die Erwartung eines im direkten Vergleich mit anderen Behandlungsmaßnahmen günstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses. Wie auch die

Zweckmäßigkeit fordert das Urteil der Unzweckmäßigkeit daher einen Vergleich verschiedener Leistungen im Hinblick auf die Zweckerreichung der gesetzlich vorgegebenen Zielkriterien einer möglichst effizienten und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten, insbesondere anhand der mit § 35b Abs. 1 Satz 4 SGB V vorgegebenen Zielgrößen. Diese Zielsetzung rechtfertigt es, eine günstigere Prognose über das erwartete Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Folgen beim zulassungskonformen Einsatz eines Arzneimittels zu verlangen, als sie für die arzneimittelrechtliche Zulassung erforderlich ist. Insbesondere können in einer Nutzen-Schaden-Abwägung im Sinne des SGB V – wie vorliegend und im Folgenden erläutert - andere als für die arzneimittelrechtliche Nutzen-Risiko-Abwägung maßgebliche Gewichtungen im Hinblick auf die Therapierelevanz von Nebenwirkungen, die Maßgeblichkeit der Studienlage oder die Bewertung von Endpunkten zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen führen, ohne ein Widerspruch zwischen Zulassungsentscheidung einerseits und der Identifikation der für die versicherten zweckmäßigsten Behandlungsweise andererseits zu begründen. Die Zulassung nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften und die Prüfung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln folgen danach unterschiedlichen Vorgaben.

Daraus folgt, dass eine arzneimittelrechtlich erteilte Zulassung keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die für die Versicherten zweckmäßigste Behandlungsweise unter verschiedenen Therapiealternativen zulässt. Demzufolge ist die Zulassung eines Arzneimittels zwar notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für dessen Zweckmäßigkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (dazu auch BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 48).

Etwas anderes folgt auch nicht aus dem Umstand, dass die Zulassung für ein Arzneimittel, das mehr als einen Wirkstoff enthält, nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG nur versagt werden darf, wenn eine ausreichende Begründung fehlt, dass jeder Wirkstoff einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Ob ein Arzneimittel sich im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, insbesondere Arzneimittelkombinationen als medizinisch zweckmäßiger und/oder kostengünstiger erweist, unterscheidet sich maßgeblich von der Fragestellung der Zulassungsbehörden im Hinblick auf die Zulassungsversagungsgründe nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG. Eine Zusatznutzenbewertung gegenüber dem Einsatz von Monopräparaten erfolgt in diesem Sinne nicht. Vielmehr prüft die Zulassungsbehörde unter Berücksichtigung der dazu gegebenen Begründung; einen Nachweis des positiven Beitrages jedes arzneilich-wirksamen Bestandteils für die Gesamtbewertung im Sinne eines Wirksamkeitsvorteils fordert das Gesetz gerade nicht (BVerwG, Urteil vom 16.10.2003, 3 C 28.02; Kügel/Müller/Hoffmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, § 25 Rn. 64). Im Vordergrund der Bewertung durch die zuständige Bundesoberbehörde steht daher der spezifische Beitrag eines Bestandteils in einem Kombinationspräparat. Dies verdeutlicht ebenso, dass die primär den G-BA tangierende Fragestellung eines (Zusatz)-Nutzens gegenüber dem Einsatz eines Monopräparates nicht beantwortet wird (zum Prüfmaßstab des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG: Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 1. Aufl. 2010, § 10 Rn. 257). Demgemäß nehmen etwaige Aussagen der Zulassungsbehörden, die über diesen Prüfmaßstab hinausgehen, auch nicht an der Bindungswirkung der Zulassung teil. Im Übrigen negiert der G-BA durch seine Feststellung eines nicht erwiesenen Zusatznutzens auch nicht etwaige Effektunterschiede bezogen auf einzelne Endpunkte oder Studienergebnisse und widerspricht schon aus diesem Grund nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Vielmehr kommt in er in der Gesamtbetrachtung der Evidenz zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte dazu, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist und die Therapieoptionen Clopidogrel, ASS und Dipyridamol plus ASS daher hinsichtlich der Nutzenaspekte grundsätzlich gleichwertig nebeneinander stehen. Demgegenüber lässt sich der Datenlage ein Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol plus ASS entnehmen.

- Ungeachtet dessen stützt der G-BA seine Schlussfolgerungen ausgehend von dem zu beachtenden Maßstab im Sinne des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V auf weiteres Erkenntnis-

material, das die Zulassungsbehörde vor dem Hintergrund ihrer konkreten Fragestellung nicht in die Bewertung einbezogen hat. Der "allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse" im Sinne des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V ist derjenige, der sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt hat: "Es entspricht allgemeinem Wissenschaftsverständnis, dass die Wissenschaftlichkeit einer Studie weder vom Ort ihrer Entstehung noch von der Stelle ihrer Publikation abhängt. Infolgedessen versteht es sich von selbst, dass als Basis für die Herausbildung eines Konsenses alle international zugänglichen einschlägigen Studien dienen können. In ihrer Gesamtheit kennzeichnen sie den Stand der medizinischen Erkenntnisse" (BSG, Urteil vom 13.12.2005, B 1 KR 21/04 R, Rn. 29). Der G-BA ist also im Rahmen seiner Aufgabenstellung, Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V zu beschließen, gehalten, möglichst alle wesentlichen und sich mit der relevanten Thematik beschäftigenden Studien im nationalen und internationalen Bereich heranzuziehen. Die Erkenntnisse sind daher auf einer möglichst breiten Grundlage zu gewinnen (BSG, Urteil vom 15.03.2012, B 3 KR 2/11 R, Rn. 29 mwN). Der Bindungswirkung der Zulassung ist insoweit auch kein Grundsatz dergestalt zu entnehmen, dass die Zulassungsbehörde das relevante Erkenntnismaterial bezogen auf ein Arzneimittel abschließend bestimmt und es dem G-BA schlechterdings verboten wäre, für seine Fragestellung im Kontext der Leistungskonkretisierung nach SGB V anderes relevantes Erkenntnismaterial heranzuziehen. Vielmehr prüft der G-BA in Bezug auf die maßgebliche Fragestellung einer vergleichenden Betrachtung verschiedener Behandlungsoptionen einschlägiges Erkenntnismaterial eigenständig auf dessen Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext unter den Prämissen und Maßgaben des SGB V (4. Kapitel § 7 Abs. 5 VerfO).

Dies führte dazu, dass der G-BA bei seiner Nutzenbewertung von Dipyridamol auf Basis des IQWiG-Berichtes im Hinblick auf die Frage der Verordnungsfähigkeit in der GKV eine breitere Studienbasis zugrunde legte als die Zulassungsbehörde. Danach kam der G-BA zu der Schlussfolgerung, dass in die Bewertung im Wesentlichen drei Langzeitstudien einzubeziehen waren (JASAP, ESPS-2 und PRoFESS, vgl. nachfolgende Erläuterung).

In Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte ergibt sich in der Zusammenschau kein Zusatznutzen, aber Belege für größeren Schaden und damit eine Unterlegenheit und daraus abzuleitende Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS.

Die in der Langzeittherapie gefundenen Belege für einen größeren Schaden aufgrund häufigerer unerwünschter Ereignisse gegenüber ASS und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender Blutungen gegenüber ASS / Clopidogrel sind bei der Bewertung von Dipyridamol plus ASS durch den G-BA ein gewichtiger Aspekt in der Nutzen-Schaden-Abwägung und der daraus folgenden Feststellung der Unzweckmäßigkeit.

- Zur Bewertung der Langzeitstudien:

Es wurden drei Langzeitstudien in die Bewertung einbezogen. Bei den Studien JASAP und ESPS-2 handelt es sich um aktivkontrollierte Langzeitstudien, in denen ein Vergleich von Dipyridamol plus ASS gegen eine ASS-Monotherapie durchgeführt wurde. Die Studie PRoFESS wurde gegen Clopidogrel als Komparator durchgeführt.

Im IQWiG-Bericht wird auf den Seiten 117-119 hinsichtlich der Relevanz der JASAP-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ausgeführt, dass sich die beiden Studien JASAP und ESPS-2 deutlich in einzelnen studienspezifischen Merkmalen unterscheiden. JASAP wurde ausschließlich in Japan und etwa 15 Jahre später durchgeführt. Die Rekrutierung für die ESPS-2 erfolgte ausschließlich in Europa. Bei anderen Merkmalen wie dem Einschluss der Patienten in einer bestimmten Zeit nach dem Indexereignis, der Laufzeit der Studie, den Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Schlaganfälle fanden sich nur geringe Unterschiede. Begleiterkrankungen lagen bei den Patienten in der JASAP-Studie etwas häufiger vor.

Darüber hinaus werden weitere auffällige Befunde bezüglich der Studienergebnisse wie die geringere Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität diskutiert. Da diese Unterschiede nach Auffassung des IQWiG allenfalls zu einem geringen Teil mit der deutlich früheren Durchführung der ESPS-2 erklärt werden können, sei daran zu denken, dass die unterschiedliche Ethnizität der Patienten in JASAP und ESPS-2 in diesem Zusammenhang von Bedeutung ist. Ob dies als alleinige Erklärung ausreicht, erscheine aber fraglich. Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ASS und / oder Dipyridamol seien nicht bekannt und auch klinisch lägen keine Anhalte dafür vor, dass sich die Effekte von Dipyridamol und ASS bei Kaukasiern und Asiaten unterscheiden. Nicht bewiesen sei auch, dass die unterschiedlichen Dosierungen von ASS in den jeweiligen Kontrollgruppen der beiden Studien Grund für die divergierenden Ergebnisse seien.

In der Publikation der Studie führen die Autoren aus, dass niedrige Ereignisraten zu einer zu niedrigen Power der Studie von nur 53% führten. Es habe zudem eine relativ späte Rekrutierung nach dem Indexereignis im Vergleich zu anderen Studien stattgefunden und die Patienten wurden möglicherweise nicht lange genug behandelt.

Der G-BA bewertet die JASAP-Studie als methodisch adäquat angelegte Nicht-Unterlegenheitsstudie mit keinen wesentlichen Mängeln. Das Studienziel, Testung auf Nicht-Unterlegenheit, ist nicht nachgewiesen worden. Der Effekt zeigt tendenziell für den primären Endpunkt, (wiederholte) tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, eher in Richtung geringerem Nutzen (HR=1,47; 95% K.I.: 0,93 – 2,31) für Dipyridamol plus ASS. Hinsichtlich der zu niedrigen Power kann festgestellt werden, dass sich das Ergebnis zugunsten von ASS auch bei höherer Fallzahl im Grundsatz nicht ändern würde, lediglich die Breite des Konfidenzintervalls würde geringer werden.

Der G-BA bewertet die JASAP-Studie als relevant für die Nutzenbewertung.

Die Rekrutierung nach Indexereignis und die Studiendauer sind zwischen der JASAP-Studie und der ESPS-2-Studie nicht in so entscheidendem Maße unterschiedlich, dass dies der Einbeziehung der JASAP-Studie in die Nutzenbewertung entgegenstehen würde.

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. So wird auf S. 119 des IQWiG-Berichtes ausgeführt, dass sich beispielsweise in PRoFESS, bei der 33% der Patienten asiatischer Herkunft waren, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnizität beim Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber Clopidogrel fand.

**Separate Ergebnisdarstellung der drei Langzeitstudien zum Vergleich Dipyridamol + ASS vs. ASS/Clopidogrel:**

(Darstellung des RR/HR/OR/RD [95%-KI], signifikante Ergebnisse kursiv)

Endpunkt	ESPS-2	JASAP	PRoFESS
Gesamtmortalität	1,02 [0,84; 1,23]	0,42 [0,13; 1,32]	0,97 [0,87; 1,08]
Vaskulär bedingte Mortalität	0,99 [0,77; 1,27]	<i>0,12 [0,02; 0,97]</i>	0,94 [0,82; 1,07]
Tödlicher Schlaganfall	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,00 [-0,00; 0,00]	-0,00 [0,00; 0,00]

Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte	1,00 [0,73; 1,38]	0,12 [0,02; 0,97]	0,98 [0,84; 1,14]
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0,74 [0,60; 0,91]	1,52 [1,01; 2,29]	1,04 [0,95; 1,14]
TIA	0,83 [0,69; 1,01]	1,02 [0,21; 5,07]	1,08 [0,92; 1,26]
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1,06 [0,54; 2,06]	0,65 [0,18; 2,32]	0,90 [0,75; 1,08]
Major Blutungen	1,35 [0,76; 2,43]	1,06 [0,60; 1,87]	1,14 [0,99; 1,32]
Minor Blutungen	1,02 [0,78; 1,33]	0,99 [0,77; 1,27]	0,86 [0,68; 1,09]
Intrakranielle Blutungen	Keine Daten	1,04 [0,48; 2,25]	1,42 [1,11; 1,82]
UE	1,18 [1,03; 1,36]	1,96 [1,03; 3,70]	Keine Daten
SUE	Keine Daten	1,05 [0,82; 1,35]	0,94 [0,88; 1,00] Safety Population  1,01 [0,95; 1,07] randomisierte Population
Abbrüche wegen UE	2,02 [1,62; 2,51]	1,25 [0,97; 1,61]	1,65 [1,52; 1,79]

In der Gesamtbetrachtung der drei Langzeitstudien wird deutlich, dass bei fast allen Endpunkten zum therapeutischen Nutzen, darunter wichtigen Endpunkten wie Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität und tödliche Schlaganfälle, keine Unterschiede zwischen Dipyridamol + ASS und den Komparatoren ASS bzw. Clopidogrel bestehen. Das Ergebnis bei den nicht tödlichen Schlaganfällen zugunsten von Dipyridamol + ASS in ESPS-2 wird durch das negative Ergebnis der JASAP-Studie infrage gestellt. Auf der Schadensseite dagegen zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol plus ASS bei den UEs und Abbrüchen wegen UEs jeweils in zwei der drei Studien sowie in einer Studie hinsichtlich intrakranieller Blutungen.

Bei den Endpunkten vaskulär bedingte Mortalität und vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte wiesen die Studien eine Heterogenität auf, weshalb auch kein Gesamtschätzer berechnet wurde. Das IQWiG kommt im Abschlussbericht auf S. 53 zu der Schlussfolgerung, dass bei diesen Endpunkten nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen ist.

Insgesamt käme der G-BA auch ohne Einbeziehung der JASAP-Studie zum selben Ergebnis in der Nutzen-Schaden-Abwägung von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS/Clopidogrel.

- Zum Ausschluss der Esprit-Studie:

Im IQWiG-Abschlussbericht wird ausgeführt, dass 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 Intervention- als auch im Kontrollarm mit ASS-Dosierungen unter 50 mg und damit nicht zulassungskonform behandelt. Das Vorgehen des IQWiG hinsichtlich des Ausschlusses der ESPRIT-Studie bewertet der G-BA als nachvollziehbar und sachgerecht.

- Im Hinblick auf das im Stellungnahmeverfahren mehrfach vorgetragene Argument, dass eine heterogene Datenlage einen Verordnungs Ausschluss nicht ermögliche, ist festzustellen, dass sich die Heterogenität auf der Nutzenseite nur bei den Endpunkten nicht tödliche Schlaganfälle und vaskulär bedingte Mortalität sowie vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte zeigte. Bei Betrachtung der Einzelstudien ergaben sich jedoch, wie bereits ausgeführt, keine Nachweise für einen Vor- oder Nachteil von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS/Clopidogrel bei diesen Endpunkten.

In der Bewertung des Schadens zeigte sich bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse eine Heterogenität in den beiden Langzeitstudien mit dem Komparator ASS, hier ergaben jedoch beide Einzelstudien einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol plus ASS. Bei den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erbrachten die Meta-Analysen heterogene Ergebnisse, zwei der drei Langzeitstudien zeigten jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol plus ASS. Bei den Major Blutungen ergab die Meta-Analyse aus den drei Langzeitstudien bei nicht-heterogener Datenlage für den Vergleich gegen ASS / Clopidogrel einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol plus ASS.

Zusammenfassend ergibt sich trotz der teilweise in den Meta-Analysen festgestellten Heterogenitäten eine negative Nutzen-Schaden-Bilanz für Dipyridamol plus ASS im Vergleich zu ASS / Clopidogrel. Die Heterogenitäten führten allein dazu, dass bei den betreffenden Endpunkten keine Gesamtschätzer berechnet wurden; in der Gesamtbetrachtung unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Einzelstudien ist die Datenlage hinreichend aussagekräftig.

- Die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel steht den Schlussfolgerungen des G-BA zur Unzweckmäßigkeit des Kombinationspräparates aus Dipyridamol+ASS nicht entgegen.

Zunächst ist festzustellen, dass die Nutzenbewertung nach § 139b Abs. 1 SGB V nicht gegenüber einer Standardtherapie erfolgt, sondern gegenüber anderen für die Indikation zugelassenen Arzneimitteln, sie ist damit eine umfassende Bewertung. Für die Durchführung dieser Nutzenbewertung bleibt zunächst unbenommen, welche Regelungen in der AM-RL für die betreffenden Arzneimittel bereits bestehen. Insofern ist das IQWiG gemäß der Auftragskonkretisierung zum Beschluss des G-BA vom 16.07.2009 mit einer Nutzenbewertung, die mindestens im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel und zu einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure erfolgen soll, beauftragt worden.

Wenn die Bewertung nach 4. Kap., § 11 VerfO ergibt, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten therapierelevant unterlegen ist

oder sein kann, ist zu prüfen, ob die Verordnung des Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 4. Halbsatz SGB V einzuschränken oder auszuschließen ist.

Nach 4. Kap., § 12 VerfO ist das zu bewertende Arzneimittel unzweckmäßig, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapierelevant höheren Nutzen haben und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind.

Hinsichtlich des Verordnungsausschlusses von Dipyridamol plus ASS aufgrund von Unzweckmäßigkeit ist die Monotherapie mit ASS die regelmäßig vorzuziehende Therapie. Dies gilt nicht für die Patienten, die unter die Ausnahmetatbestände des Verordnungsausschlusses von Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit fallen.

Die Bewertung erfolgte unter Zusammenfassung der Komparatoren ASS und Clopidogrel. Bei ASS und Clopidogrel handelt es sich um zwei Wirkstoffe aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer. Auf S. 109 ff. des Abschlussberichtes wird vom IQWiG begründet, aus welchen Erwägungen heraus es die Studien mit den aktiven Komparatoren ASS und Clopidogrel zusammengefasst hat. Das IQWiG führt aus, dass keine Hinweise dafür vorliegen, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheiden. Diese Einschätzung beruht auf den Ergebnissen der CAPRIE-Studie, in der Clopidogrel (75mg täglich) und ASS (325mg täglich) in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt oder Schlaganfall oder bei symptomatischer peripherer Verschlusskrankheit miteinander verglichen wurden und in der prädefinierten und stratifizierten Subgruppe der Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall kein Zusatznutzen für Clopidogrel gegenüber ASS im Sinne einer Reduktion vaskulärer Ereignisse belegt werden konnte und in der zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clopidogrel und ASS bei den Raten schwerer gastrointestinaler oder anderer Blutungskomplikationen zu finden waren. Das IQWiG wertet dies zunächst als medizinisch begründete Basishypothese.

Das IQWiG hat 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. Zusammenfassend stellt das IQWiG auf S.111 fest, dass die bei einigen Endpunkten auffällige Heterogenität der Ergebnisse nicht auf die Zusammenfassung von Studien mit Clopidogrel und ASS als Komparatoren zurückzuführen war.

Insgesamt wird das Vorgehen des IQWiG vom G-BA als nachvollziehbar und sachgerecht bewertet. Daraus folgend ergibt sich aufgrund der Belege für einen größeren Schaden durch eine höhere Rate schwerwiegender Blutungen, für die ein signifikantes Ergebnis bei Zusammenfassung der Komparatoren gezeigt wurde, sowie unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, die auch bei Betrachtung der Einzelstudien gegenüber ASS signifikant waren, eine Unterlegenheit von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS und Clopidogrel.

Selbst wenn die Langzeitstudie mit dem Komparator Clopidogrel (PROFESS) nicht in die Bewertung einbezogen würde, blieben die Belege für einen größeren Schaden aufgrund unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei nicht belegtem Zusatznutzen gegenüber einer ASS-Monotherapie bestehen.

Der G-BA ist bei seiner Beschlussfassung zur Verordnungseinschränkung von Clopidogrel in der Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener periphe-

rer arterieller Verschlusskrankheit (Beschluss vom 21.02.2008) von einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen von ASS und Clopidogrel ausgegangen, hat aber ASS als Therapiestandard eingestuft, da der Nutzen von ASS mit einer höheren Verlässlichkeit belegt ist. Die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel erfolgte primär aus Gründen der Wirtschaftlichkeit. Auch dieser Sachverhalt spricht – neben der Tatsache dass die Verordnungseinschränkung für Clopidogrel selbst Ausnahmen insbesondere bei ASS-Unverträglichkeit vorsieht – dafür, Dipyridamol plus ASS sowohl gegen ASS als auch gegen Clopidogrel zu bewerten. Danach erweist sich Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapierelevant unterlegen und insoweit als unzweckmäßig.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. 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.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 16. Juni 2011 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 16. Juni 2011 nach 1. Kapitel, § 10 Abs. 1 Verfo die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Nach Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung hat der Unterausschuss in seiner Sitzung am 9. April 2013 die Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III AM-RL abschließend beraten.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG Nutzenbewertung	09. Mai 2011	Abnahme der IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS sowie Erarbeitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	16. Juni 2011	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	13. September 2011	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über das weitere Vorgehen
AG Nutzenbewertung	18. Juli 2012	Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
AG Nutzenbewertung	29. Oktober 2012	Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung und Auswertung
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III
Plenum	16. Mai 2013	Beschlussfassung

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und – ausschlüsse Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure**

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 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 31.03.2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um folgende Nummer 53 ergänzt:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
„53. Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am 1. Tag desjenigen Quartals des Kalenderjahres, das auf ihre Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgt, frühestens am 1. Oktober 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V vom 16. Juli 2013



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit · 53107 Bonn

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

226-44746-1

Berlin, 16. Juli 2013

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16. Mai 2013 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure; hier: Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 16. Mai 2013 (Eingang im BMG am 29. Mai 2013) und die Übersendung des Beschlusses zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage III bezüglich eines Verordnungsausschlusses des verschreibungspflichtigen Arzneimittels Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prüfung gemäß § 94 SGB V.

In der Prüfung der Vereinbarkeit dieser Entscheidung mit den Feststellungen der Zulassungsbehörden zu diesem Kombinationsarzneimittel ergaben sich folgende Fragen:

Ob und wie wurden die maßgeblichen Zulassungsbehörden an dem Stellungnahmeverfahren zu dem Verordnungsausschluss für das Kombinationsarzneimittel Dipyridamol+ASS einbezogen? Lagen dem G-BA die Zulassungsunterlagen vor? Erfolgte ein Austausch mit den Zulassungsbehörden zum aktuellen Stand der Nutzen-Risiko-Bewertung? Wie wurde die aktuelle Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörden inhaltlich berücksichtigt? Erfolgte ein Austausch mit den Zulassungsbehörden zum methodischen Vorgehen?

Nach Kenntnis des BMG sieht das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einen Widerspruch zwischen der Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde und der Bewertung der Zweckmäßigkeit durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die ebenfalls maßgeblich auf einer Risikobewertung des Kombinationsarzneimittels beruht, was einen Widerspruch zwischen der Zulassungsentscheidung für dieses Arzneimittel und der Richtlinienentscheidung des G-BA darstellen kann. Aus den tragenden Gründen ist eine Auseinandersetzung mit der Zulassungsentscheidung des BfArM nicht erkennbar. Dieser Widerspruch müsste vom G-BA geprüft und aufgelöst werden.

Auch ein vom Verordnungsausschluss betroffener pharmazeutischer Unternehmer hat sich an das BMG gewandt und vorgetragen, dass wegen des besonderen arzneimittelrechtlichen Prüfprogramms für Kombinationspräparate (vgl. § 25 Absatz 2 Nr. 5a AMG) und wegen der dabei bereits durch die Zulassungsbehörden vorgenommenen vergleichende Bewertung zwischen Dipyridamol+ASS im Vergleich zu ASS (im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Prüfprogramms) die dazu getroffenen Feststellungen der Zulassungsbehörde einer erneuten, jedoch im Ergebnis abweichenden Bewertung durch den G-BA über die Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol+ASS im (selben) Vergleich zu ASS entgegenstünden. Insoweit ergebe sich ein rechtlich relevanter Verstoß des G-BA gegen die Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung nach § 92 Absatz 2 Satz 12 SGB V. Welche konkreten aktuellen Feststellungen der Zulassungsbehörde über die Bewertung des Kombinationsarzneimittels hat der G-BA insoweit ermittelt und ggf. abweichend bewertet?

Ich bitte Sie daher um eine ergänzende Stellungnahme zu der Bewertung der Unzweckmäßigkeit des Kombinationsarzneimittels nach § 92 Absatz 1 Satz 1 vierter Halbsatz SGB V unter Berücksichtigung der aktuellen Position der Zulassungsbehörden. 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 Orlowski

## 6.2 Ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 23. September 2013



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10586 Berlin

**Bundesministerium für Gesundheit**  
Herrn Ministerialdirektor  
Dr. Ulrich Orlowski  
11055 Berlin

**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:**  
ln

**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 therapie-relevant 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



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 vorgefährlichen 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

### 6.3 Anforderung einer weiteren ergänzenden Stellungnahme gemäß § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V vom 7. Oktober 2013



Bundesministerium  
für Gesundheit

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

## 6.4 Weitere ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 11. Februar 2014



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit  
Herrn Dr. Ulrich Orlowski  
Ministerialdirektor  
11055 Berlin

**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

Vorab per Fax: 0228 99 441-4920

### **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 Zweckmäßigkeitgesichtspunkten. 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 ordnungseinschränkenden Regelungen BSG, Urt. v. 31.05.2006 –

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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 risikogestufteten 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. Insofern 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 ischämischen 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

## 6.5 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit · 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**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](mailto:ulrich.orkowski@bmg.bund.de)

vorab per Fax: 030 - 275838105

226-21432-01

Berlin, 11. Februar 2014

**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**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 16. Mai 2013 wird im Hinblick auf Ihre ergänzenden Stellungnahmen vom 23. September 2013 sowie vom 11. Februar 2014, in denen insbesondere stärker auf die Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes in der Arzneimittelversorgung abgestellt wird, nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Ulrich Orlowski

## 6.6 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 25. Februar 2014  
BAnz AT 25.02.2014 B2

Seite 1 von 1

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse**  
Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 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 28. Januar 2014 (BAnz AT 14.02.2014 B2) wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um folgende Nummer 53 ergänzt:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
„53. Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am 1. Tag desjenigen Quartals des Kalenderjahres, das auf ihre Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgt, frühestens am 1. Oktober 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

Der G-BA 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.

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA übermittelt (Version 1.0 vom 14.02.2011 / Auftrag A09-01).

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung und der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungs Ausschluss von Dipyridamol plus ASS gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

### 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:

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)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz Nr. 108 (S. 2566) vom 21.07.2011).

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1118 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch**  
**(SGB V)**

Vom 16. Juni 2011

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 16. Juni 2011 beschlossen, folgende Stellungenverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III: Ergänzung um Nummer 53 Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI (Off-Label-Use): Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen, Aufnahme in Teil B
3. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII (aut idem): Ergänzung der Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen.

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 Ärztesellschaften 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 19. Juli 2011 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 sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

18. August 2011

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage III: [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)
2. E-Mail zur Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)
3. E-Mail zur Anlage VII: [aut-idem@g-ba.de](mailto:aut-idem@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe 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 16. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hess

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

## 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegeleystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/uh

Datum:  
19. Juli 2011

### **Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III: Ergänzung um Nummer 53 Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2011 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- Nummer 53 Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure.

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

**18. August 2011**

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
nutzenbewertung@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein  
Referentin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte 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/dogqi/dogqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/dogqi/dogqi/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



**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –**  
**ausschlüsse**  
**Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure**

Vom 16. Juni 2011

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2011 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 eine Nummer 53 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
53. Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

- 1 -

Berlin, den 16. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

**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**  
**Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure**

Vom 16. Juni 2011

**Inhaltsverzeichnis**

1.	<b>Rechtsgrundlagen</b>	2
2.	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	2
3.	<b>Verfahrensablauf</b>	3
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	5
4.	<b>Bewertungsverfahren</b>	7
4.1	Bewertungsgrundlage	7
4.2	Bewertungsentscheidung	7

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 139a Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung 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.

Danach kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA 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 Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA übermittelt (Version 1.0 vom 14.02.2011 / Auftrag A09-01).

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis ge-

kommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss von Dipyridamol plus ASS gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelung in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
53. Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

### 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.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 16. Juni 2011 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 16. Juni 2011 nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	09. Mai 2011	Abnahme der IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS sowie Erarbeitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
34. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	16. Juni 2011	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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 für die 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 vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

### 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 Ärztesellschaften 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)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uhierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
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 16. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **4. Bewertungsverfahren**

### **4.1 Bewertungsgrundlage**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA übermittelt (Version 1.0 vom 14.02.2011 / Auftrag A09-01).

Der Abschlussbericht und das Arbeitspapier sind 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 Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist bei der Plausibilitätskontrolle 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 einen Verordnungsaußchluss von Dipyridamol plus ASS gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Danach kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere,

wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung des IQWiG im Abschlussbericht A09-01 ergab für Dipyridamol plus ASS keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol plus ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dem fehlenden Zusatznutzen steht 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 dafür, dass Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter der Kombinationsbehandlung häufiger auftreten.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapie relevant unterlegen und damit als unzweckmäßig einzustufen ist.

Zusammenfassend sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss von Dipyridamol plus ASS als erfüllt an.

## 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10586 Berlin

Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Herrn Dr. Pfannkuche  
Frau Geier  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/uh

Datum:  
18. Januar 2013

### **Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter Herr Dr. Pfannkuche,  
sehr geehrte Frau Geier,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich der

#### **Ergänzung um Nummer 53 „Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure“**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Februar 2013  
um 14:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V  
Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Bitte teilen Sie uns bis zum 4. Februar 2013 per E-Mail (nutzenbewertung@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein  
Referentin



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Verband Forschender Arzneimittelher-  
steller e. V. (vfa)  
Herrn Dr. Siegfried Thom  
Frau Dr. Elizabeth Storz  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

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

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

**Unser Zeichen:**  
hn/uh

**Datum:**  
18. Januar 2013

### **Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter Herr Dr. Thom,  
Sehr geehrte Frau Dr. Storz,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich der

#### **Ergänzung um Nummer 53 „Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure“**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Februar 2013  
um 14:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.  
An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V  
Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Bitte teilen Sie uns bis zum 4. Februar 2013 per E-Mail ([nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein  
Referentin



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Deutsche Gesellschaft für  
Neurologie DGN  
Herrn Professor Dr. Grond  
Kreisklinikum  
Weidenauerstr. 76  
57076 Siegen

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

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

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

**Unser Zeichen:**  
hn/uh

**Datum:**  
18. Januar 2013

**Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung  
der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter Herr Professor Dr. Grond,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich der

**Ergänzung um Nummer 53 „Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure“**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Februar 2013  
um 14:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V  
Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum 4. Februar 2013 per E-Mail (nutzenbewertung@g-ba.de) mit, ob  
Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte  
auch die teilnehmenden Personen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein  
Referentin

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Organisation	Eingangsdatum
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	15.08.2011
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	16.08.2011
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	18.08.2011

Weitere Unterlagen:

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	26.10.2011

### 2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer/innen
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Herr Dr. Thomas Roth Frau Silke Geier
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Frau Judith Weigel
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Herr Professor Dr. Martin Grond

### 3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich)

#### 3.1 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

##### 1. Einwand:

##### Heterogene Datenlage

„...der G-BA muss nach § 92 Abs. 1 Satz 1 letzter Halbsatz SGB V positiv nachweisen, dass das jeweilige Präparat den nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse gebotenen Behandlungsstandard unterschreitet. Das IQWiG stellt in seinem Abschlussbericht jedoch selbst fest, dass sich hinsichtlich des Endpunktes nicht-tödliche Schlaganfälle anhand der Studienlage ein heterogenes und eher widersprüchliches Datenbild ergebe. Nach Auffassung des IQWiG liegen keine Gründe dafür vor, die ESPS-2 Studie - nach der Dipyridamol + ASS gegenüber ASS therapeutisch überlegen ist - oder aber die JASAP-Studie - nach der die therapeutische Überlegenheit von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS nicht belegt werden konnte – als aussagekräftiger zu bewerten. Wenn aufgrund dieser Datenlage gleichwohl geschlossen wird, dass Dipyridamol + ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel therapeutisch unterlegen sei, wird die Verteilung der Darlegungs- und Beweislast grundlegend verkannt: [Zitat Abschlussbericht S. 121]

Auch an anderer Stelle wird auf die widersprüchliche Datenlage hingewiesen. Bei der Diskussion, ob der Ausschluss der ESPRIT-Studie bei der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung gerechtfertigt sei, macht das IQWiG darauf aufmerksam, dass selbst bei Einschluss dieser Studie kein anderes Resultat zu erwarten sei. Denn für nicht-tödliche Schlaganfälle stünden die durch ESPRIT und ESPS-2 aufgewiesenen Effekte den Ergebnissen der JASAP-Studie gegenüber.[...]

In der mündlichen Anhörung verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die an verschiedenen Stellen heterogene, eher widersprüchliche Datenlage hin. Das sei gewissermaßen der klassische Fall dafür, dass die Datenlage ungewiss sei und einen Verordnungsabschluss rechtlich nicht ermögliche.

Der G-BA könne wie bei den Gliniden eine ergänzende Studie nach § 92 Abs. 2a SGB V fordern.

##### Bewertung:

Eine der Beschlussfassung zum Verordnungsabschluss der Glinide vergleichbare Unklarheit der Datenlage im Hinblick auf das Erreichen patientenrelevanter Endpunkte der in die vergleichende Betrachtung einbezogenen Arzneitherapien ist vorliegend nicht gegeben. Die Zielsetzung einer ergänzenden versorgungsrelevanten Studie nach § 92 Abs. 2a SGB V ist es, eine Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels zu ermöglichen. Der G-BA kann eine solche Studie also insbesondere dann fordern, wenn die Erkenntnislage für eine durch Evidenz untermauerte vergleichende Betrachtung eines Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen bezogen auf patientenrelevante Endpunkte als nicht hinreichend zu beurteilen ist. Der G-BA kam vorliegend jedoch zu der Feststellung, dass die Erkenntnislage ausreichend valide Schlussfolgerungen für einen Vergleich von Dipyridamol plus ASS mit der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder

Clopidogrel) zulässt. Demzufolge war eine ergänzende Versorgungsstudie nicht vorgängig zu fordern und würde ihre Zielsetzung, eine als unbefriedigend zu bezeichnende Datenlage mit Blick auf die Aussagekraft der in der Praxis auftretenden Anforderungen an ein Arzneimittel und auch zu patientenrelevanten Endpunkten zu erreichen, verfehlen. Diese Daten liegen bereits vor, wobei die in spezifischen Aspekten festzustellende Heterogenität diesem Urteil nicht entgegen steht.

Der Aspekt der Heterogenität der Daten für den Aktivvergleich wird im IQWiG-Bericht ausführlich diskutiert. Auf S. 111 wird ausgeführt, dass die drei aktivkontrollierten Langzeitstudien bei dem Endpunkt nicht-tödliche Schlaganfälle eine auffällige Heterogenität aufwiesen. Ein Gesamtschätzer wurde daher nicht bestimmt. Die Heterogenität war bedingt durch gegenläufige Ergebnisse der Studien ESPS-2 und JASAP, die ASS als Komparator hatten. Unklar blieb, wie diese divergenten Ergebnisse zu erklären sind.

Das IQWiG stellt auch dar, dass bei gemeinsamer Betrachtung dieser beiden Studien insgesamt kein Anhalt für einen Unterschied zwischen den Therapieoptionen besteht. Dies steht in Einklang mit dem Gesamtergebnis (Tab. 27, S. 114).

Auf S. 121 wird ausgeführt, dass sich im Rahmen der Zusammenschau der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beim Vergleich von Dipyridamol plus ASS gegenüber aktiven Komparatoren in den Langzeitstudien keine Belege für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der Rate vaskulärer Todesfälle oder vaskulärer Todesfälle ohne tödliche Insulte, der Rate tödlicher Schlaganfälle und der Rate nicht-tödlicher Myokardinfarkte ergeben. Dies gilt auch für einen Vergleich gegenüber ASS allein oder Clopidogrel allein. Schwieriger interpretierbar bleiben nach den Ausführungen des IQWiG wegen der gefundenen hohen Heterogenität die Ergebnisse hinsichtlich eines möglichen Effektes auf nicht-tödliche Schlaganfälle. Bei den ASS-kontrollierten Studien zeigten sich gegenläufige Ergebnisse, während PROFESS mit dem Komparator Clopidogrel keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Das IQWiG hat diese Datenlage dahingehend bewertet, dass insgesamt keine Grundlage für einen statistisch signifikanten Unterschied gegeben ist. Es lag zusammenfassend kein Beleg dafür vor, dass Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS oder Clopidogrel allein einen Zusatznutzen hinsichtlich der Rate nicht-tödlicher Schlaganfälle hat.

Im Fazit des Abschlussberichtes kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass es für Dipyridamol plus ASS insgesamt keinen Beleg dafür gibt, dass die Kombinationsbehandlung einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dem fehlenden Zusatznutzen steht 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 dafür, dass Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter der Kombinationsbehandlung häufiger auftreten. Die Schlussfolgerung des G-BA, dass Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapie relevant unterlegen und damit als unzumutbar einzustufen ist, ergibt sich daher aus der insgesamt negativen Nutzen-Schaden-Bilanz von Dipyridamol plus ASS im Vergleich zu ASS/Clopidogrel. Sie stützt sich nicht auf eine heterogene Datenlage bezüglich eines Endpunktes.

Der G-BA erkennt dabei auch nicht seinen Bewertungsrahmen. Nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 i. V. m. Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzumutbarkeit erwiesen ist oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Dabei erweist sich das zu bewertende Arzneimittel als unzumutbar, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapie relevant höheren Nutzen haben und deshalb als zuzulassende Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind (4. Kapitel § 12 der Verfahrensordnung

des G-BA). Unter Beachtung des hohen Ranges des Wirtschaftlichkeitsgebotes ist die Zweckmäßigkeit nach den Vorgaben des §§ 16 Abs. 1 Nr. 3, Abs. 2 Nr. 5 der Arzneimittel-Richtlinie dann nicht gegeben, wenn anstelle von fixen Wirkstoffkombinationen das angestrebte Behandlungsziel mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Diese Vorgaben entsprechen generell den gesetzlichen Tatbeständen auf deren Grundlage der GBA Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse beschließen kann (BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 40). Ausgehend hiervon kam der GBA im Rahmen seiner Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnismaterials auf Basis der IQWiG-Empfehlung zu der Schlussfolgerung, dass bei einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte das angestrebte Behandlungsziel aufgrund des Beleges für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung mit Monopräparaten im Regelfall medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Das Vorhandensein von Therapiealternativen mit einem im Vergleich geringeren Schadenspotential lässt die Verordnung von Aggrenox® ausnahmsweise nur im medizinisch begründeten Einzelfall mit Begründung durch den Vertragsarzt oder die Vertragsärztin zu (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V). Unter diesem Blickwinkel erweist sich die Wirkstoffkombination Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer als unzweckmäßig.

Im Hinblick auf das in der mündlichen Anhörung erneut vorgetragene Argument, dass eine heterogene Datenlage einen Verordnungsausschluss nicht ermögliche, ist ergänzend festzustellen, dass sich die Heterogenität auf der Nutzenseite nur bei den Endpunkten nicht tödliche Schlaganfälle und vaskulär bedingte Mortalität sowie vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte zeigte. Bei Betrachtung der Einzelstudien ergaben sich jedoch keine Nachweise für einen Vor- oder Nachteil von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS/Clopidogrel bei diesen Endpunkten.

In der Bewertung des Schadens zeigte sich bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse eine Heterogenität in den beiden Langzeitstudien mit dem Komparator ASS, hier ergaben beide Einzelstudien jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol plus ASS. Bei den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erbrachten die Meta-Analysen heterogene Ergebnisse, zwei der drei Langzeitstudien zeigten jedoch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol plus ASS. Bei den Major Blutungen ergab die Meta-Analyse aus den drei Langzeitstudien bei nicht-heterogener Datenlage für den Vergleich gegen ASS / Clopidogrel einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol plus ASS.

(Siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 5)

Zusammenfassend ergibt sich trotz der teilweise in den Meta-Analysen festgestellten Heterogenitäten eine negative Nutzen-Schaden-Bilanz für Dipyridamol plus ASS im Vergleich zu ASS / Clopidogrel. Die Heterogenitäten führten allein dazu, dass bei den betreffenden Endpunkten keine Gesamtschätzer berechnet wurden; in der Gesamtbetrachtung unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Einzelstudien ist die Datenlage hinreichend aussagekräftig.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 2. Einwand:

##### Leitlinien / Hochrisikopatienten

„Der G-BA erwägt einen vollständigen Verordnungsausschluss für Dipyridamol + ASS, weil Dipyridamol + ASS nach den Analysen des IQWiG keinen Zusatznutzen gegenüber einer

ASS-Monotherapie gezeigt hätte. Subgruppenanalysen des IQWiG hätten ergeben, dass der fehlende Zusatznutzen für alle Patientengruppen gelte.

In der Leitlinie „Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie“ der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG, Stand 2008) wird eine Risikokategorisierung (Scoring) der Schlaganfallpatienten im Hinblick auf ihr Schlaganfallrezidivrisiko empfohlen<sup>1</sup>.

DGN und DSG übernehmen für die Berechnung des Rezidivrisikos den prospektiv validierten Essen Stroke Risk Score (Tab. 4; Diener 2005<sup>2</sup>, Diener et al. 2005<sup>3</sup>, Weimar et al. 2007<sup>4</sup>). Mit dem Essen Stroke Risk Score (ESRS) wurde ein einfaches Instrument entwickelt, um das Risiko eines wiederholten Schlaganfalls bei Patienten nach TIA (transitorischer ischämischer Attacke) oder ischämischem Schlaganfall abzuschätzen. Neben höherem Alter, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen sind dies frühere vaskuläre Ereignisse im selben bzw. anderen Gefäßbezirken (Myokardinfarkt, pAVK).

Schlaganfallpatienten, die nach dem ESRS ein erhöhtes Rezidivrisiko aufwiesen, hatten einen größeren Nutzen von der Kombinationsbehandlung Dipyridamol + ASS als Patienten mit einem niedrigen Risiko. Die DGN- und DSG-Leitlinien empfehlen daher, Patienten mit hohem Risiko (Rezidivrisiko  $\geq$  4%/Jahr oder ESRS von 3 und mehr Punkten) mit Dipyridamol + ASS zu behandeln:

*„Sekundärprävention – Thrombozytenfunktionshemmer“*

- *„Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam (A<sup>5</sup>). Dies gilt für ASS (50-150 mg) (A), die Kombination aus ASS (2 x 25 mg) und retardiertem Dipyridamol (2 x 200 mg) (A) und Clopidogrel (75 mg) (B).*
- *Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult mit geringem Rezidivrisiko (< 4% pro Jahr) wird die tägliche Gabe von 100 mg ASS empfohlen (A).*
- *Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ( $\geq$  4% pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg ASS und 200 mg retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel 75 mg empfohlen (A).*
- *Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird Clopidogrel 75 mg empfohlen (A).“*

---

<sup>1</sup> Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie, Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft DSG, 2008, <http://www.dgn.org/component/content/article/18-leitlinien/418-leitlinien-der-dgn-primar-und-sekundaerpraevention-der-zerebralen-ischaeemie.html?q=leitlinien+sekund%C3%A4rpr%C3%A4vention> (letzter Zugriff: 17.08.2011)

<sup>2</sup> Diener HC. Modified-release dipyridamole combined with aspirin for secondary stroke prevention. Aging Health 2005;1:19-26.

<sup>3</sup> Diener HC, Ringleb PA, Savi P. Clopidogrel for secondary prevention of stroke. Expert Opin Pharmacother 2005;6:755-764.

<sup>4</sup> Weimar C, Goertler M, Rother J, et al. Systemic Risk Score Evaluation in Ischemic Stroke Patients (SCALA): A prospective cross sectional study in 85 German stroke units. J Neurol 2007;254:1562-1568.

<sup>5</sup> Empfehlungsstärke

[Tabelle: Modell zur Risikoabschätzung]

In den deutschen Leitlinien wird demnach empfohlen, Schlaganfall-Patienten nach ihrem Rezidivrisiko zu behandeln: Patienten mit einem geringen Rezidivrisiko mit ASS 100 mg, Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko mit Dipyridamol + ASS (oder Clopidogrel).

Obwohl der Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS nicht von einzelnen Subgruppen abhängig ist, gibt es einen besonderen Vorteil in der Behandlung von Hochrisikopatienten, wenn sich einzelne Risiken aufaddieren.“

**Bewertung:**

Bezüglich der genannten Leitlinie ist grundsätzlich darauf hinzuweisen, dass sich Leitlinien in ihrer Methodik und der Datengrundlage von einer Nutzenbewertung, wie sie das IQWiG durchführt, unterscheiden und auch ein anderes Ziel verfolgen.

In der Leitlinie der DGN und DSG aus dem Jahr 2008 ist die ESPRIT-Studie einbezogen, die JASAP-Studie dagegen nicht.

Aus dem IQWiG-Bericht ergibt sich nicht, dass hinsichtlich der Schlaganfallrate unterschiedliche Effekte in bestimmten Subgruppen vorhanden waren. Es liegen keine Belege für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS oder Clopidogrel vor. Dies gilt unabhängig vom Rezidivrisiko.

**Beschluss:**

Keine Änderung

**3. Einwand:**

Neue Daten zu Kurzzeitstudien mit frühem Behandlungsbeginn

Diener et al. (2011, S. 532) haben eine Metaanalyse derjenigen Patienten aus PROfESS, die innerhalb von 72 Stunden nach dem qualifizierenden Ereignis auf die Studienbehandlungen randomisiert worden waren (Bath et al. 2010<sup>6</sup>), und den Patienten aus EARLY durchgeführt. Insgesamt erhielten 955 Patienten Dipyridamol + ASS und 948 Patienten entweder eine Monotherapie mit 75 mg Clopidogrel oder mit 100 mg ASS. Unter Dipyridamol + ASS erlitten innerhalb der ersten 90 Tage 27 Patienten einen Schlaganfall, unter der Monotherapie mit Clopidogrel oder ASS 46 Patienten (absolute Risikoreduktion 2%; relative Risikoreduktion 44%, 95%KI 10-64%; p=0,015).

Wir haben die Analyse von Diener et al. (2011) nachgerechnet und erhalten folgende Übersicht, durch die die Berechnungen aufgeschlüsselt und bestätigt werden:

Studie	Dipyridamol+ASS #Schlaganfälle / #Pts	ASS bzw. Clopidogrel # Schlaganfälle /	Gewichtung (%)	RR (95%-KI)	p-Wert
--------	--	--	-------------------	-------------	--------

<sup>6</sup> Bath PMW et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROfESS subgroup analysis. Stroke 2010; 41 (4):732-738

		#Pts			
EARLY	16 / 283	26 / 260	59.6	0.57 (0.31 – 1.03)	0.058
PRoFESS	11 / 672	20 / 688	40.4	0.56 (0.27 – 1.17)	0.12
Total	27 / 955	46 / 948	100.0	0.564 (0.355 – 0.897)	0.015

Test auf Heterogenität:  $p=0.99$

Boehringer Ingelheim hat darüber hinaus eine Metaanalyse durchgeführt, die die Vorgehensweise des IQWiG hinsichtlich der Berücksichtigung der Daten aus EARLY berücksichtigt; d.h. aus EARLY wurden nur die Ereignisse innerhalb der ersten 7 Tage, in denen es eine parallele Behandlung von Dipyridamol + ASS und 100 mg ASS gab, berücksichtigt. Neben den früh behandelten Patienten aus PRoFESS wurden außerdem aus ESPS-2 die Patienten selektiert, die innerhalb der ersten 3 Tage nach dem qualifizierenden Ereignis randomisiert wurden. Alle Schlaganfälle innerhalb der ersten 90 Tage nach Behandlungsbeginn wurden in die Auswertung einbezogen. Die beiden Studien JASAP und AGATE, die ebenfalls bei der Bewertung durch das IQWiG berücksichtigt wurden, sind in dieser Betrachtung nicht relevant, da die Patienten frühestens 1 Woche bzw. 2 Monate nach dem Ereignis randomisiert worden waren.

Studie	Dipyridamol+ASS #Schlaganfälle / #Pts	ASS bzw. Clopidogrel # Schlag- anfälle / #Pts	Gewichtung (%)	RR (95%-KI)	p- Wert
EARLY (<=7 Tage)	7 / 283	13 / 260	30.7	0.49 (0.20 – 1.22)	0.12
PRoFESS	11 / 672	20 / 688	47.2	0.56 (0.27 – 1.17)	0.12
ESPS-2	6 / 127	7 / 139	22.1	0.94 (0.32 – 2.72)	0.91
Total	24 / 1082	40 / 1087	100.0	0.606 (0.367– 0.999)	0.049 6

Test auf Heterogenität:  $p=0.64$

Die Metaanalyse führt alle Patienten mit frühem Behandlungsbeginn mit Dipyridamol + ASS aus EARLY, PRoFESS und ESPS-2 zusammen und vergleicht sie mit den Patienten aus den Kontrollarmen, die entweder mit ASS 100 mg (EARLY), ASS 50 mg (ESPS-2) oder Clopidogrel 75 mg (PRoFESS) behandelt wurden. Die Tendenzen einer überlegenen Wirksamkeit der Kombinationstherapie Dipyridamol + ASS waren in allen drei Studien zu sehen. Die gemeinsame Analyse wird signifikant ( $p<0,05$ ) und weist eine 39%-ige Risikoreduktion für die Kombinationstherapie Dipyridamol + ASS im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer aus, wenn die Behandlungen in den ersten Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA begonnen und bis zu 3 Monate durchgeführt wurden.

Es gibt weitere Hinweise darauf, dass eine Kombinationsbehandlung mit zwei Thrombozytenfunktionshemmern (Dual Platelet Therapy) einer Monotherapie mit ASS in der subakuten Behandlungsphase überlegen ist. Diener et al. (2011, S. 533) präsentierten hierzu eine kombinierte Analyse der FASTER, CHARISMA, CARESS und MATCH-Daten von den Patienten, die innerhalb von 24 Std. randomisiert und 3 Monate beobachtet worden waren. Die Kombinationsbehandlung Clopidogrel + ASS reduzierte das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, TIA, akutem Koronarsyndrom und Tod im Vergleich zu einer Monotherapie mit ASS um 34% (29/214 [13.5%] vs. 45/213 [14.4%],  $RR=0.66$  [0.43-1.00]; s. anschließende Abbildung aus Diener et al. 2011).

[Abb.]

In Dengler et al. 2010 (EARLY-Studie Hauptpublikation) war eine Metaanalyse für den kombinierten Endpunkt (mit den EARLY- und den FASTER-Daten) enthalten und zeigte einen signifikanten Vorteil zugunsten der frühen Kombinationsbehandlungen. Es wurden die Kombinationsbehandlungen aus EARLY (Aggrenox Tag 1-90) und FASTER (300 mg Clopidogrel Loading Dose [Tag 1], danach 75 mg Clopidogrel + ASS [Tag 2-90]) mit den Vergleichsbehandlungen aus EARLY (100 mg ASS [Tag 1-7], Aggrenox [Tag 8-90]) und FASTER (ASS in unterschiedlichen Dosierungen) verglichen. Der relative Behandlungsvorteil unter einer Kombinationsbehandlung in der Subakutphase nach einem ischämischen Schlaganfall/TIA betrug 32% (57/481 [11.9%] vs. 80/454 [17.6%], RR=0,68 [0.49-0.93]; p=0,014; s. nachfolgend Abb. 4 aus Dengler et al. 2010).

[Abb.]

Die Daten weisen konsistent auf eine überlegene Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung Dipyridamol + ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie hin. Die Analysen zu Dipyridamol + ASS werden durch vergleichbare Effekte anderer Kombinationsbehandlungen (ASS plus Clopidogrel) bestätigt, so dass ein konsistenter Vorteil von Kombinationsbehandlungen, insbesondere mit Dipyridamol + ASS, gegenüber einer ASS-Monotherapie in der frühen Sekundärprophylaxe nach ischämischen Schlaganfällen/TIA anzunehmen ist.

Diese neuen Metaanalysen weisen nach, dass die Kombinationstherapie in der kurzzeitigen Akutbehandlung einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern hat.

Die Listings der Patientendaten sind als Anlage beigefügt.

#### Bewertung:

Das vom Stellungnehmer vorgenommene nachträgliche Herausgreifen einzelner Daten aus einer Auswahl von Studien ist in der vorliegenden Form selektiv und daher nicht sachgerecht. So ist unter medizinischen Gesichtspunkten die Festlegung auf 72 Stunden, nach denen eine Randomisierung nach dem Indexereignis erfolgt sein musste als Einschlusskriterium für die vorliegende Auswertung, nicht ausreichend begründbar. Dies gilt auch für die Beschränkung der Auswertung auf Ereignisse, die innerhalb von 90 Tagen nach Behandlungsbeginn auftraten. Auch handelt es sich um eine selektive Studienausswahl und es wurden nicht alle Endpunkte bei der Bewertung berücksichtigt.

Dass das IQWiG bei der EARLY-Studie nur die ersten 7 Tage nach Symptombeginn in die Auswertung einbeziehen konnte, ist studienbedingt dadurch zu begründen, dass ab Tag 8 in beiden Gruppen Dipyridamol plus ASS gegeben wurde, ein Vergleich mit einer ASS-Monotherapie folglich nicht mehr möglich war. Insofern kann die Auswertung aus der zitierten Publikation von Diener et al.<sup>7</sup> hier nicht herangezogen werden.

Die weiteren genannten Studien wie FASTER, CHARISMA etc. erlauben keine Bewertung von Dipyridamol plus ASS, da diese Kombination in den Studien nicht untersucht wurde. Auch kann aus den Daten keine generelle Aussage zum Vorteil von Kombinationsbehandlungen gegenüber Monotherapien getroffen werden. Auch ist bei der vergleichenden Bewer-

---

<sup>7</sup> Diener et al. Secondary prevention in the acute and early chronic phase after ischaemic stroke and transient ischaemic attacks with antiplatelet drugs – is antiplatelet monotherapy still reasonable? Int J Clin Pract, May 2011, 65, 5, 531–535

tung von Studienergebnissen die jeweilige arzneimittelrechtliche Zulassung zu berücksichtigen. Clopidogrel in Kombination mit ASS ist zugelassen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Dipyridamol plus ASS hingegen zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken – TIA.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 4. Einwand:

##### Neue Vergleichsanalysen von Dipyridamol + ASS vs. ASS- und Clopidogrel-Monotherapie in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls (DERP-Report 2011)

Im April 2011 wurde der neue Drug Effectiveness Review Project (DERP)-Report in den USA veröffentlicht<sup>8</sup>. [...]

Im Zusammenhang mit unserer Kritik am methodischen Vorgehen des IQWiG ist bemerkenswert, dass im DERP-Report 2011 der Vergleich von Aggrenox® (Dipyridamol + ASS) im Gegensatz zum IQWiG separat mit Clopidogrel einerseits und mit ASS-Monotherapie andererseits durchgeführt wird und somit auch zu zwei voneinander unabhängigen Schlussfolgerungen kommt.

In der Zusammenfassung für *Stroke and Transient Ischemic Attack* wurde unter *Direct Evidence* (S. 19) festgestellt: *“The P<sub>Ro</sub>FESS trial provided high-strength evidence that extended-release dipyridamole plus aspirin is similar to clopidogrel for reduction of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and recurrent stroke over 2.5 years (mean); results did not meet predefined statistical criteria to support a claim of noninferiority of extended-release dipyridamole plus aspirin for the primary outcome of recurrent stroke.”*

In der Zusammenfassung für *Stroke and Transient Ischemic Attack* wurde unter *Indirect Evidence* festgestellt (S. 20): *“The fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus aspirin was distinguished as the only included newer antiplatelet drug with evidence of a significant advantage over aspirin alone in significantly reducing risk of recurrent stroke. However, the fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus aspirin did not significantly reduce risk of all-cause mortality or cardiovascular mortality compared to aspirin alone.”*

Im sich anschließenden *Detailed Assessment* wird die Datenbasis für die Schlussfolgerungen zu Aggrenox® (Dipyridamol + ASS) beschrieben (S. 25/27). *“The effect of the combination of extended-release dipyridamole plus aspirin has been compared to aspirin alone in 2 published (ESPS2; ESPRIT) and 1 unpublished randomized controlled trials (JASAP). Combined data from these trials distinguishes the combination of extended-release dipyridamole plus aspirin as being the only included newer antiplatelet drug with evidence of a significant advantage over aspirin alone in significantly reducing risk of any of the 3 major effectiveness outcomes listed in Table 3.”*

[Tab.]

Der DERP-Report 2011 unterscheidet sich vom IQWiG-Bericht in seinem methodischen Vorgehen und in seinen Schlussfolgerungen essenziell:

---

<sup>8</sup> DERP-Report, Mai 2011

- Aggrenox® (Dipyridamol + ASS) wird separat gegen Clopidogrel (PRoFESS) und ASS-Monotherapie verglichen. Die Bewertungen werden separat für beide Vergleiche durchgeführt. Dieses Vorgehen entspricht unseren eigenen Empfehlungen und deckt sich mit anderen publizierten Metaanalysen und Expertenmeinungen.
- In den Meta-Analysen werden neben ESPS-2 auch ESPRIT und JASAP berücksichtigt. Die Analysen werden als Beleg dafür genommen, dass Aggrenox® (Dipyridamol + ASS) einen signifikanten Zusatznutzen gegenüber einer ASS-Monotherapie in der Verhütung von Schlaganfallrezidiven besitzt.

#### Bewertung:

Die zitierten Ausführungen aus dem DERP-Report<sup>9</sup> S. 19 zum Vergleich von Dipyridamol plus ASS gegen Clopidogrel decken sich mit den Ergebnissen des IQWiG-Berichtes. Im Übrigen wird darauf hingewiesen, dass auch das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von Dipyridamol plus ASS in der PRoFESS-Studie nicht nachgewiesen werden konnte.

Bezüglich des Vergleiches von Dipyridamol plus ASS gegenüber der ASS-Monotherapie unterscheidet sich die Datenbasis des DERP-Reports von der des IQWiG hauptsächlich darin, dass im DERP-Report die ESPRIT-Studie einbezogen wurde. Darüber hinaus wurden die Studien ESPS-2 und JASAP bei der Bewertung berücksichtigt. Die in die IQWiG-Bewertung einbezogenen Kurzzeitstudien wurden nicht berücksichtigt.

Das IQWiG hat ausführlich dargelegt, aus welchen Gründen es die ESPRIT-Studie von der Bewertung ausgeschlossen hat. Aus S. 126 wird ausgeführt, dass 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 Intervention- als auch im Kontrollarm mit ASS-Dosierungen unter 50 mg und damit nicht zulassungskonform behandelt. Das Vorgehen des IQWiG hinsichtlich des Ausschlusses der ESPRIT-Studie ist nachvollziehbar und sachgerecht.

#### Beschluss:

Keine Änderung.

#### 5. Einwand:

---

<sup>9</sup> Drug Effectiveness Review Project. Newer Antiplatelet Agents, Draft Update 2 Report for public comment. April 2011, [www.ohsu.edu/drugeffectiveness](http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness)

## JASAP-Studie

„Zwischenzeitlich sind die Ergebnisse der JASAP-Studie in einem renommierten internationalen Peer-reviewed Journal erschienen (Uchiyama et al., Cerebrovascular Diseases, 2011<sup>10</sup>).

Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Ergebnisse von JASAP keine Schlussfolgerungen zulassen. Es konnte weder die Hypothese der Nichtunterlegenheit der Kombinationsbehandlung Dipyridamol + ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bestätigt werden, noch konnte ein Unterschied in der Schlaganfallrezidivrate nachgewiesen werden. [...]

Die Schlussfolgerungen in dieser Publikation decken sich mit den Meinungen der Schlaganfallexperten und der europäischen und deutschen Zulassungsbehörde (EMA und BfArM, s. Stellungnahme Boehringer Ingelheim zum Vorbericht vom 13.10.2011).

Das BfArM als Zulassungsbehörde hat nach Kenntnisnahme der JASAP-Studie keinen Anlass dazu gesehen, die Überlegenheit von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS in Frage zu stellen.

Auch das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht (S. 118) eingeräumt, dass die unterschiedliche Ethnizität die Interpretation der JASAP-Ergebnisse für deutsche Patienten in Frage stellt: [...]“

### Bewertung:

Bei der JASAP-Studie handelt es sich um eine aktivkontrollierte Langzeitstudie gegen ASS als Komparator. Die zweite Langzeitstudie, in der ein Vergleich von Dipyridamol plus ASS gegen eine ASS-Monotherapie durchgeführt wurde, war die Studie ESPS-2.

Im IQWiG-Bericht wird auf den Seiten 117-119 hinsichtlich der Relevanz der JASAP-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ausgeführt, dass sich die beiden Studien deutlich in einzelnen studienspezifischen Merkmalen unterscheiden. JASAP wurde ausschließlich in Japan und etwa 15 Jahre später durchgeführt. Die Rekrutierung für die ESPS-2 erfolgte ausschließlich in Europa. Bei anderen Merkmalen wie dem Einschluss der Patienten in einer bestimmten Zeit nach dem Indexereignis, der Laufzeit der Studie, den Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Schlaganfälle fanden sich nur geringe Unterschiede. Begleiterkrankungen lagen bei den Patienten in der JASAP-Studie etwas häufiger vor.

Darüber hinaus werden weitere auffällige Befunde bezüglich der Studienergebnisse wie die geringere Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität diskutiert. Da diese Unterschiede nach Auffassung des IQWiG allenfalls zu einem geringen Teil mit der deutlich früheren Durchführung der ESPS-2 erklärt werden können, sei daran zu denken, dass die unterschiedliche Ethnizität der Patienten in JASAP und ESPS-2 in diesem Zusammenhang von Bedeutung ist. Ob dies als alleinige Erklärung ausreiche, erscheine aber fraglich. Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ASS und / oder Dipyridamol seien nicht bekannt und auch klinisch lägen keine Anhalte dafür vor, dass sich die Effekte von Dipyridamol und ASS bei Kaukasiern und Asiaten unterscheiden. Nicht bewiesen sei auch, dass die unterschiedlichen Dosierungen von ASS in den jeweiligen Kontrollgruppen der beiden Studien Grund für die divergierenden Ergebnisse seien.

---

<sup>10</sup> Uchiyama, S, Ikeda Y, Urano Y, Horie Y. The Japanese Aggrenox (Extended-Release Dipyridamole plus Aspirin) Stroke Prevention versus Aspirin Programme (JASAP) Study: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. Cerebrovasc Dis 2011; 601-613

In der Publikation der Studie führen die Autoren aus, dass niedrige Ereignisraten zu einer zu niedrigen Power der Studie von nur 53% führten. Es habe zudem eine relativ späte Rekrutierung nach dem Indexereignis im Vergleich zu anderen Studien stattgefunden und die Patienten wurden möglicherweise nicht lange genug behandelt.

Der G-BA bewertet die JASAP-Studie als methodisch adäquat angelegte Nicht-Unterlegenheitsstudie mit keinen wesentlichen Mängeln. Das Studienziel, Testung auf Nicht-Unterlegenheit, ist nicht nachgewiesen worden. Der Effekt zeigt tendenziell für den primären Endpunkt, (wiederholte) tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, eher in Richtung geringem Nutzen (HR=1,47; 95% K.I.: 0,93 – 2,31) für Dipyridamol plus ASS. Hinsichtlich der zu niedrigen Power kann festgestellt werden, dass sich das Ergebnis zugunsten von ASS auch bei höherer Fallzahl im Grundsatz nicht ändern würde, lediglich die Breite des Konfidenzintervalls würde geringer werden.

Der G-BA bewertet die JASAP-Studie als relevant für die Nutzenbewertung.

Die Rekrutierung nach Indexereignis und die Studiendauer sind zwischen der JASAP-Studie und der ESPS-2-Studie nicht in so entscheidendem Maße unterschiedlich, dass dies der Einbeziehung der JASAP-Studie in die Nutzenbewertung entgegenstehen würde.

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. So wird auf S. 119 des IQWiG-Berichtes ausgeführt, dass sich beispielsweise in PRoFESS, bei der 33% der Patienten asiatischer Herkunft waren, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnizität beim Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber Clopidogrel fand.

### Separate Ergebnisdarstellung der drei Langzeitstudien zum Vergleich Dipyridamol + ASS vs. ASS/Clopidogrel:

(Darstellung des RR/HR/OR/RD [95%-KI], signifikante Ergebnisse kursiv)

Endpunkt	ESPS-2	JASAP	PRoFESS
Gesamtmortalität	1,02 [0,84; 1,23]	0,42 [0,13; 1,32]	0,97 [0,87; 1,08]
Vaskulär bedingte Mortalität	0,99 [0,77; 1,27]	<i>0,12 [0,02; 0,97]</i>	0,94 [0,82; 1,07]
Tödlicher Schlaganfall	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,00 [-0,00; 0,00]	-0,00 [0,00; 0,00]
Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte	1,00 [0,73; 1,38]	<i>0,12 [0,02; 0,97]</i>	0,98 [0,84; 1,14]
Nicht-tödlicher Schlaganfall	<i>0,74 [0,60; 0,91]</i>	<i>1,52 [1,01; 2,29]</i>	1,04 [0,95; 1,14]
TIA	0,83 [0,69; 1,01]	1,02 [0,21; 5,07]	1,08 [0,92; 1,26]
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1,06 [0,54; 2,06]	0,65 [0,18; 2,32]	0,90 [0,75; 1,08]
Major Blutungen	1,35 [0,76; 2,43]	1,06 [0,60; 1,87]	1,14 [0,99; 1,32]
Minor Blutungen	1,02 [0,78; 1,33]	0,99 [0,77; 1,27]	0,86 [0,68; 1,09]
Intrakranielle Blutungen	Keine Daten	1,04 [0,48; 2,25]	<i>1,42 [1,11; 1,82]</i>
UE	<i>1,18 [1,03; 1,36]</i>	<i>1,96 [1,03; 3,70]</i>	Keine Daten
SUE	Keine Daten	1,05 [0,82; 1,35]	0,94 [0,88; 1,00] Safety Population  1,01 [0,95; 1,07] randomisierte Popu-

			lation
Abbrüche wegen UE	2,02 [1,62; 2,51]	1,25 [0,97; 1,61]	1,65 [1,52; 1,79]

In der Gesamtbetrachtung der drei Langzeitstudien wird deutlich, dass bei fast allen Endpunkten zum therapeutischen Nutzen, darunter wichtigen Endpunkten wie Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität und tödliche Schlaganfälle, keine Unterschiede zwischen Dipyridamol + ASS und den Komparatoren ASS bzw. Clopidogrel bestehen. Das Ergebnis bei den nicht tödlichen Schlaganfällen zugunsten von Dipyridamol + ASS in ESPS-2 wird durch das negative Ergebnis der JASAP-Studie infrage gestellt. Auf der Schadensseite dagegen zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol plus ASS bei den UEs und Abbrüchen wegen UEs jeweils in zwei der drei Studien sowie in einer Studie hinsichtlich intrakranieller Blutungen.

Bei den Endpunkten vaskulär bedingte Mortalität und vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte wiesen die Studien eine Heterogenität auf, weshalb auch kein Gesamtschätzer berechnet wurde. Das IQWiG kommt im Abschlussbericht auf S. 53 zu der Schlussfolgerung, dass bei diesen Endpunkten nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen ist.

Insgesamt käme der G-BA auch ohne Einbeziehung der JASAP-Studie zum selben Ergebnis in der Nutzen-Schaden-Abwägung von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS/Clopidogrel.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 6. Einwand:

##### **Rechtliche Würdigung**

##### **Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit**

Der Verordnungsauusschluss von Dipyridamol + ASS durch den G-BA ist nur rechtmäßig, wenn er gem. § 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit widerspricht. Dies wird in dem zur Diskussion gestellten Verordnungsauusschluss nicht beachtet, da sich der beschlossene Verordnungsauusschluss in Widerspruch zum Zulassungsbescheid von Aggrenox® (Dipyridamol + ASS) und den zugrunde liegenden Feststellungen des BfArM über diese Wirkstoffkombination setzt:

- Der Zulassungsentscheidung des BfArM liegen auf Grundlage der ESPS-2-Studie zwei verbindliche Feststellungen zugrunde, nämlich einerseits die Feststellung eines Zusatznutzens gegenüber ASS, andererseits die Feststellung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Vergleich zu ASS. Hätte kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt werden können, wäre die Zulassung nicht erteilt worden. Wäre kein Zusatznutzen nachgewiesen worden, wäre ebenfalls mit Blick auf die im Vergleich zu ASS erhöhten Nebenwirkungen keine Zulassung erteilt worden. Damit handelt es sich hierbei um tragende und vorgreifliche Feststellungen, die an der Tatbestandswirkung der Zulassung teilhaben und Bindungswirkung entfalten.

- Der G-BA begründet seinen Verordnungsausschluss nun aber im Wesentlichen damit, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS therapeutisch unterlegen sei. Der Abschlussbericht des IQWiG habe keinen Beleg dafür ergeben, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit ASS habe. Zum anderen stehe diesem fehlenden Zusatznutzen auch ein größerer Schaden der Kombinationsbehandlung Dipyridamol + ASS gegenüber, der sich insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie ergebe. Aus der Kombination von fehlendem Zusatznutzen und größeren Schäden ergäbe sich die therapierelevante Unterlegenheit von Dipyridamol + ASS. Dies widerspricht klar den von der Zulassungsbehörde gemachten Feststellungen.
- Hinzu kommt, dass im vorliegenden Fall die Zulassungsbehörde in Kenntnis sämtlicher Daten, die auch der Nutzenbewertung des IQWiG/G-BA als Grundlage gedient haben, uneingeschränkt die Zulassungsentscheidung aufrechterhalten hat. So haben die Daten der ESPRIT- und PRoFESS-Studie ihren Niederschlag in der behördlich genehmigten Fachinformation gefunden, ohne dass sich an dem Zulassungsstatus von Aggrenox® (Dipyridamol + ASS) etwas geändert hätte. Darüber hinaus haben weder die EMA noch das BfArM die Daten der JASAP-Studie zum Anlass genommen, den Zulassungsstatus von Aggrenox® (Dipyridamol + ASS) in Frage zu stellen. Somit haben alle hiermit befassten Behörden die ursprüngliche Zulassungsentscheidung in positiver Kenntnis der nach Erteilung der Zulassung generierten Daten vollumfänglich aufrecht erhalten. Hierzu setzt sich der G-BA durch den Verordnungsausschluss in Widerspruch.

In der mündlichen Anhörung informierte der pharmazeutische Unternehmer darüber, dass das BfArM im Dezember 2011 um eine Stellungnahme gebeten habe, in der zum Blutungsrisiko Stellung genommen werden sollte. Das BfArM habe keinerlei Anlass gesehen, zum Beispiel ein Stufenplanverfahren einzuleiten, was aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ein weiterer Indikator für das Sicherheitsprofil sei. In diesem Zusammenhang wurde erwähnt, dass auch die EMA die PSU-Intervalle verlängert habe. Demnach sei der nächste PSU-Report erst im Jahre 2025 einzureichen.

#### Bewertung:

Es stellt keinen Widerspruch zur aktuellen Zulassungssituation von Aggrenox® dar, wenn der GBA bei einer vergleichweisen Betrachtung zur Monotherapie mit ASS/Clopidogrel zu der Schlussfolgerung gelangt, dass sich die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol+ASS aufgrund seines erhöhten Schadenspotentials gegenüber einer Monotherapie mit ASS 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+ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS als unzweckmäßig erweist, bewegt sich im Entscheidungsrahmen, den § 92 Abs. 1 Teilsatz 4 SGB V vorgibt und verstößt nicht gegen die Bindungswirkung der Zulassung.

Im Ausgangspunkt zutreffend ist der G-BA im Rahmen der Umsetzung des Regelungsauftrages nach § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V, die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforder-

lichen Richtlinien über die Gewähr einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten zu beschließen, an die Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des in die Bewertung einbezogenen Arzneimittels gebunden. Die Bindungswirkung ist jedoch begrenzt durch die Reichweite und Berechtigung der Zulassungsbehörden, die nach dem Arzneimittelzulassungsrecht maßgebliche Fragestellung bezogen auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln abschließend zu prüfen und zu bewerten. Die Entscheidung der Zulassungsbehörde hat also negativ vorgreiflichen Charakter und bindet den GBA im Hinblick auf die abstrakten Feststellungen über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des betroffenen Arzneimittels. Davon abzugrenzen ist die dem GBA originär zugewiesene Aufgabe in abstrakt-generalisierender Weise das Wirtschaftlichkeitsgebot in Bezug auf die Erbringung und Verordnung von unwirtschaftlichen und/oder unzureichenden Leistungen im System der gesetzlichen Krankenversicherung zu konkretisieren (BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 28). Unter diesem Blickwinkel bleibt Raum für eine eigene Prüfung, ohne insoweit an vorgängige Bewertungen der Zulassungsbehörden nach den Leitkriterien des europäischen wie nationalen Arzneimittelrechts gebunden zu sein. Zwar sind die Zulassungsbehörden befugt, das Nutzen-Risikoverhältnis von Arzneimitteln vergleichend zu bewerten; das Recht der gesetzlichen Krankenversicherung bestimmt jedoch ein vom Arzneimittelzulassungsrecht abweichendes Bewertungsprogramm für den GBA. Ausgehend von der Zwecksetzung des Arzneimittelrechts, die Anforderungen an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel mit Blick auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr zu gewährleisten, nimmt die Zulassungsbehörde zwar eine relative Betrachtung vor, diese ist jedoch primär daran ausgerichtet, ob beim bestimmungsgemäßen Gebrauch schädliche Wirkungen bestehen, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Danach ist ein Arzneimittel erst dann als bedenklich einzustufen, wenn das absolute Nutzen-Risiko-Profil des betroffenen Arzneimittels relativ – also im Vergleich zu anderen Arzneitherapien – das Maß des Zumutbaren überschreitet. Einen direkten Vergleich zweier Arzneitherapien stellt die Zulassungsbehörde daher nicht an, so dass eine verbindliche Feststellung eines Zusatznutzens gerade nicht vorgreiflich durch die Zulassungsbehörden erfolgt (so auch BT-Drucks. 17/3698, S. 52). Die Zielsetzungen des SGB V knüpfen hieran an und verbinden mit der Forderung an eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot Rechnung tragendes Gebot einer effizienten Versorgung die Erwartung eines im direkten Vergleich mit anderen Behandlungsmaßnahmen günstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnisses. Wie auch die Zweckmäßigkeit fordert das Urteil der Unzweckmäßigkeit daher einen Vergleich verschiedener Leistungen im Hinblick auf die Zweckerreichung der gesetzlich vorgegebenen Zielkriterien einer möglichst effizienten und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten, insbesondere anhand der mit § 35b Abs. 1 S. 4 SGB V vorgegebenen Zielgrößen. Diese Zielsetzung rechtfertigt es, eine günstigere Prognose über das erwartete Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Folgen beim zulassungskonformen Einsatz eines Arzneimittels zu verlangen, als sie für die arzneimittelrechtliche Zulassung erforderlich ist. Insbesondere können in einer Nutzen-Schaden-Abwägung im Sinne des SGB V – wie vorliegend und im Folgenden erläutert – andere als für die arzneimittelrechtliche Nutzen-Risiko-Abwägung maßgebliche Gewichtungen im Hinblick auf die Therapierelevanz von Nebenwirkungen, die Maßgeblichkeit der Studienlage oder die Bewertung von Endpunkten zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen führen, ohne ein Widerspruch zwischen Zulassungsentscheidung einerseits und der Identifikation der für die versicherten zweckmäßigsten Behandlungsweise andererseits zu begründen. Die Zulassung nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften und die Prüfung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln folgen danach unterschiedlichen Vorgaben.

Daraus folgt, dass eine arzneimittelrechtlich erteilte Zulassung keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die für die Versicherten zweckmäßigste Behandlungsweise unter verschiedenen Therapiealternativen zulässt. Demzufolge ist die Zulassung eines Arzneimittels zwar notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für dessen Zweckmäßigkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (dazu auch BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, Rn. 48).

Etwas anderes folgt auch nicht aus dem Umstand, dass die Zulassung für ein Arzneimittel, das mehr als einen Wirkstoff enthält, nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG nur versagt werden darf, wenn eine ausreichende Begründung fehlt, dass jeder Wirkstoff einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Ob ein Arzneimittel sich im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, insbesondere Arzneimittelkombinationen als medizinisch zweckmäßiger und/oder kostengünstiger erweist, unterscheidet sich maßgeblich von der Fragestellung der Zulassungsbehörden im Hinblick auf die Zulassungsversagungsgründe nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG. Eine Zusatznutzenbewertung gegenüber dem Einsatz von Monopräparaten erfolgt in diesem Sinne nicht. Vielmehr prüft die Zulassungsbehörde unter Berücksichtigung der dazu gegebenen Begründung; einen Nachweis des positiven Beitrages jedes arzneilich-wirksamen Bestandteils für die Gesamtbewertung im Sinne eines Wirksamkeitsvorteils fordert das Gesetz gerade nicht (BVerwG, Urteil vom 16.10.2003, 3 C 28.02; Kügel/Müller/Hoffmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, § 25 Rn. 64). Im Vordergrund der Bewertung durch die zuständige Bundesoberbehörde steht daher der spezifische Beitrag eines Bestandteils in einem Kombinationspräparat. Dies verdeutlicht ebenso, dass die primär den G-BA tangierende Fragestellung eines (Zusatz)-Nutzens gegenüber dem Einsatz eines Monopräparates nicht beantwortet wird (Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 1. Aufl. 2010, § 10 Rn. 257). Demgemäß nehmen etwaige Aussagen der Zulassungsbehörden, die über diesen Prüfmaßstab hinausgehen, auch nicht an der Bindungswirkung der Zulassung teil. Im Übrigen negiert der G-BA durch seine Feststellung eines nicht erwiesenen Zusatznutzens auch nicht etwaige Effektunterschiede bezogen auf einzelne Endpunkte oder Studienergebnisse und widerspricht schon aus diesem Grund nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Vielmehr kommt er in der Gesamtbetrachtung der Evidenz zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte dazu, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist und die Therapieoptionen Clopidogrel, ASS und Dipyridamol plus ASS daher hinsichtlich der Nutzenaspekte grundsätzlich gleichwertig nebeneinander stehen. Demgegenüber lässt sich der Datenlage ein Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol plus ASS entnehmen.

Ungeachtet dessen stützt der GBA seine Schlussfolgerungen ausgehend von dem zu beachtenden Maßstab im Sinne des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V auf weiteres Erkenntnismaterial, das die Zulassungsbehörde vor dem Hintergrund ihrer konkreten Fragestellung nicht in die Bewertung einbezogen hat. Der "allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse" im Sinne des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V ist derjenige, der sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt hat: *"Es entspricht allgemeinem Wissenschaftsverständnis, dass die Wissenschaftlichkeit einer Studie weder vom Ort ihrer Entstehung noch von der Stelle ihrer Publikation abhängt. Infolgedessen versteht es sich von selbst, dass als Basis für die Herausbildung eines Konsenses aller international zugänglichen einschlägigen Studien dienen können. In ihrer Gesamtheit kennzeichnen Sie den Stand der medizinischen Erkenntnisse"* (BSG, Urteil vom 13.12.2005, B 1 KR 21/04 R, Rn. 29). Der G-BA ist also im Rahmen seiner Aufgabenstellung, Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V zu beschließen, gehalten, möglichst alle wesentlichen und sich mit der relevanten Thematik beschäftigenden Studien im nationalen und internationalen Bereich heranzuziehen. Die Erkenntnisse sind daher auf einer möglichst breiten Grundlage zu gewinnen (BSG, Urteil vom 15.03.2012, B 3 KR 2/11 R, Rn. 29 mwN). Der Bindungswirkung der Zulassung ist insoweit auch kein Grundsatz dergestalt zu entnehmen, dass die Zulassungsbehörde das relevante Erkenntnismaterial bezogen auf ein Arzneimittel abschließend bestimmt und es dem G-BA schlechterdings verboten wäre, für seine Fragestellung im Kontext der Leistungskonkretisierung nach SGB V anderes relevantes Erkenntnismaterial heranzuziehen. Vielmehr prüft der G-BA in Bezug auf die maßgebliche Fragestellung einer vergleichenden Betrachtung verschiedener Behandlungsoptionen einschlägiges Erkenntnismaterial eigenständig auf dessen Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext unter den Prämissen und Maßgaben des SGB V (4. Kapitel § 7 Abs. 5 VerfO). An Einschätzungen der Zulassungsbehörde zur Relevanz von Studien für das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels ist der G-BA daher nicht gebunden. Die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels ist nämlich nicht vorgreiflich für die Entscheidung des G-BA, ob und welcher Wirkstoff in einem Indikationsge-

biet unter dem Gesichtspunkt der Zielsetzungen des Wirtschaftlichkeitsgebotes iSd § 12 SGB V regelhaft vorzuziehen ist.

Dies führt dazu, dass der G-BA bei seiner Nutzenbewertung auf Basis des IQWiG-Berichtes im Hinblick auf die Frage der Verordnungsfähigkeit in der GKV eine breitere Studienbasis zugrunde legt als die Zulassungsbehörde. In Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte ergibt sich in der Zusammenschau kein Zusatznutzen, aber Belege für größeren Schaden und damit eine Unterlegenheit und daraus abzuleitende Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol plus ASS.

Die in der Langzeittherapie gefundenen Belege für einen größeren Schaden aufgrund häufigerer unerwünschter Ereignisse gegenüber ASS und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender Blutungen gegenüber ASS / Clopidogrel sind bei der Bewertung von Dipyridamol plus ASS durch den G-BA ein gewichtiger Aspekt in der Nutzen-Schaden-Abwägung und der daraus folgenden Feststellung der Unzweckmäßigkeit.

Der G-BA hat dabei andere Entscheidungsgrenzen bei der Beurteilung der Unzweckmäßigkeit hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV als die Zulassungsbehörde bei der Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung über zulassungsrelevante Fragestellungen, die im wesentlichen auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln zielen, nicht jedoch auf die 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+ASS gegenüber einer Monotherapie mit ASS als unzweckmäßig erweist, bewegt sich also im Entscheidungsrahmen, den § 92 Abs. 1 Teilsatz 4 SGB V vorgibt (vgl. auch Bewertung zu Einwand 1).

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 7. Einwand:

##### Unzweckmäßige Vergleichstherapie

Der Nachweis der Unzweckmäßigkeit eines Arzneimittels setzt weiterhin voraus, dass es gegenüber der nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden Standardtherapie therapierelevant unterlegen ist. Soweit ein Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen ist, stellt es keine dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Standardtherapie nach § 12 SGB V dar und darf nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie dienen. Nach Nr. 21 der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnung von Clopidogrel als Monotherapie jedoch weitgehend ausgeschlossen. Dennoch hat der G-BA den Verordnungs Ausschluss von Dipyridamol + ASS gerade nicht auf den verordnungsfähigen Anwendungsbereich von Clopidogrel beschränkt (Patienten mit ASS-Unverträglichkeit und pAVK), sondern das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet einbezogen. Es handelt sich mithin um eine nicht zweckmäßige Vergleichstherapie, die deswegen nicht den Nachweis der Unzweckmäßigkeit von Dipyridamol + ASS erbringen kann. Der G-BA setzt sich mit der Auswahl einer unzweckmäßigen Vergleichstherapie in Widerspruch zu der von ihm selbst durch die Arzneimittelrichtlinie geschaffenen Rechtsordnung.

#### Bewertung:

Die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel steht den Schlussfolgerungen des G-BA zur Unzweckmäßigkeit des Kombinationspräparates aus Dipyridamol+ASS nicht entgegen.

Zunächst ist festzustellen, dass die Nutzenbewertung nach § 139b Abs. 1 SGB V nicht gegenüber einer Standardtherapie erfolgt, sondern gegenüber anderen für die Indikation zugelassenen Arzneimitteln, sie ist damit eine umfassende Bewertung. Für die Durchführung dieser Nutzenbewertung bleibt zunächst unbenommen, welche Regelungen in der AM-RL für die betreffenden Arzneimittel bereits bestehen. Insofern ist das IQWiG gemäß der Auftragskonkretisierung zum Beschluss des G-BA vom 16.07.2009 mit einer Nutzenbewertung, die mindestens im Vergleich zu einer Behandlung mit Clopidogrel und zu einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure erfolgen soll, beauftragt worden.

Wenn die Bewertung nach § 11, 4. Kap. VerfO ergibt, dass ein Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten therapierelevant unterlegen ist oder sein kann, ist zu prüfen, ob die Verordnung des Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 4. Halbsatz SGB V einzuschränken oder auszuschließen ist.

Nach § 12, 4. Kap. VerfO ist das zu bewertende Arzneimittel unzweckmäßig, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapierelevant höheren Nutzen haben und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind.

Hinsichtlich des Verordnungsausschlusses von Dipyridamol plus ASS aufgrund von Unzweckmäßigkeit ist die Monotherapie mit ASS die regelmäßig vorzuziehende Therapie. Dies gilt nicht für die Patienten, die unter die Ausnahmetatbestände des Verordnungsausschlusses von Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit fallen.

Die Bewertung erfolgte unter Zusammenfassung der Komparatoren ASS und Clopidogrel. Bei ASS und Clopidogrel handelt es sich um zwei Wirkstoffe aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer. Auf S. 109 ff. des Abschlussberichtes wird vom IQWiG begründet, aus welchen Erwägungen heraus es die Studien mit den aktiven Komparatoren ASS und Clopidogrel zusammengefasst hat. Das IQWiG führt aus, dass keine Hinweise dafür vorliegen, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheiden. Diese Einschätzung beruht auf den Ergebnissen der CAPRIE-Studie, in der Clopidogrel (75mg täglich) und ASS (325mg täglich) in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt oder Schlaganfall oder bei symptomatischer peripherer Verschlusskrankheit miteinander verglichen wurden und in der prädefinierten und stratifizierten Subgruppe der Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall kein Zusatznutzen für Clopidogrel gegenüber ASS im Sinne einer Reduktion vaskulärer Ereignisse belegt werden konnte und in der zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clopidogrel und ASS bei den Raten schwerer gastrointestinaler oder anderer Blutungskomplikationen zu finden waren. Das IQWiG wertet dies zunächst als medizinisch begründete Basishypothese. Das IQWiG hat 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.

Zusammenfassend stellt das IQWiG auf S.111 fest, dass die bei einigen Endpunkten auffällige Heterogenität der Ergebnisse nicht auf die Zusammenfassung von Studien mit Clopidogrel und ASS als Komparatoren zurückzuführen war.

Insgesamt wird das Vorgehen des IQWiG vom G-BA als nachvollziehbar und sachgerecht bewertet. Daraus folgend ergibt sich aufgrund der Belege für einen größeren Schaden durch eine höhere Rate schwerwiegender Blutungen, für die ein signifikantes Ergebnis bei Zusammenfassung der Komparatoren gezeigt wurde, sowie unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, die auch bei Betrachtung der Einzelstu-

dien gegenüber ASS signifikant waren, eine Unterlegenheit von Dipyridamol plus ASS gegenüber ASS und Clopidogrel.

Selbst wenn die Langzeitstudie mit dem Komparator Clopidogrel (PRoFESS) nicht in die Bewertung einbezogen würde, blieben die Belege für einen größeren Schaden aufgrund unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei nicht belegtem Zusatznutzen gegenüber einer ASS-Monotherapie bestehen.

Der G-BA ist bei seiner Beschlussfassung zur Verordnungseinschränkung von Clopidogrel in der Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Beschluss vom 21.02.2008) von einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen von ASS und Clopidogrel ausgegangen, hat aber ASS als Therapiestandard eingestuft, da der Nutzen von ASS mit einer höheren Verlässlichkeit belegt ist. Die Verordnungseinschränkung von Clopidogrel erfolgte primär aus Gründen der Wirtschaftlichkeit. Auch dieser Sachverhalt spricht – neben der Tatsache dass die Verordnungseinschränkung für Clopidogrel selbst Ausnahmen insbesondere bei ASS-Unverträglichkeit vorsieht – dafür, Dipyridamol plus ASS sowohl gegen ASS als auch gegen Clopidogrel zu bewerten.

Im Übrigen ist darauf hinzuweisen, dass die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a erfolgt, nicht jedoch bei Nutzenbewertungen nach § 139 b Abs. 1 SGB V.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 8. Einwand:

##### Fehlender Beweis der Unzweckmäßigkeit

Ein Verordnungsauusschluss wegen Unzweckmäßigkeit erfordert außerdem gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V – wie oben bereits erwähnt -, dass der G-BA nachweist, dass das jeweilige Präparat den nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse gebotenen Behandlungsstandard unterschreitet. Die Anforderungen, die an diesen Nachweis anzulegen sind, sind nach dem Willen des Gesetzgebers streng zu handhaben. Es muss mit hoher Sicherheit feststehen, dass das jeweilige Arzneimittel unzweckmäßig ist. Diesen Beweis kann der G-BA jedoch nicht erbringen, wenn er sich das Gutachten des IQWiG zu Eigen macht.

Das IQWiG stellt in seinem Abschlussbericht fest, dass sich hinsichtlich des Endpunktes nicht-tödliche Schlaganfälle anhand der Studienlage ein heterogenes und eher widersprüchliches Datenbild ergebe. Zu den Einzelheiten verweisen wir auf die Beschreibung der heterogenen Datenlage oben. Wenn der G-BA seine Entscheidung insoweit auf das Gutachten des IQWiG stützt, bleibt er den vom Gesetzgeber geforderten Beweis der Unzweckmäßigkeit schuldig.

#### Bewertung:

Siehe auch Bewertung zu Einwand 1.

Die Bewertung des IQWiG im Abschlussbericht A09-01 ergab für Dipyridamol plus ASS keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol plus ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dem fehlenden Zusatznutzen steht 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.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) als therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig einzustufen ist.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 9. Einwand:

##### Neutralität der Gutachter

Der vom G-BA beschlossene Verordnungsauusschluss ist schließlich rechtswidrig, wenn er dem Gebot eines unparteiischen, objektiven und rechtsstaatlichen Verfahrens widerspricht. Dies ist insbesondere der Fall, wenn bei der Nutzenbewertung des IQWiG externe Sachverständige mitgewirkt haben, bei denen Besorgnis zur Befangenheit besteht. Erforderlich ist hierzu nicht, dass die jeweilige Person tatsächlich befangen ist oder war; es reicht vielmehr, wenn Umstände vorliegen, die geeignet sind, das Vertrauen in die Neutralität und Unparteilichkeit der Person zu erschüttern.

Dies ist vorliegend der Fall, da erhebliche Zweifel daran bestehen, dass der bei Erstellung der Nutzenbewertung eingesetzte externe Sachverständige Dr. Wille mit der gebotenen Distanz, Unbefangenheit und Objektivität seine Sachverständigentätigkeit ausgeübt hat. Der Sachverständige Dr. Wille hat sich bereits im Jahre 2008 in einer im Bremer Ärztejournal veröffentlichten Publikation speziell mit der der IQWiG-Nutzenbewertung zugrunde liegenden Fragestellung des Nutzens der Wirkstoffkombination Dipyridamol und ASS beschäftigt<sup>11</sup>. Er hat sich auf Grundlage der gleichen Studien- und Datenlage diesbezüglich eindeutig festgelegt, einen solchen Nutzen dabei ausdrücklich verneint und dies nicht in der sachlich gebotenen objektiven-neutralen Distanz zum Untersuchungsgegenstand getan, sondern eine auffällig negativ-kritische Haltung eingenommen. Dies begründet die Besorgnis der Befangenheit. Frau Dr. Lelgemann ist zum 28.02.2010 als Sachverständige aus dem IQWiG-Assessment ausgeschieden. Diese Sachverständige wurde nicht ersetzt, so dass die externe Beratung des IQWiG nur von einem externen Gutachter, Herrn Dr. Wille durchgeführt wurde. Ein weiterer Gutachter (Herr Prof. Berlitz) wurde vermutlich lediglich in den Review des Vorberichts involviert.

#### Bewertung:

---

<sup>11</sup> Wille H. Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall: ASS/Dipyridamol und Telmisartan ohne Vorteil und Nutzen. Bremer Ärztejournal, 61./62. Jahrgang, Dez. 2008/Jan. 2009, Seite 11

Im Nutzenbewertungsverfahren des IQWiG müssen potenzielle Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und Reviewer offengelegt werden. Im Anhang H des Abschlussberichtes ist das entsprechende ausgefüllte Formblatt beigefügt.

Im Übrigen ist der Einwand nicht ausreichend substantiiert.

**Beschluss:**

Keine Änderung

Die Firma Boehringer Ingelheim hat im Nachgang zur mündlichen Anhörung weitere Unterlagen eingereicht. Die in diesen Unterlagen vorgebrachten Argumente wurden bei der Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sowie der mündlichen Anhörung bereits berücksichtigt.

### 3.2 Stellungnahme des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)

#### 10. Einwand:

„Der Verordnungsausschluss ist aus Sicht des vfa unverhältnismäßig.

#### Bindungswirkung der Zulassung

Mit Erteilung bzw. Verlängerung der Zulassung hat die Zulassungsbehörde die therapeutische Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit dieses Kombinationsarzneimittels festgestellt und eine positive Nutzen-Risiko-Relation bestätigt. Diese Entscheidung hat auch für den G-BA Bindungswirkung. Denn die Feststellungen der Zulassungsbehörde, die der Zulassung zugrunde liegen, binden zugleich grundsätzlich alle anderen Behörden und öffentlichen Institutionen. Nach einhelliger Rechtsprechung dürfen ihre Entscheidungen nicht der Zulassungsentscheidung und ihren Feststellungen widersprechen (s. auch Rechtsgutachten der Kanzlei Clifford Chance vom 30.08.2010<sup>12</sup>).

Vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar, dass ein Verordnungsausschluss für Dipyridamol plus ASS mit Verweis auf den *„Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung“* erfolgen soll. Dies widerspricht der Entscheidung im Zulassungsverfahren und ist aus Sicht des vfa inakzeptabel.“

#### Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1 und 5.

#### Beschluss:

Keine Änderung

---

<sup>12</sup> Clifford Chance (Reese U, Stallberg C): Gutachterliche Stellungnahme zur Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassungsentscheidung auf die sozialrechtliche Nutzenbewertung; 30.08.2010

### 3.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

(im Namen der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH), des Berufsverbands Deutscher Neurologen (BDN), des Berufsverbands Deutscher Nervenärzte (BVDN), der Deutsche Stiftung Neurologie (DSN))

#### 11. Einwand:

Ein ischämischer Schlaganfall ist ein unvorhersehbares, schwerwiegendes Krankheitsereignis, was in vielen Fällen zu langanhaltender Hilfs- und Pflegebedürftigkeit führt oder tödlich endet. Das Risiko steigt mit dem Alter an, so dass bei der epidemiologischen Entwicklung in Deutschland auch mit steigenden Ereigniszahlen zu rechnen ist. [...]

Wegen der häufigen, schweren und oft lebenslangen Ereignisfolgen sind auch kleine Therapiefortschritte von großer gesundheitsökonomischer Bedeutung, da ein Schlaganfall in Deutschland zu hohen Folgekosten führt.

#### Bewertung:

Die Schwere des Krankheitsereignisses wird mit der vorliegenden Nutzenbewertung nicht infrage gestellt. Jedoch ergab die Nutzenbewertung keine Belege für einen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung von Dipyridamol plus ASS gegenüber der Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel). Zusätzlich steht dem fehlenden Zusatznutzen ein Beleg für einen größeren Schaden der Kombinationsbehandlung gegenüber, so dass die Nutzen-Schaden-Bilanz vom G-BA insgesamt als negativ bewertet wurden und das Arzneimittel daher als unzweckmäßig einzustufen ist.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 12. Einwand:

Deutsche Neurologen sind international führend auf dem Gebiet der Schlaganfalldiagnostik und

-therapie. In Deutschland gibt es weltweit die höchste Dichte an Stroke Units, die höchste Lyserate und hervorragende Rehabilitationseinrichtungen. Die Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie der DGN/DSG nennt für die medikamentöse Sekundärprävention von nicht-kardial bedingten fokalen Ischämien nur Thrombozytenfunktionshemmer.

Hierbei handelt es sich um fünf verschiedene Optionen:

Niedrig dosiertes ASS (50-150 mg),

Clopidogrel (75 mg),

Kombination von ASS und Clopidogrel,

Kombination von ASS und Dipyridamol (Aggrenox),

GP IIb/IIIa-Antagonisten.

#### Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 2.

Zudem ist anzumerken, dass der G-BA die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche

Versorgung der Versicherten zu beschließen hat. Auf die Versorgung mit einem konkreten Arzneimittel besteht daher ebenso wenig ein Anspruch, wie auf eine maximale Arzneimittelauswahl. Die Sicherstellung lautet daher auf die Verordnungsfähigkeit eines therapiegerechten Arzneimittels, während auf eine weitergehende Arzneimittelauswahl, wie sie etwa Eingang in Leitlinien findet, solange kein Anspruch besteht, wie ein Arzneimittel nicht aufgrund seines höheren Nutzens regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsgebiete anderen Arzneimitteln vorzuziehen ist.

Die Möglichkeit einer begründeten Verordnung im Einzelfall nach § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V bleibt hiervon unberührt.

Aus dem vorgebrachten Argument ergeben sich keine Änderungen.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 13. Einwand:

„Die Kombination von ASS und Clopidogrel und GP IIb/IIIa-Antagonisten werden derzeit nicht empfohlen, weil sie keine Vorteile gegenüber ASS-Monotherapie zeigen konnten. Den Neurologen verbleiben damit nur noch drei Therapieansätze, um das Risiko für erneute Schlaganfälle zu vermindern:

Im Regelfall 100 mg ASS (höchste Empfehlungsstärke A), bei ASS-Unverträglichkeit/Kontraindikationen Clopidogrel (Empfehlungsstärke A), und bei erhöhtem Rezidivrisiko Aggrenox® (Empfehlungsstärke A).

Der IQWiG-Bericht stützt sich auf Metaanalysen. Metaanalysen sind immer nur die zweitbeste Form wissenschaftlicher Evidenz und sind dann maßgeblich, wenn es keine hinreichenden Informationen aus ausreichend großen randomisierten Placebo-kontrollierten oder Vergleichsstudien gibt. Zu Aggrenox® gibt es zwei prospektive randomisierte Studien, die ESPS-2 Studie und die ESPRIT Studie. Die aus diesen beiden Studien gewonnene wissenschaftliche Evidenz der Überlegenheit von Aspirin plus Dipyridamol gegenüber einer ASS-Monotherapie ist ausreichend [In ESPRIT wurden überwiegend freie Kombinationen von ASS und Dipyridamol eingesetzt. Nur in 8% der Fälle wurde Aggrenox, allerdings in 83% der Fälle retardiertes Dipyridamol wie in Aggrenox eingesetzt].

Es widerspricht der evidenzbasierten Entscheidungsfindung in der Medizin, wenn Metaanalysen dazu benutzt werden, signifikante Ergebnisse von prospektiven, ausreichend gepowerten, randomisierten Studien in Frage zu stellen.“

#### Bewertung:

Das IQWiG stellt in seinen Abschlussberichten auch die Ergebnisse von Einzelstudien gegenüber. Meta-Analysen werden vom IQWiG durchgeführt, um die Ergebnisse von Studien quantitativ zusammenzufassen unter der Voraussetzung, dass die Einzelstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind. Dieses Vorgehen ist methodisch sachgerecht.

Dem Argument, dass Meta-Analysen nur dann maßgeblich sind, wenn keine hinreichenden Informationen aus ausreichend großen randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen, kann nicht gefolgt werden. Meta-Analysen dienen der zusammenfassenden statistischen Bewertung mehrerer Einzelstudien.

Zum Ausschluss der ESPRIT-Studie siehe Bewertung zu Einwand 4.

Bezüglich des letzten Argumentes ist festzustellen, dass nicht die Durchführung von Meta-Analysen die Ergebnisse der Einzelstudien infrage stellt, sondern dass das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung mehr Studien als die ESPS-2-Studie bewertet hat und die ESPRIT-Studie nachvollziehbar begründet ausgeschlossen hat. In der Zusammenschau von insgesamt sechs Studien, wovon eine placebokontrolliert war, ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen, dagegen jedoch ein Beleg für einen größeren Schaden (häufig auftretende schwerwiegende Blutungen).

Gesamtschätzer wurden in den Meta-Analysen nur berechnet, wenn keine heterogene Datenlage festgestellt wurde. So wurde z.B. für den Endpunkt „nicht tödliche Schlaganfälle“ kein Gesamtschätzer berechnet, sondern die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 14. Einwand:

Es ist nicht nachzuvollziehen, dass eine der beiden randomisierten Studien (ESPRIT), in der die Überlegenheit der Kombination von ASS und Dipyridamol über eine vergleichbare ASS-Monotherapie bestätigt wurde, nicht berücksichtigt wurde. Die ESPRIT-Studie hat den großen Vorteil, dass sie unabhängig von der Industrie durchgeführt wurde.

Aus diesem Grund wurde die ESPRIT-Studie auch in den Schlaganfall-Leitlinien der DGN/DSG besonders hervorgehoben und führte in 2007 zu einer Aufwertung der Empfehlung von Aggrenox<sup>®</sup> (Stufe A statt B).

#### Bewertung:

Zum Ausschluss der ESPRIT-Studie siehe Bewertung zu Einwand 4.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 15. Einwand:

„In der Publikation zum IQWiG-Abschlussbericht findet sich eine Stellungnahme des renommierten, ausländischen Schlaganfallexperten A. Agra (Utrecht, Niederlande), der ebenfalls die Berücksichtigung der ESPRIT-Studie fordert.

Wir haben weitere Stellungnahmen von ausländischen Schlaganfallexperten eingeholt (P. Gorelick, D. Lees, K. Leys, N. Wahlgren). Sie wurden gebeten, den IQWiG-Abschlussbericht zu beurteilen. Ihre Gutachten sind als Anlage 1 beigefügt.

N. Wahlgren, Dep. Neurology, Karolinska Univ.-Hospital Stockholm fordert ebenfalls, dass die ESPRIT-Studie zur Erkenntnisbildung über Aggrenox<sup>®</sup> berücksichtigt wird (siehe insbesondere Abschnitt 3: „*There is nothing in the scientific literature of sufficient weight that can question these results*“).

P. Gorelik, Dep. Of Neurology and Rehabilitation“, University of Illinois College of Medicine at Chicago, kommt zu dem Schluss, dass die IQWiG-Analyse weder konsistent zu den einzelnen Studien noch Metaanalysen mit Aggrenox<sup>®</sup> ist, die Metaanalysen deshalb verzerrt und daher als klinisch nicht relevant einzustufen sind „*The findings presented in the document analysis are neither consistent with prior individuals trial data nor meta-analysis of D+ASA compared to ASA alone, and thus are likely to be flawed and not clinically relevant.*““

#### Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 4.

Der Ausschluss dieser Studie liegt darin begründet, dass mit der vorliegenden Nutzenbewertung die in Deutschland zugelassene Kombination aus Dipyridamol und ASS bewertet werden sollte. Mit dem Konzept der ESPRIT-Studie ist (auch wenn es sich um ein RCT handelt) nicht hinreichend gesichert, dass die Studienergebnisse auf die Anwendung des zugelassenen Präparates übertragbar sind, da nur ca. 8% der Patienten ASS in der als Fixkombination mit Dipyridamol zugelassenen Dosierung von 50 mg erhielten.

Der genannte Einwand des Experten P. Gorelick bezieht sich zum einen auf den Ausschluss der ESPRIT-Studie, zum anderen auf die Zusammenfassung der Komparatoren ASS und Clopidogrel. Diesbezüglich wird auf die Bewertung zu Einwand 16 verwiesen. Die Meta-Analyse, auf die der Experte sich bezieht, wurde nicht als Volltext beigefügt und kann daher nicht näher bewertet werden. Sie ist im IQWiG-Abschlussbericht in der Liste der gesichteten Sekundärpublikationen aufgeführt.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 16. Einwand:

Die Schlussfolgerungen des IQWiG-Berichts beruhen darauf, dass ASS und Clopidogrel in einer Vergleichstherapie zusammengefasst werden können. Da der metaanalytische Vergleich mit Aggrenox<sup>®</sup> zu ca. 90 % auf den Vergleich mit Clopidogrel zurückzuführen ist, kommt auch ein identisches Ergebnis heraus, wie bei einem Vergleich mit Clopidogrel allein, d.h. wie in PRoFESS.

Alle Metaanalysen, die vor der PRoFESS-Studie durchgeführt wurden, kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombination von ASS und Dipyridamol Clopidogrel überlegen sein müsste<sup>13</sup>. Der tatsächliche direkte Vergleich zeigte dann, dass diese Annahme falsch war.

Weiterhin zeigt ein Blick in die Fachinformationen von ASS und Clopidogrel, dass die Wirkstoffe sehr verschiedene pharmakologische Wirkungen haben und deshalb auch in unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen sind. Sie werden im IQWiG-Bericht unberechtigter- und unnötigerweise gleichgesetzt und in einer Vergleichstherapie zusammengefasst.

---

<sup>13</sup> Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. Eur Heart J. 2008 May;29(9):1086-92

#### Bewertung:

Der Stellungnehmer stellt selbst klar, dass die Annahme der Überlegenheit der Kombination aus Dipyridamol und ASS gegenüber Clopidogrel falsch war, insofern ergibt sich keine Änderung.

Bei ASS und Clopidogrel handelt es sich um zwei Wirkstoffe aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer.

Auf S. 109 ff. des Abschlussberichtes wird vom IQWiG begründet, aus welchen Erwägungen heraus es die Studien mit den aktiven Komparatoren ASS und Clopidogrel zusammengefasst hat. Das IQWiG führt aus, dass keine Hinweise dafür vorliegen, dass sich Nutzen und Schaden von ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen voneinander unterscheiden. Diese Einschätzung beruht auf den Ergebnissen der CAPRIE-Studie, in der Clopidogrel (75mg täglich) und ASS (325mg täglich) in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt oder Schlaganfall oder bei symptomatischer peripherer Verschlusskrankheit miteinander verglichen wurden und in der prädefinierten und stratifizierten Subgruppe der Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall kein Zusatznutzen für Clopidogrel gegenüber ASS im Sinne einer Reduktion vaskulärer Ereignisse belegt werden konnte und in der zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clopidogrel und ASS bei den Raten schwerer gastrointestinaler oder anderer Blutungskomplikationen zu finden waren. Das IQWiG wertet dies zunächst als medizinisch begründete Basishypothese.

Das IQWiG hat 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.

Zusammenfassend stellt das IQWiG auf S.111 fest, dass die bei einigen Endpunkten auffällige Heterogenität der Ergebnisse nicht auf die Zusammenfassung von Studien mit Clopidogrel und ASS als Komparatoren zurückzuführen war.

Insgesamt wird das Vorgehen des IQWiG vom G-BA als nachvollziehbar und sachgerecht bewertet.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 17. Einwand:

Ein Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Aggrenox würde den Verlust einer hoch wirksamen und differenzierten Therapiemöglichkeit nach einem Schlaganfall zur Folge haben. Insbesondere Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko, wie in den Leitlinien der DGN/DSG gefordert, würde eine wichtige Therapieoption vorenthalten werden. Aus Sicht der DGN ist Aggrenox<sup>®</sup> als Therapieoption unverzichtbar. Der Ausschluss der Verordnungsfähigkeit würde auch die Zulassungsverfahren in allen europäischen Ländern ad absurdum führen.

#### Bewertung:

Es wurde kein Beleg für einen Zusatznutzen festgestellt, dagegen ist ein Beleg für einen größeren Schaden vorhanden. Dies gilt unabhängig vom Rezidivrisiko. Siehe auch Bewertung zu Einwand 12.

Bezüglich der Abgrenzung zur Zulassung siehe Bewertung zu Einwand 6.

**Beschluss:**

Keine Änderung

#### 4. Protokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß § 91 Abs. 9 S.1 SGB V zur Änderung der Anlage III  
**der Arzneimittel-Richtlinie**

**hier: Anlage III – Ergänzung um Nummer 53 Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Februar 2013  
von 13.52 Uhr bis 14.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Geier

Herr Dr. Roth

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Weigel

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):**

Herr Prof. Dr. Grond

Beginn der Anhörung: 13.52 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen zu einer mündlichen Anhörung, die eine Verordnungseinschränkung bzw. einen Verordnungsausschluss betrifft! Es geht um den Wirkstoff Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA. Im Stellungnahmeverfahren sind drei Stellungnahmen eingegangen. Sie kamen von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Ich begrüße heute hier bei uns zur mündlichen Anhörung Frau Weigel für den vfa, Herrn Professor Grond für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Frau Geier und Herrn Dr. Roth von der Firma Boehringer. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Einige kurze Anmerkungen, bevor ich Ihnen das Wort übergebe. Sie haben in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren sehr umfänglich, sehr dezidiert Stellung genommen, in dem es im Kern zunächst einmal um den Umfang des Bewertungsrahmens nach § 92 Abs. 1 Nr. 6 i. V. m. Satz 1 SGB V geht. Daneben sind noch eine ganze Reihe von Einwendungen – genauer gesagt: 15 – fachtechnischer, pharmakologischer und medizinischer Art vorgetragen worden. Die Stellungnahmen, die Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren abgegeben haben, sind den Teilnehmern an der heutigen Anhörung bekannt. Sie sollten sie hier also nicht vorlesen. Das wäre sicherlich sehr spannend, würde jedoch die Nerven der Anwesenden über Gebühr strapazieren. Wir sollten die Zeit heute nutzen, um über die Kernpunkte, die Knackpunkte der Stellungnahmen zu diskutieren und um möglicherweise Fragestellungen und Dinge zu erörtern, die sich nach Abgabe der schriftlichen Stellungnahmen ergeben haben. Heute Morgen hatten wir zum Beispiel eine Anhörung zu einem Thema, bei dem nach Beendigung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens neue Studien auf den Markt gekommen waren, über die hier noch trefflich diskutiert und gestritten werden konnte. Wir sollten uns heute darauf konzentrieren, Fragen seitens der Bänke an Sie zu stellen, um bestimmte Dinge ein Stück weit deutlicher zu machen, oder Ihnen die Möglichkeit geben, Fragen an einzelne Beteiligte zu stellen, mit Blick darauf, wie und in welchem Umfang möglicherweise Ihre Argumentation kongruent oder nicht mit dem ist, was von den Bänken, von den Beteiligten vorgetragen wird.

Ich schlage vor, dass Sie zunächst die Möglichkeit zu einem kurzen einleitenden Statement haben, in dem die wesentlichen Punkte noch einmal dargestellt werden. Es wird hier ein Wortprotokoll gefertigt. Ich bitte Sie, Ihren Namen zu nennen und das Unternehmen oder die Institution, die Sie vertreten. Dann können wir in einen strukturierten Dialog eintreten, der aus meiner Sicht etwa eine Stunde dauern sollte. Ich will allerdings keine Deadline setzen. Wenn sich dann eine spannende Diskussion ergibt, kann es auch länger dauern. Aber eigentlich müssten die Dinge, über die wir heute vielleicht noch streitig diskutieren können, in etwa einer Stunde abgearbeitet sein.

Ich frage jetzt in Richtung des pharmazeutischen Unternehmens, in Richtung des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller und in Richtung der Fachgesellschaft: Wer möchte beginnen? – Frau Geier, bitte.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Herzlichen Dank, Herr Hecken, für die freundliche Einladung und die einführenden Worte. Sie haben die Teilnehmer schon beschrieben. Herr Roth

ist Justiziar im Hause Boehringer Ingelheim. Unser Anliegen ist heute nicht, unsere Stellungnahme zu replizieren. Ich möchte ein paar Hintergrundinformationen zu Aggrenox geben. Neu ist: Seit Dezember 2012 sind Aggrenox-Generika in den Markt getreten, festzumachen an den Namen betapharm und Hexal. Darüber hinaus liegen mehrere Rabattverträge mit Krankenkassen vor. Es ist damit zu rechnen, dass es nach Beendigung der Portfolioverträge zum 1. April entsprechende Ausschreibungen geben wird. Aus unserer Sicht würde der Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Aggrenox den Verlust einer hochwirksamen und differenzierten Therapiemöglichkeit nach einem Schlaganfall zur Folge haben. Es könnten dann lediglich noch ASS und bei pAVK oder ASS-Unverträglichkeit Clopidogrel gegeben werden.

Aggrenox wurde 2001 auf der Grundlage der ESPS-2-Studie zugelassen. Dabei ergab sich eine relative Risikoreduktion von Schlaganfällen im Vergleich zu ASS um 23,1 Prozent. Demgegenüber steht die JASAP-Studie, die ausschließlich an einem japanischen Patientenkollektiv durchgeführt wurde, die die Nicht-Unterlegenheit von Aggrenox nicht zeigen konnte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Abschlussbericht die heterogene Studienlage an. An dieser Stelle – sehen Sie es mir bitte nach – würde ich gerne wortwörtlich zitieren. Das ist auf der Seite 121 des IQWiG-Abschlussberichtes zu finden:

Schwieriger interpretierbar bleiben die Ergebnisse hinsichtlich eines möglichen Effektes auf nicht-tödliche Schlaganfälle, da sie beim Vergleich mit allen aktiven Komparatoren eine hohe Heterogenität aufweisen. Bei der Betrachtung der einzelnen Studienergebnisse zeigten sich gegenläufige Resultate der beiden ASS-kontrollierten Studien, während PROFESS mit dem Komparator Clopidogrel keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte.

Diese Datenlage führe insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass weder beim Vergleich mit den aktiven Komparatoren insgesamt noch separat mit den einzelnen Substanzen die Grundlage für einen statistisch signifikanten Unterschied gegeben ist. Die Gründe für die Heterogenität bleiben auch nach Betrachtung aller verfügbaren Zusatzinformationen unklar.

Es liegen vor allem auch keine Gründe dafür vor, die eine oder die andere der beiden Studien für die deutsche Situation und die Zulassungsbedingungen als aussagekräftig zu bewerten.

Aufgrund der auch vom IQWiG festgestellten heterogenen Studienlage sind aus unserer Sicht die Voraussetzungen für einen Verordnungs Ausschluss nicht erfüllt.

Des Weiteren möchte ich gerne noch erwähnen, dass die Zulassungsbehörden nach der Zulassungsstudie fortlaufend auch über die weiterführenden Studien informiert wurden. Das BfArM hat darüber hinaus im Dezember 2011 um eine Stellungnahme gebeten. Es ging um den IQWiG-Abschlussbericht. Wir sollten dezidiert zum Blutungsrisiko Stellung nehmen. Das BfArM hat keinerlei Anlass gesehen, zum Beispiel ein Stufenplanverfahren einzuleiten, was aus unserer Sicht ein weiterer Indikator für das Sicherheitsprofil von Aggrenox ist. In diesem Zusammenhang möchte ich gerne noch erwähnen, dass auch die EMA die PSU-Intervalle verlängert hat; das sind die Periodic Safety Updates Reports. Demnach ist der nächste PSU-Report erst im Jahre 2025 einzureichen.

An dieser Stelle würde ich gerne zu Thomas Roth überleiten, der etwas zum Thema Bindungswirkung der Zulassung sagen möchte. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Roth.

**Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):** Danke schön. – Ich bin Jurist. Der Tatsache, dass das Unternehmen mich gebeten hat, hierherzukommen und die Interessen des Unternehmens zu vertreten, können Sie entnehmen, dass es uns heute im Schwerpunkt um rechtliche Themen geht. Für mich ist die Entscheidung, die hier zu treffen ist, ganz einfach. Die Voraussetzungen für einen Verordnungsaußchluss wegen Unzweckmäßigkeit sind nicht gegeben. Diese Entscheidung ist rechtlich nicht möglich. Wir haben das schriftlich schon vorge-tragen.

Mündlich ganz kurz: Zum einen – das wurde schon mehrfach angedeutet – hat das BfArM über die Zulassung des Arzneimittels entschieden. Es hat entschieden, dass Aggrenox gegenüber ASS überlegen ist, und hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt. Diese Entscheidung ist juristisch, wie wir wissen, seit der Gesetzgeber es auch im SGB V klargestellt hat, eine Entscheidung, an die jede andere staatliche Institution gebunden ist. Soweit Sie als Gemeinsamer Bundesausschuss den Verordnungsaußchluss auf genau diese Feststellungen stützen wollen – das ist das, was uns im Moment vorliegt –, sind Sie durch die Bindungswirkung der Zulassung hieran gehindert. Dieser Grund allein genügt unseres Erachtens schon, um die Entscheidung zu verhindern.

Daneben ist eine weitere Änderung in das Gesetz aufgenommen worden, die gewissermaßen juristisch-technisch betrachtet die Beweislast umgekehrt hat. Der Gemeinsame Bundesausschuss muss nachweisen, dass das Arzneimittel, um das es geht, im Vergleich zu anderen Therapien unzweckmäßig ist. Nur der Nachweis ermöglicht den Verordnungsaußchluss. Nicht umgekehrt muss der Unternehmer sozusagen den Beweis erbringen, dass sein Arzneimittel verordnungsfähig bleiben darf.

An dieser Stelle – meine Kollegin Silke Geier hat schon darauf hingewiesen – kommt die Aussage des IQWiG in seinem Gutachten wiederum zum Tragen, wo an verschiedenen Stellen von einer heterogenen, eher widersprüchlichen Datenlage die Rede ist. Das ist gewissermaßen der klassische Fall – man könnte fast sagen: der Lehrbuchfall – dafür, dass die Datenlage ungewiss ist und einen Verordnungsaußchluss rechtlich nicht ermöglicht.

Wir glauben, dass diese Rechtslage, insbesondere was die Bindungswirkung angeht, eindeutig ist, und möchten Sie deshalb bitten, unsere Argumente im Rahmen Ihrer Entscheidung noch einmal zu gewichten. Wenn es, wie beschrieben, eine unklare Datenlage gibt, hat der Gesetzgeber vor einiger Zeit einen möglichen Weg gewiesen, wie diese Unklarheit beseitigt werden kann oder jedenfalls der Versuch unternommen werden kann, diese Unklarheit zu beseitigen. Ich schneide hier das Thema der ergänzenden versorgungsrelevanten Studien an, die wir seit der Glinide-Entscheidung im letzten Jahr kennen. – Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich habe es bereits in meiner Einleitung gesagt: Der entscheidende Punkt, dem Sie in Ihrer Stellungnahme sehr viel Platz beigemessen haben, ist die Fragestellung: Was ist der Bewertungsrahmen, den der § 92 SGB V im Zusammenhang mit anderen Dingen vorgibt? Vor diesem Hintergrund wird diese Rechtsfrage natürlich sehr intensiv zu diskutieren sein. Sie wird in den Erörterungen breiten Raum einnehmen, die wir im Unterausschuss noch weiter zu führen haben.

Ich frage jetzt die Bänke: Gibt es zu dieser Einschätzung aus rechtlicher Sicht oder zu dem, was aus fachlicher Sicht vorgetragen ist, erste Fragen? – Herr Dr. Vöcking, bitte.

**Herr Dr. Vöcking:** Herr Roth, Sie haben erwähnt, dass Sie Jurist sind. Mich würde interessieren, ob Sie sich mit einer BSG-Entscheidung auseinandergesetzt haben, die diese The-

matik schon aufgegriffen hat, und zwar mit dem Urteil vom 14. Dezember 2011, Aktenzeichen B 6 KA 29/10. Da hat sich das BSG mit der Frage beschäftigt, wie die Bindungswirkung ist, auch zu zentralen Intentionen des SGB. Wie ist dazu Ihre Positionierung?

**Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):** Ich kann Ihnen die Inhalte dieser Entscheidung jetzt nicht wiedergeben. Das möchte ich auch nicht tun. Ich kann gerne noch einmal meine Argumente vorbringen. Unabhängig von dieser Entscheidung ist nach dem Willen des Gesetzgebers eines klar: Wenn bei der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses betreffs Verordnungsausschluss die Gründe, die angeführt werden, deckungsgleich mit den Gründen sind, die die Zulassungsbehörde bei der Entscheidung über die Zulassung, über die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit angeführt hat, dann ist das mit Sicherheit und ganz klar der Rahmen, der für Sie für die Entscheidung ausgeschlossen ist. Das haben wir hier; ich will es noch einmal sagen. Aggrenox ist überlegen – es wurde ein Zusatznutzen gegenüber ASS festgestellt –, und es wurde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis attestiert. Wäre das nicht der Fall, wäre die Zulassung nicht erteilt worden. Die Grundlage der Entscheidung jetzt hier ist nach dem Gutachten des IQWiG, dass eine Unterlegenheit von Aggrenox gegenüber ASS gegeben sein soll. Dies wird damit begründet, dass kein Zusatznutzen und ein größerer Schaden gegeben sein sollen. Ich brauche nicht weiter zu begründen, dass das deckungsgleich ist mit der Entscheidung der Zulassungsbehörde. Es ist ein rechtsstaatliches Grundprinzip, dass der Verwaltungsakt – ich bitte um Nachsicht, wenn ich etwas juristisch werden muss – der Zulassungsbehörde rechtsstaatlich betrachtet jedes andere staatliche Organ bindet. Hier hat der Gesetzgeber klar zum Wohle der Rechtssicherheit und der Verlässlichkeit und sogar zulasten einer möglichen Unrichtigkeit der Entscheidung – die ich hier nicht annehme; ich sage es nur abstrakt – entschieden. Das ist gelebter Rechtsstaat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frage? – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe keine juristische Frage, sondern eine medizinische. Wenn ich richtig informiert bin, ist in der ESPS-2-Studie ASS mit 50 mg dosiert worden. Können Sie etwas dazu sagen? Denn 50 mg entsprechen nicht der Empfehlung, wenn man an dieser Stelle ASS dosiert.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Wir haben einen Vertreter der Fachgesellschaft dabei. Vielleicht kann der etwas zur Dosierung von ASS sagen. Denn es gibt ASS-Dosierungen von 30 mg bis 300 mg oder von 50 mg bis 325 mg, die immer wieder diskutiert werden. Hier ist die Sachlage auch nicht ganz eindeutig. Aber ich würde gerne auf den medizinischen Experten verweisen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Grond, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Die ESPS-2-Studie wurde gegen Placebo getestet. In der ESPS-2-Studie wurde gezeigt, dass 50 mg ASS signifikant besser ist als Placebo, und in einer Größenordnung, wie man es auch bei anderen Dosierungen in den Metaanalysen kennt. Gerade ESPS-2 hat, was die Aspirin-Wirksamkeit angeht, den Beweis für 50 mg angetreten.

**Frau Bickel:** Das war nicht meine Frage. Meine Frage bezog sich darauf: Die Empfehlungen in den Leitlinien sehen nicht 50 mg vor, sondern eine höhere Dosierung.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** In den Leitlinien ist ein Spektrum vorgesehen. In denen spielen die 50 mg aufgrund der Studienlage durchaus eine Rolle. Man hat sich in Deutschland auf

100 mg geeignet. Aber das ist eine Good-clinical-practice-Empfehlung. Das ist aber nicht die aufgrund der Studienlage einzig mögliche Dosis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr LangHeinrich.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Ich habe eine Nachfrage dazu. In unseren Unterlagen steht, dass bei 46 Prozent der Patienten die Kontrollgruppe ASS unter 50 mg erhalten hat. Hat die Kontrollgruppe jetzt 50 mg oder unter 50 mg bekommen?

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Es war eine vierarmige Studie. Es wurde einmal gegenüber ASS getestet, einmal Dipyridamol alleine und darüber hinaus, ob ein additiver Effekt von Aggrenox und ASS vorliegt.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Das heißt im Klartext: unter 50 mg?

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Ich bin kein Methodiker, sondern wirklich nur Kliniker. Nach meiner Erinnerung waren es in der ESPS-2-Studie 50 mg, nämlich zweimal 25 mg und nicht unter oder über, sondern das war die Dosis. Das müsste man aber nochmals nachsehen. Aber genau so war es nach meiner Erinnerung. In der ESPRIT-Studie waren es unterschiedliche Dosen.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** In der ESPS-2-Studie konnte die ASS-Dosierung nach dem Schweregrad der Patienten entsprechend adaptiert werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen das, Herr LangHeinrich? – Weitere Fragen, bitte. – Herr Schaaber, bitte.

**Herr Schaaber:** Es scheint mir nicht klar genug. Ich möchte bei dieser einen Frage nachhaken. Wollen Sie damit sagen, dass das, was das IQWiG in seiner Bewertung schreibt, nicht stimmt? Da steht – ich lese es vor; es ist ganz kurz –:

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

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** In welcher Studie?

**Herr Schaaber:** ESPRIT-Studie.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Es war wohl ein Missverständnis. Sie hatten die ESPRIT-Studie angeführt. Wir sprachen von der ESPS-2-Studie. Das sind zwei völlig unterschiedliche Dinge.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Die ESPRIT-Studie war eine unabhängige Studie, die in den Niederlanden durchgeführt wurde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Sonst rufe ich die einzelnen anderen Einwender auf, um Sie zu zwingen, hier Fragen zu stellen. – Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Sie sprachen von BfArM und EMA und den dort eingereichten Unterlagen. Ist die Stellungnahme des BfArM öffentlich?

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Die Stellungnahme ist nicht öffentlich.

**Frau Dr. Nahnauer:** Die der EMA?

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Das BfArM hat uns am 24. November um eine Stellungnahme gebeten. Wir haben am 22. Dezember 2012 eine entsprechende Stellungnahme eingereicht, die ich Ihnen bei Bedarf gerne zur Verfügung stellen kann. Sie ist nicht öffentlich.

**Frau Dr. Nahnauer:** Da liegt ein Missverständnis vor.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Der Passus zu den Periodic Safety Updates Reports ist öffentlich zugänglich. Den kann ich Ihnen auch zukommen lassen.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich glaube, das ist jetzt ein Missverständnis. Ich wollte nicht Ihre Stellungnahme, sondern die Antwort des BfArM.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Das BfArM hat uns bislang keine Antwort zukommen lassen. Man muss dazusagen: Auch wenn wir einen Periodic Safety Updates Report machen, bekommen wir keine Rückmeldung, es sei denn, es ist eine Frage offen. Aber es gibt keinen Bescheid dahin gehend, dass das BfArM attestiert, dass sich an dem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis nichts geändert hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Nahnauer?

**Frau Dr. Nahnauer:** Danke, ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Wenn ich das richtig in Erinnerung habe, hat die EMA als europäische Zulassungsbehörde die JASAP-Studie in ihre Betrachtung nicht eingeschlossen, während wir den Einschluss der JASAP-Studie unter den Kriterien, die hier für die Nutzenbewertung gelten, für berechtigt halten. Somit haben wir für die Zulassung und die Entscheidung hier im Ausschuss eine unterschiedliche Datenlage. Vielleicht können Sie das in Bezug auf Ihr Argument der Vergleichbarkeit der Entscheidungen in diesen beiden Gremien diskutieren.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Wie ich eingangs schon sagte: Die JASAP-Studie wurde an einem rein japanischen Patientenkollektiv durchgeführt. Wir konnten tatsächlich die Nicht-Überlegenheit [sic!] von Aggrenox zeigen. Hier wurde mit einer Dosierung gegenüber 81 mg ASS gearbeitet. Die EMA kam zu dem Schluss, dass die Ergebnisse nicht konklusiv sind, und hat das entsprechend in einem Schreiben auf ihrer Homepage dokumentiert.

**Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):** Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe. Ich werte ein bisschen, als wenn sie in meine Richtung geht. Mein Argument ist, dass die Bindungswirkung der Zulassung ausschließt, dass Sie zu einem anderen Resultat kommen. Wenn das so ist, antworte ich gerne darauf. Es steht Ihnen natürlich offen, alle möglichen Erkenntnisse heranzuziehen, die seit der Zulassungsentscheidung neu sind. Das steht außer Frage. Darum geht es aber nicht. Am Ende geht es darum, ob die Gründe, die der G-BA für den Verordnungs Ausschluss, den er vornehmen will, anführt, deckungsgleich mit den Gründen sind, die die Zulassungsbehörde seinerzeit bei der Zulassung für positiv erachtet und danach entschieden hat. Nur darum geht es. Die Erkenntnisse mögen aus Ihrer Sicht vielleicht zu einem anderen Resultat führen. Dann dürfen Sie diese Entscheidung rechtlich trotzdem nicht fällen. Vielmehr bleibt es bei der Bindungswirkung der Zulassung. Die bindet alle staatlichen Organe, solange sie in der Welt ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ob dem so ist, ob diese Deckungsgleichheit gegeben ist, das prüfen wir ja gerade. Dass Sie mit der Ihnen eigenen Apodiktik das aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens hier vertreten, ist Ihnen unbenommen. Das ist auch legitim. Wir diskutieren und wir prüfen, ob diese Deckungsgleichheit gegeben ist und wie der Rahmen des Gesetzes Handlungsspielräume lässt oder nicht. Sie haben sich jetzt bereits zwei- oder

dreimal wiederholt. Wir haben das selbstverständlich zur Kenntnis genommen. – Herr Vöcking, bitte schön.

**Herr Dr. Vöcking:** Ich möchte das Apodiktische von Herrn Roth so nicht im Raume stehen lassen. Ich habe nicht ohne Grund auf die BSG-Entscheidung hingewiesen. Sie macht ganz deutlich: Wo ist Sinn und Zweck der einen Entscheidung mit entsprechender Bindungswirkung, wo ist Sinn und Zweck von SGB-Regelungen? Ich kann nur empfehlen, sich diese Rechtsprechung ganz exakt anzusehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das BSG stellt in diesem Zusammenhang sehr deutlich Betrachtungen hinsichtlich der Bindungswirkung der Zulassungsbehörden und der von ihnen getroffenen Entscheidungen und dem hohen Rang des Wirtschaftlichkeitsgebotes an, das wir im Rahmen des SGB V zu prüfen haben. Genau in diesem Spannungsverhältnis – darauf rekurriert Herr Dr. Vöcking – bewegen wir uns im Augenblick. Insofern würde ich dringend dazu raten, die Zeit an dieser Stelle nicht ausschließlich zu nutzen, um über eine juristische Grundsatzfrage zu diskutieren, die wir sicherlich zu entscheiden haben, die auch anfechtbar ist – das ist ganz klar –, sondern auch über möglicherweise sich ergebende inhaltliche Fragen zu sprechen, sofern hier ein Bedarf besteht. Denn das BSG sagt in der angefochtenen Entscheidung klipp und klar: Es gibt eine Bindungswirkung, aber daneben gibt es eigenständigen Raum zur Anwendung von SGB-V-Regelungen, die aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot folgen. In dem Augenblick, wo im Falle einer Nicht-Überlegenheit Wirtschaftlichkeitserwägungen ganz klar in die eine oder andere Richtung zeigen, kann nach SGB V auch mit dem Instrument eines Verordnungsausschlusses gearbeitet werden.

Jetzt hatte ich eine Wortmeldung. Bitte schön.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an Frau Geier. Vielleicht habe ich Sie gerade falsch verstanden. In der JASAP-Studie, so sagten Sie gerade, wäre die Nicht-Überlegenheit nicht gezeigt worden. Meines Erachtens war es die Nicht-Unterlegenheit.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Die Nicht-Unterlegenheit. Ich habe mich versprochen. Sehen Sie es mir bitte nach.

**Frau Bickel:** Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Vöcking noch einmal, bitte.

**Herr Dr. Vöcking:** Ich hätte gerne eine Frage an Frau Weigel vom vfa gestellt. Ich weiß nicht, ob Sie sie beantworten können. Ich bin kein Pharmakologe, ich bin Jurist. Ich würde Sie gerne fragen nach Ihrer Beurteilung, Verwertbarkeit und Relevanz der Japanstudie. Ich kann mich an diverse Anhörungen hier im Raum erinnern, wo gerade Ihr Verband immer wieder sehr stark darauf rekurriert hat, dass diese internationalen Studien selbstverständlich auch im europäischen Raum Verwertung finden können. Jetzt soll es anders sein. Wie ist da Ihre Position?

**Frau Weigel (vfa):** Zu den konkreten Studieninhalten haben wir uns in der Stellungnahme vom August 2011 nicht geäußert. Ich habe heute keine neuen Argumente vorbringen wollen, weil wir als zentrales Argument in unserer Stellungnahme die Bindungswirkung der Zulassung thematisiert haben und uns darauf auch heute berufen wollten. Die Kommentierung der einzelnen Studien steht mir in dem Sinne eigentlich nicht zu. Das, denke ich, ist dem pharmazeutischen Hersteller überlassen. Wir wollten einfach nochmals sagen, dass aus unserer Sicht die in den Tragenden Gründen angeführten Punkte den Feststellungen der Zulassung

widersprechen. Die Zulassungsbehörde hat dem Arzneimittel ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bescheinigt. Aus unserer Sicht ist daher der Verordnungsausschluss unverhältnismäßig. Das waren unsere zentralen Argumente. Ich möchte mich nicht auf einzelne Inhalte der japanischen Studie beziehen.

**Herr Dr. Vöcking:** Kann ich daraus schließen, dass künftig für alle Verfahren gilt, dass die Studien immer einzeln zu betrachten sind, jedenfalls – so war mir das vorgekommen – das generelle Argument vom vfa, dass die Studien selbstverständlich immer verwertbar sind, insofern nicht tragend ist?

**Frau Weigel (vfa):** Tut mir leid, dazu kann ich jetzt konkret wirklich gar nicht etwas sagen.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Es ist bekannt, dass es genetische Unterschiede gibt. Es ist in der Tat fraglich, ob die Ergebnisse der japanischen Studie auf die Kaukasier übertragen werden können. An dieser Stelle möchte ich gerne auf die EMA-Schlussfolgerung der JASAP-Studie verweisen – ich muss es auf Englisch zitieren –:

Dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid – No evidence for increased risk of ischaemic stroke versus acetylsalicylic acid alone in the European population

Results from the JASAP trial conducted in Japan do not change the positive benefit-risk balance of dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid for the European population

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Das kennen wir ja alle. Trotzdem, Frau Geier, haben wir uns nochmals Gedanken gemacht: Gibt es eigentlich medizinisch-pharmakologisch – wie wir das in manchen Indikationsgebieten haben, beispielsweise bei der Hepatitis B – Hinweise dafür, dass wir hier große Unterschiede haben? Ich hatte dazu gesucht und versucht zu finden. Wir haben in Japan die älteste Population in der westlichen Industrielandschaft. Ich habe gar nichts gefunden. Vielleicht haben Sie da andere Erkenntnisse als wir.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Auch wir haben danach gesucht. Sie haben es eben gesagt: Bei Hepatitis- oder auch bei Osteoporose-Patienten gibt es eindeutige Hinweise. Aber wir können tatsächlich keine Evidenz nachweisen, die das belegen würde. Nein, können wir an dieser Stelle nicht.

**Frau Dr. Grell:** Wir wissen ja, dass wir vieles nicht wissen. Wir können daraus eine gewisse Vorsicht ableiten. Ich kann mich allerdings nicht erinnern, dass Sie das damals bei der Hepatitis C so deutlich formuliert haben. Aber unabhängig davon: Wir brauchen eine gewisse Plausibilität. Die haben Sie genauso wenig gefunden wie wir. Das habe ich richtig mitbekommen?

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Das ist korrekt, ja. Aber an dieser Stelle würde ich gerne aus dem IQWiG-Methodenpapier zitieren, das sich auch in unserer Stellungnahme wiederfindet:

Der G-BA hat die Aufgabe, neben der wissenschaftlichen Sachlage auch andere Aspekte in seine Entscheidungen einzubeziehen, wozu neben der Wirtschaftlichkeit auch die Bedürfnisse und Werte der Menschen gehören. In einer wissenschaftlich unsicheren Situation gewinnen diese Aspekte an Gewicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Grond, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Ich spreche jetzt wieder als Arzt, ich bin kein Methodiker. Ich habe mich das mit den Japanern auch gefragt, muss ich ehrlich sagen. Ich habe mich andererseits gefragt: Warum haben die japanischen Zulassungsbehörden darauf bestanden, dass sie eine eigene Studie machen, und nicht die Ergebnisse aus dem europäischen Raum für sich übertragen wollen? Darauf hat mir keiner von den Japanern bisher eine Antwort geben können. Aber die müssen sich doch irgendetwas dabei gedacht haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Das ist Standard bei den Zulassungsbehörden. Wenn wir das umdrehen würden, könnten wir drei Viertel unserer Studienergebnisse für Deutschland nicht gebrauchen. Das werden Sie uns als Unternehmer sicherlich bestätigen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Frau Geier, Sie haben gerade das IQWiG-Methodenpapier zitiert. Ich nehme an, das war aus irgendeiner Präambel. Mir ist hier nicht klargeworden, in welchem Zusammenhang dieses Zitat mit der Fragestellung steht, die wir hier diskutieren. Vielleicht können Sie das erläutern.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Es läuft im Prinzip immer wieder auf das gleiche Thema hinaus. Es zielt alles auf die heterogene Studienlage, darauf, dass im Zweifelsfall andere Werte berücksichtigt werden, und ob bei einer heterogenen Studienlage ein Verordnungs-ausschluss noch verhältnismäßig ist. Es führt immer wieder darauf zurück, dass wir hier von einer heterogenen Studienlage sprechen.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich meine, wir gehen mit der heterogenen Studienlage und den Ergebnissen in unserem Bericht nach unserem Methodenpapier um und kommen zu dem Schluss, dass ein Unterschied hier nicht belegt ist. Ich kann hier nach wie vor keine Notwendigkeit sehen, in diesen Schluss, den wir aus diesen Daten ziehen, andere Überlegungen einzubeziehen. Insbesondere ist mir nicht konkret klar, worauf Sie mit diesem Zitat Bezug nehmen würden.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Insgesamt immer wieder auf die heterogene Studienlage. Vorhin ist schon einmal der Ausschluss der ESPRIT-Studie gefordert worden. Wenn man schon von einem Schadenspotenzial an dieser Stelle spricht, sollte jegliche Evidenz berücksichtigt werden, das heißt auch die Evidenz aus der ESPRIT-Studie. Damit würde auch das Schadenspotenzial relativiert werden. Wie gesagt, es geht immer wieder darauf zurück, dass, wie wir die Ergebnisse auch drehen und wenden, tatsächlich die heterogene Studienlage im Raum stehen bleibt.

**Frau Dr. Wieseler:** Weil jetzt die ESPRIT-Studie angesprochen wurde: Die ESPRIT-Studie haben wir begründet ausgeschlossen: primär weil die sehr niedrige ASS-Dosis eingesetzt wurde. Noch einmal: Nach unserer Methodik kommen wir aus der heterogenen Studienlage zu der Schlussfolgerung, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen gibt. An dieser Schlussfolgerung ist aus unserer Sicht erst einmal nichts offen.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Dazu haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme unsere Punkte eingehend adressiert, an denen wir natürlich nach wie vor festhalten. Insbesondere Hochrisikopatienten – sprich: die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen, die an Komorbiditäten erkrankt sind wie Hypertonie, Diabetes oder stattgehabtem Myokardinfarkt – profitieren besonders von Aggrenox.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Gerade das Letzte kann ich so nicht nachvollziehen. Aber Sie heben sehr auf die heterogene Studienlage ab. Es gibt in der Zwischenzeit Generika am Markt, sagten Sie. Dann frage ich mich, was Sie in den zehn Jahren als Unternehmen getan haben, um die heterogene Studienlage klarer zu machen.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Wir haben einige Studien, die hier schon zitiert worden sind, nach der Zulassung eingereicht, die ESPRIT-Studie, die PRoFESS-Studie und zuletzt die JASAP-Studie.

**Frau Dr. Nahnauer:** Das hat offensichtlich nicht zur Klärung beigetragen.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Deswegen würde ich gerne auf meinen Kollegen Thomas Roth zurückkommen, der vorhin die Versorgungsstudien in den Raum geworfen hat. Auch bei den Gliniden ist nicht klar, ob die Unzweckmäßigkeit nachgewiesen werden kann und in diesem Falle versorgungsrelevante Studien nachgefordert wurden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Roth, bitte.

**Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):** Ich kann das methodisch-klinisch nicht beurteilen. Ich bleibe bei dem, wovon ich meine, etwas zu verstehen. Wenn das so ist, wie Sie sagen, und das möglicherweise zur Klarheit nicht beigetragen hat, dann stützt das unsere Argumentation – die möchte ich nicht wiederholen –; denn Sie haben den Nachweis der Unzweckmäßigkeit nicht erbracht. Sie können ihn nicht erbringen. Es bleibt am Ende dabei, dass es unklar ist. Dieses „non liquet“ muss bei unserer Gesetzeslage zugunsten des Unternehmers ausfallen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich bin Mediziner. Sie müssen mir das als Jurist erklären. Ich habe eine Situation – ich sage es jetzt vereinfacht –, wo ich eine Studie habe, die dafür spricht, und eine, die dagegen spricht. Ich habe eine Situation wie bis zum Jahre 2000 mit Ihrem Produkt, dass ich keinen Nutzen, aber dann einen Schaden belegt habe. Da konnte das BfArM die Zulassung von Dipyridamol zurücknehmen. Jetzt habe ich nicht den klaren Fall, dass der Schaden nicht da ist, aber ich bin auf der Nutzenseite mit einer positiven und einer negativen Studie als Arzt nach wie vor irritiert. Da kann ich mich fragen: Ist das in so einer Situation, selbst wenn die Behörde das nicht zurückzieht, eigentlich wirtschaftlich und zweckmäßig? Oder ist das völlig falsch?

**Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):** Rechtlich bleibt es bei dem, was ich schon zweimal betont habe: dass uns die Zulassungsentscheidung alle bindet und auch den Gemeinsamen Bundesausschuss. Die Zulassung wurde nur erteilt, nachdem das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt wurde und auch der Zusatznutzen von Aggrenox gegenüber ASS als belegt angesehen wurde. Ich habe schon gesagt: Es mag im Einzelfall zu Situationen führen, wo der Gesichtspunkt der Rechtssicherheit und der Verlässlichkeit sogar zu unrichtigen Ergebnissen führt, also zu einem Ergebnis, womit nicht alle zufrieden sind. Ich betone: Ich sage nicht, dass es in unserem Fall so ist. Aber selbst für diesen Fall hat der Gesetzgeber entschieden, dass die Bindungswirkung, wenn sie im Raume steht, bindet. Diese Konstellation hätten wir dann. Das ist natürlich die juristische Sicht. Ich kann verstehen, dass der Arzt im klinischen Alltag das unter einem anderen Gesichtspunkt betrachtet. Das ist für mich nachvollziehbar. Aber darauf kommt es hier und heute nicht an.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Reden wir vielleicht durch den Begriff „Nutzen“ aneinander vorbei? Ich lese aus der Entscheidung des BfArM aus dem Jahre 2000 vor. Dort heißt es:

Auch die Untersuchungen zur Reinfarktprophylaxe von Dipyridamol weisen keinen Nutzen von Dipyridamol in Kombination mit ASS gegen eine wirksame Monotherapie mit ASS in dieser Indikation aus ...

Sie hatten damals eine Zulassung. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis oder Wirksamkeit-Risiko-Verhältnis – das ist wohl richtiger gesagt; um einmal die Begriffe auseinanderzuklamüsern – war damals auch noch positiv. Aber einen eindeutigen Nutzen gab es auch damals bei der Indikation nicht.

**Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):** Ich kann zu der damaligen Situation nichts sagen. Das liegt lange vor meiner Zeit. Vielleicht kann Silke Geier das tun. Aber wozu ich etwas sagen kann, ist: Für die Konstellation, die wir heute haben, ist die erteilte Zulassung 2001 die Grundlage: dass sich die Zulassungsbehörde seinerzeit auseinandergesetzt hat, ob die Studien es ermöglichen, die Zulassung zu erteilen, die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels nachgewiesen ist. Dann kam man zu der Erkenntnis, dass ein Zusatznutzen belegt ist und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist. Diese Entscheidung haben wir noch heute.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Grond.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Ich wollte nur kurz ausführen, warum wir uns als Fachgesellschaft in dieses Thema eingemischt haben. Es gibt im Jahr 200.000 Schlaganfälle in Deutschland. Das ist nicht irgendeine Erkrankung, sondern das ist die Erkrankung, die das höchste Maß an Behinderung in Deutschland hervorruft. Es gibt 66.000 Rezidivschlaganfälle im Jahr. Wir kämpfen gegen diese Rezidive mit einer relativ stumpfen Keule. Das muss man sagen. Wir haben Aspirin mit einer relativen Risikoreduktion von 15 Prozent. Das heißt, 85 Prozent der vorhergesehenen Schlaganfälle treten trotz Aspirin auf. Dass ein Verordnungs-ausschluss zu einer zunehmenden Einschränkung unserer therapeutischen Möglichkeit führt, steht außer Frage, glaube ich. Das Clopidogrel, das eine der Möglichkeiten war, ist in der therapeutischen Anwendung eingeschränkt. Wir wären bei einem weiteren Verordnungs-ausschluss allein auf das Aspirin reduziert. Ich kann und will das hier methodisch gar nicht kommentieren. Dazu stehen mir die Mittel nicht zu. Aber als Arzt, der den Patienten behandelt, versucht man das Bestmögliche für den Patienten herauszuholen, mit der Evidenz, die sich einem erschließt. Da schließt man keine Studien in seinem Kopf aus, sondern versucht, alles, was man zur Verfügung hat, irgendwo anzuwenden. In den Leitlinien früher und auch heute – es sind gerade die aktuellen S3-Leitlinien; das ist nicht etwas, was man sich so einfach aufschreibt, sondern es ist ein ziemlich abgepresstes Werk – spielen diese Substanzen nach wie vor eine Rolle. Deswegen machen wir uns als Fachgesellschaften dafür stark, dass das Präparat in bestimmten Anwendungsgebieten beim Schlaganfall in der Prophylaxe erhalten bleibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Grond, vielleicht können Sie das erhöhte Blutungsrisiko in diesem Zusammenhang kommentieren, das in den Studien mit einer gewissen Sicherheit nachgewiesen wurde.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Ich bin nicht stark genug, um auf solche Einzelpunkte einzugehen, in welchen Studien das Blutungsrisiko wie erhöht war. In der ESPS-2-Studie war es meines Wissens nicht erhöht, in der PRoFESS-Studie war es auch nicht höher als bei Clopidogrel. Das sind die zwei Studien, die mir als wesentliche Studien geläufig sind. Ich bin, wie gesagt, kein Methodiker. Ich habe gerade auf den Punkt hingewiesen, was es heißt, wenn die therapeutischen Möglichkeiten weiter eingeschränkt werden. Vielleicht sagen Sie noch einmal etwas dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich kann für Sie ergänzen, dass in der Zusammenfassung der Studie, also in der Metaanalyse, das Risiko von Majorblutungen unter Dipyridamol-ASS im Vergleich zu den kombinierten Vergleichsgruppen aus ASS und Clopidogrel erhöht war.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Das müsste ich mir nochmals ansehen. Das kann ich jetzt so nicht kommentieren.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Das ist in der Tat korrekt. In der Metaanalyse zeigt sich das auch so. Wenn Sie sich das Blutungsrisiko in der Einzelstudie anschauen, ergibt sich das nicht. Die Metaanalyse ist getrieben durch die PRoFESS-Studie, bei der rund 18.000 Patienten eingeschlossen waren. Insofern hat das eine entsprechende Gewichtung und führt zu diesem Blutungsrisiko. Ich würde Ihnen gerne die Stellungnahme, die wir an das BfArM geschickt haben, wo wir genau diese Aspekte en détail erläutert haben, wie sich das Risiko auf einer Studienebene aufzeigt, zur Verfügung stellen, damit Sie sich ein differenziertes Bild davon machen können.

**Frau Dr. Wieseler:** Es ist gerade der Wert dieses Verfahrens, einer Metaanalyse, dass sie in der Lage ist, die Informationen zusammenzufassen.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Bei der PRoFESS-Studie mit den 18.000 Patienten war der Komparator Clopidogrel und nicht ASS. Wenn Sie sich das separat anschauen, einmal im Vergleich zu Aspirin und einmal im Vergleich zu Clopidogrel bzw. aufgrund der Gewichtung, kommen Sie genau zu dem Ergebnis, das Sie eben beschrieben haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen, Anregungen? – Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Aber die Zusammenfassung in einer Metaanalyse von ASS und Clopidogrel ist nicht unüblich. Ich habe gerade herausgehört, dass Sie hinterfragt haben, dass man das in der Metaanalyse zusammenfassen kann. Aber das ist eigentlich ein übliches Vorgehen.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Wir haben in unserer Stellungnahme hinlänglich beschrieben, dass aus unserer Sicht – Herr Professor Grond führte das eben auch aus – Clopidogrel bei pAVK-Patienten nur eingeschränkt verordnungsfähig ist, dass es Unverträglichkeiten gibt. Weil eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit vorliegt, ist es für uns auch nicht ein adäquater Komparator an dieser Stelle.

**Frau Bickel:** Aber Sie führen jetzt wieder einen rechtlichen Grund an. Aus medizinischer Sicht – da würden Sie mir zustimmen – ist die Metaanalyse gerechtfertigt, die beiden Komparatoren zusammenzufassen?

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Darauf sind wir in unserer Stellungnahme eingehend eingegangen. Insbesondere aus dem Grund, den ich eben anführte, dass Clopidogrel bei

dieser Patientenklientel nur noch eingeschränkt zugelassen ist, sehen wir in der Tat die metaanalytische Zusammenfassung für nicht adäquat an.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Um es kurz zusammenzufassen: Sie argumentieren, wir sind an die Feststellungen der Zulassungsbehörden gebunden, weil der Gemeinsame Bundesausschuss nicht imstande ist, darüber hinausgehend den Nachweis zu führen, dass veränderte und negative Tatbestände gegeben sind. Sie sagen das im Lichte der Entscheidung des Bundessozialgerichtes, auf die Herr Dr. Vöcking hingewiesen hatte, die ich hier kurz zusammengefasst zitieren möchte.

Wir haben im Rahmen unseres Regelungsauftrages nach § 92 Abs. 1 SGB V die zur Sicherstellung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewährung einer ausreichenden usw. Versorgung der Versicherten zu beschließen und sind – damit bin ich bei Ihrer Argumentation – an die Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des in die Bewertung einbezogenen Arzneimittels gebunden. Aber die Bindungswirkung ist begrenzt durch die Reichweite und die Berechtigung der Zulassungsbehörden, die nach dem Arzneimittelzulassungsrecht maßgebliche Fragestellung, bezogen auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln abschließend zu prüfen und zu bewerten. Die Entscheidungen der Zulassungsbehörde hat also negativ vorgreiflichen Charakter und bindet den G-BA im Hinblick auf die abstrakten Feststellungen über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des betroffenen Arzneimittels.

Jetzt kommt der entscheidende Punkt: Davon abzugrenzen ist aber die dem G-BA originär zugewiesene Aufgabe, in abstrakt generalisierender Weise das Wirtschaftlichkeitsgebot in Bezug auf die Erbringung und Verordnung von unwirtschaftlichen oder unzumutbaren Leistungen im System der gesetzlichen Krankenversicherung zu konkretisieren. Unter diesem Blickwinkel – so das BSG – bleibt Raum für eine eigene Prüfung, ohne insoweit an vorgängige Bewertungen der Zulassungsbehörden nach den Leitkriterien des europäischen wie nationalen Arzneimittelrechts gebunden zu sein. Zwar sind die Zulassungsbehörden befugt, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln vergleichend zu bewerten, das Recht der gesetzlichen Krankenversicherung bestimmt jedoch ein vom Arzneimittelzulassungsrecht abweichendes Bewertungsprogramm des Gemeinsamen Bundesausschusses. – Hier liegt, glaube ich, der entscheidende Punkt, den wir in der Sachentscheidung gewichten müssen. – Liegen hier, ausgehend vom Wirtschaftlichkeitsgebot, von den Dingen, die über das hinausgehen, was Zulassungsbehörden zu prüfen haben, Tatbestände und Sachgründe vor, die im Rahmen des § 92 SGB V ein von dem generell vorgreiflich präjudizierenden Testat der Zulassungsbehörden abweichendes Petitum zulassen, ja oder nein? Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt, über den wir nachzudenken haben.

Es hat ein bisschen länger gedauert, das hier vorzulesen. Ich kann Ihnen die Fundstelle allerdings auch schriftlich geben, wenn wir uns damit letztlich auseinandersetzen haben. Das ist der entscheidende Punkt. – Bitte schön.

**Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):** Diese Entscheidung ist mir natürlich bekannt, selbstverständlich. Wir ziehen gar nicht in Zweifel, dass es einen eigenen Kompetenz- und Regelungsbereich des G-BA gibt, im Rahmen der Wirtschaftlichkeit neben der Zulassungsentscheidung Entscheidungen zu treffen. Das ist nicht die Frage. Es müssen aber Gründe und Sachverhalte sein, die sich außerhalb des Kerns der Zulassungsentscheidung bewegen.

Darum geht es am Ende. Unsere Argumentation ist, dass wir uns hier im sich überschneidenden, deckungsgleichen Bereich der Argumentation bewegen. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir nehmen das zur Kenntnis. – Gibt es weitere Anregungen oder Fragen? – Bitte schön, Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich bin niedergelassener Internist mit einem kardiologischen Hintergrund. Ich erlebe in der letzten Zeit bei Diskussionen mit Neurologen immer mehr, dass sie das nicht aufgefallene Vorhofflimmern als Ursache für Apoplex nennen. Jetzt wissen wir, dass Aspirin da überhaupt nichts bringt, sondern dass wir da andere Medikamente einsetzen müssen. Spielen aus dieser Sicht Dipyridamol und Aggrenox langfristig eine Rolle? Denn wenn man die Leute, die mit Apoplex im Krankenhaus waren, lange genug untersucht, findet man bei einer großen Zahl immer wieder Vorhofflimmerepisoden. Wenn das Vorhofflimmern adäquat behandelt würde, würde kein Mensch auf die Idee kommen, Aggrenox einzusetzen oder auch Aspirin. Somit unterhalten wir uns vielleicht über eine historische Geschichte. Oder sehe ich das ganz falsch?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Grond, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grond (DGN):** Das Vorhofflimmern spielt eine zunehmende Rolle. Aber es spielt trotzdem nicht die überragende Rolle. 20, vielleicht 30 Prozent der Schlaganfälle würde man als vom Herzen ausgehend detektieren können. Da wäre das Marcumar oder eine der neueren Antikoagulantien entscheidend. Aber es bleibt ein Großteil atherothrombotisch, also einfach durch Arteriosklerose verursacht. Das bleibt die Domäne der Thrombozytenfunktionshemmer auch in der Zukunft, glaube ich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen das, Herr Rodewyk? – Keine weiteren Fragen mehr? – Möchten Sie von Sachverständigenseite noch irgendetwas aus Ihrer Stellungnahme zu Gehör bringen? – Frau Geier.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Ich würde gerne, wenn Sie gestatten, die BfArM-Stellungnahme an Sie übersenden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja klar, gerne.

**Frau Geier (Boehringer Ingelheim):** Ich würde mich auch um ein BfArM-Statement bemühen. Das war auch für heute mein Anliegen, aber es ist mir leider nicht gelungen, das heute hier vorzuzeigen. Denn das bedingt längere Vorlaufzeiten seitens der Behörde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, wenn Sie uns noch eine Stellungnahme des BfArM einreichen.

Dann bedanke ich mich für Ihre rege Teilnahme an diesem Gespräch. Wir werden insbesondere die rechtliche Argumentation sehr sorgfältig zu wägen haben, auch wenn natürlich im Falle einer gerichtlichen Auseinandersetzung relativ wenig Spielraum für Auslegung und sonstige Dinge ist. Vor diesem Hintergrund können Sie sicher sein, dass wir das penibel und sehr genau prüfen werden.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen noch eine gute Heimfahrt und einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14.47 Uhr