

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:**  
**Clopidogrel**

vom 21. Februar 2008

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
2.1	Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsnorm	3
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>8</b>
3.1	Zeitlicher Beratungsverlauf	8
3.2	Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 19.09.2006	10
3.3	Beanstandung des Beschlusses vom 18.01.2007 durch das BMG – Erneute Beschlussfassung und Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens	10
3.4	Mündliche Anhörung am 13. September 2007	12
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b>	<b>13</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation der durchgeführten schriftlichen Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung</b>	<b>97</b>
5.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	97
5.2	Unterlagen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Frist: 28. Oktober 2006)	99
5.3	Schreiben des BMG vom 22. Juni 2007	106
5.4	Unterlagen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Frist: 24. August 2007)	108
5.5	Unterlagen der mündlichen Anhörung am 13. September 2007	120

## **1. Rechtsgrundlagen**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet auf der Grundlage des § 35b Abs. 1 und 2 SGB V den Nutzen von Arzneimitteln und leitet die Bewertungen dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zu.

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.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss lag als Empfehlung die Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen des IQWiG vor (Abschlussbericht A04-01A vom 30.06.2006). Nach Würdigung des Abschlussberichts A04-01A des IQWiG zur vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel und ASS in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen und der Stellungnahmen aus dem durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Voraussetzungen für einen weitgehenden Verordnungs Ausschluss von Clopidogrel in der Monotherapie gemäß § 92 Abs.1 Satz 1, Halbsatz 3 SGB V von der Versorgung der Versicherten nach § 31 Abs.1 Satz 1 SGB V erfüllt sind und deswegen die Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie wie folgt zu ergänzen ist:

## **Anlage 10**

**Folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise nicht verordnungsfähig:**

(...)

3. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Dies gilt nicht für Patienten mit

- pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder
- Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

### **2.1 Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsnorm**

Die tatbestandlichen Voraussetzungen der Ermächtigungsnorm sind erfüllt. Nach § 92 Abs.1 Satz 1 Halbs.3 a. E. SGB V kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen ist sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig ist oder eine andere wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Die zuletzt genannten Tatbestandsmerkmale konkretisieren die Vorgaben für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in einer Weise, wie sie sich nach der Rechtsprechung des BSG unmittelbar selbst aus dem in § 12 Abs.1 normierten Wirtschaftlichkeitsgebot wie folgt ableiten:

„Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind“ (vgl. BSG vom 31.05.2006, Az.: B 6 KA 13/05 R)

### 2.1.1 Vergleichbarer therapeutischer Nutzen

Maßgeblich für die Beurteilung eines therapeutisch vergleichbaren Nutzens von ASS und Clopidogrel ist, ob zwischen den Arzneimitteln im Hinblick auf das Ausmaß ihrer Eignung zur Krankenbehandlung, d. h. Ausmaß und Häufigkeit des Eintritts des therapeutischen Effekts (hier: Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen), relevante Unterschiede bestehen. Aus der Nutzenbewertung des IQWiG ergibt sich, dass Clopidogrel im Vergleich zur Standardbehandlung mit ASS in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen mit Ausnahme bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit keinen therapeutischen Zusatznutzen im Hinblick auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität aufweist. So kommt das IQWiG zu der Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit Clopidogrel

- bei Patienten mit cerebrovaskulärer Erkrankung und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (jeweils ohne gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit) und
- bei Patientengruppen mit einem höheren Risiko für thromboembolische Ereignisse wie z. B. Patienten mit Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder Manifestation der Arteriosklerose in mehr als einer Gefäßregion,

gegenüber ASS keinen therapeutischen Zusatznutzen aufweist.

Darüber hinaus liegt kein Nachweis dafür vor, dass bei Patienten, die unter einer Behandlung mit ASS eine Blutungskomplikation oder ein vaskuläres Ereignis erlitten haben, eine Umstellung der Behandlung auf Clopidogrel zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt. Die Auswertung aus dem Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V ergab keine andere Beurteilung.

Da eine Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS, das in der Monotherapie bei der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen als Therapiestandard gilt, nicht nachgewiesen ist, geht der G-BA trotz fehlender wissenschaftlicher Belege und auch unter Berücksichtigung des Hinweises des IQWiG, dass Clopidogrel bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung im Vergleich zu ASS schädlich sein könnte, zurzeit von einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen dieser Arzneimittel aus.

### **2.1.2 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Maßstab für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln sind bei Entscheidungen über Verordnungsausschlüsse nicht die Apothekenverkaufspreise (Acetylsalicylsäure 100mg, 100 Tabletten, zwischen 2,80 € und 3,60 €; Clopidogrel, 100 Tabletten in Abhängigkeit vom Präparat 247 € bis 257 € (Lauer-Taxe, Stand Januar 2008), die Dosierung liegt jeweils bei einer Tablette pro Tag), sondern die den Kassen tatsächlich entstehenden Kosten unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge und vertraglichen Rabatte nach §§ 130, 130a SGB V.

### **2.1.3 Fehlende medizinische Notwendigkeit**

Nach Auswertung des IQWiG Abschlussberichts und der aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren eingeholten Stellungnahmen besteht nach Einschätzung des G-BA außerhalb der genannten Ausnahmen auch keine medizinische Notwendigkeit für die Versorgung der Versicherten mit Clopidogrel in der Monotherapie für die Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen.

Ob eine Leistung "notwendig" ist, muss anhand ihres Zwecks bestimmt werden, der vor allem in der Erkennung und Heilung einer Krankheit, in der Verhütung einer Verschlimmerung und der Linderung von Krankheitsbeschwerden liegen kann. Unter Zugrundelegung dieses Leistungszwecks können "notwendig" nur jene Maßnahmen sein, die dafür nach Art und Umfang unentbehrlich, unvermeidlich oder unverzichtbar sind (siehe BSG SozR 2200, § 182b Nr. 26; Höfler in: Kasseler Kommentar zum SGB V, § 12 Rn. 39).

Ausgehend von diesen Grundsätzen ist Clopidogrel nicht als unentbehrlich oder unverzichtbar für die Versorgung von Patienten in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen anzusehen. Dies ergibt sich daraus, dass ASS nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowohl national als auch international als Standard bei den Erkrankungen pAVK, KHK und Schlaganfall gilt, Clopidogrel hingegen, wie bereits ausgeführt, mit Ausnahme bei der Behandlung der pAVK keinen therapielevanten Zusatznutzen in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen gegenüber ASS aufweist.

In Bezug auf die Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen ist der therapeutische Nutzen von ASS im Gegensatz zu Clopidogrel in der Monotherapie durch eine Vielzahl von Studien mit einer höheren Verlässlichkeit belegt und in metaanalytischen Auswertungen zusammenfassend bestätigt, wie z.B. in der Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, in: BMJ 324 (2002), S. 71-86. In die Analyse eingeschlossen wurden insgesamt 287 Studien mit 135 000 Patienten, die vergleichend eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie im Vergleich zu Kontrollmedikation mit 77 000 Patienten erhielten, allein 9214 Patienten mit pAVK aus 42 Studien. Die Tabelle 6 in der Publikation nennt für die Monotherapie mit ASS allein 65 Studien mit ca. 289.000 Patienten. Darüber hinaus gibt es in der Metaanalyse 48 Studien mit ASS in Kombination. Zur Monotherapie mit Clopidogrel liegt dagegen als einzige vergleichende Untersuchung die CAPRIE-Studie vor.

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

#### **2.1.4 Verhältnismäßigkeit**

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

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

das Wirtschaftlichkeitsgebot hinsichtlich der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Leistungen Grenzen (§ 12 Abs. 1 Satz 1 SGB V).

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen können mit ASS im Vergleich zu Clopidogrel in der Monotherapie ebenso zweckmäßig, aber wesentlich preisgünstiger behandelt werden. Die Verordnungseinschränkung stellt somit keinen unverhältnismäßigen Eingriff in ihren Rechtsanspruch auf eine medizinisch notwendige und zweckmäßige Behandlung ihrer Erkrankung dar. Für Patienten, die im Einzelfall nur Clopidogrel behandelt werden können, bleibt diese medizinisch notwendige Leistung in voller Höhe zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Diesem Grundsatz trägt zum Einen der in der Richtlinie selbst genannte Ausnahmefall Rechnung. Zum Anderen eröffnet § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V dem Vertragsarzt die Möglichkeit, Arzneimittel, deren Verordnungsbarkeit durch eine Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung zu verordnen.

Auch die grundrechtlich geschützte Therapiefreiheit des Arztes wird durch die getroffene Regelung nicht unverhältnismäßig eingeschränkt. Denn das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst die gesamte vertragsärztliche Versorgung und gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar.

Ein Therapiehinweis kommt als Instrument zur Umsetzung der Nutzenbewertung in diesem Fall ebenfalls nicht in Betracht. Therapiehinweise enthalten Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Aus dem empfehlenden Charakter eines Therapiehinweises folgt, dass sein Inhalt vom Arzt zwar zu beachten ist, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindet. Am Beispiel des Therapiehinweises zu Clopidogrel lässt sich exemplarisch belegen, dass informatorische Hinweise mit rein empfehlendem Charakter nicht zwangsläufig zu einer wirtschaftlicheren Arzneimittelversorgung führen. Der Rechtsvorgänger des Gemeinsamen Bundesausschusses, der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, beschloss unter dem 16. Februar 2000 eine Änderung bzw. Ergänzung der Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) um einen Therapiehinweis nach Nummer 14 AMR zu dem Wirkstoff "Clopidogrel" (BAnz. Nr. 102 vom 30. Mai 2000, Seite 10 094). Obwohl der Therapiehinweis die Empfehlung enthielt, dass die Indikationsstellung für Clopidogrel restriktiv erfolgen sollte, stiegen die Verordnungen von Clopidogrel zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen stetig an. So erzielte der Hersteller des Fertigarzneimittels Plavix mit diesem Präparat im Jahre 2001 zu Lasten der GKV einen Umsatz von ca. 110 Mio. Euro und im Jahre 2003 von ca. 190 Mio. Euro. Diese Feststellungen zeigen, dass die Verordnung von Clopidogrel trotz der Existenz des Therapiehinweises erheblich zugenommen hat und dies, obwohl das therapeutisch mindestens ebenso zweckmäßige, aber preisgünstigere ASS zur Verfügung gestanden hat.

Die Bildung einer Festbetragsgruppe mit Clopidogrel kommt nicht in Betracht. Die Anwendung von Clopidogrel bei der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen im Hinblick auf die pAVK wäre als therapeutische Verbesserung gemäß § 35 Abs.1 Satz 3, Halbsatz 2 SGB V zu werten und Clopidogrel müsste deshalb von der Gruppenbildung ausgenommen werden. Nach der gesetzlichen Regelung in § 35 Abs.1b Satz 9 SGB V hätte das aber zur Konsequenz, dass Clopidogrel nur für diesen Anwendungsbereich als wirtschaftlich anzusehen wäre, im Übrigen aber im Hinblick auf die Monotherapie zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen von der Versorgung nach § 31 Abs.1 Satz 1 SGB V ausgeschlossen werden müsste. Die Bildung einer Festbetragsgruppe würde also, was die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen angeht, zu keinem anderen rechtlichen Ergebnis führen.

Hinsichtlich der Anwendung von Clopidogrel in der Indikation pAVK werden bei einer Regelung in der AMR die Arzneimittelkosten in voller Höhe von den Krankenkassen getragen, wohingegen bei einer Festbetragsregelung die Versicherten eine erhebliche Aufzahlung leisten müssten, sofern der pharmazeutische Unternehmer den Marktpreis nicht auf den Festbetrag absenkt.

### 3.        **Verfahrensablauf**

#### 3.1        **Zeitlicher Beratungsverlauf**

Sitzung der AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
21. Sitzung der AG AMR	3. August 2006	Annahme des IQWiG – Berichts „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ (Abschlussbericht A04/01A Juni 2006) und Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie
30. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. September 2006	Beratung des Richtlinien-Entwurfs und Konsentierung der Fassung zur Stellungnahme
26. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 5 SGB V	19. September 2006	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
33. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14. Dezember 2006	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen und Konsentierung der Beschlussvorlage



Sitzung der AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
30. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 Satz 1 SGB V	18. Januar 2007	Beschlussfassung
	05. März 2007	Beanstandung des Beschlusses vom 18. Januar 2007 durch das BMG
38. und 39. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	24. Mai und 14. Juni 2007	Beratung des Richtlinien-Entwurfs und Konsentierung der Fassung zur Stellungnahme
35. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 Satz 1 SGB V	19. Juli 2007	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
36. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 Satz 1 SGB V	16. August 2007	Entscheidung zur Durchführung einer mündlichen Anhörung
37. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 Satz 1 SGB V	13. September 2007	Mündliche Anhörung
42. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	20. September 2007	Beauftragung zur Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung
45. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	13. Dezember 2007	Beratung der Auswertung sowie Konsentierung des Richtlinienentwurfs und der Tragenden Gründe zur Beschlussfassung im G-BA
42. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 Satz 1 SGB V	21. Februar 2008	Beschlussfassung

### 3.2 Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 19.09.2006

Nach Konsentierung eines Richtlinienentwurfs durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ am 6. September 2006 hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Sitzung am 19. September 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) beschlossen.

Nach § 92 Abs. 3a SGB V sind die Stellungnahmen der maßgeblichen Spitzenorganisationen in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Mit Schreiben vom 27. September 2006 wurde den Anhörungsberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V bis zum 28. Oktober 2006 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben.

#### 3.2.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen mit Stellungnahmefrist: 28. Oktober 2006

Organisation	Eingangsdatum	Anmerkung
<b>Stellungnahmeberechtigte</b>		
Gesellschaft für Phytotherapie	19.10.2006	Keine inhaltliche Stellungnahme
VFA	27.10.2006	Anschreiben, Stellungnahme, Literatur
<b>Nicht-Stellungnahmeberechtigte</b>		
Sanofi Aventis	10.10.2006	Anschreiben, Stellungnahme

Nicht Stellungnahmeberechtigte, außerhalb des Stellungnahmeverfahrens:

Bristol Myers Squibb	28.09.2006	Anschreiben inkl. Stellungnahme
----------------------	------------	---------------------------------

### 3.3 Beanstandung des Beschlusses vom 18.01.2007 durch das BMG –Erneute Beschlussfassung und Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Nach Beratung der eingegangenen Stellungnahmen im Unterausschuss „Arzneimittel“ und Konsentierung der Beschlussvorlage hat der Gemeinsame Bundesausschuss am 18. Januar 2007 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage 10 zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG beschlossen.

Dieser Beschluss wurde am 05. März 2007 durch das BMG beanstandet. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seinen Sitzungen am 24. Mai und 14. Juni 2007 einen geänderten Richtlinienentwurf unter Einbeziehung der Beanstandungsgründe konsentiert. In der Neufassung des Richtlinienbeschlusses wird hinreichend klar und bestimmt dargestellt, für welche Patientengruppen und Anwendungsgebiete eine Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Monotherapie besteht und für welche nicht.

Mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19. Juli 2007 wurde ein erneutes Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Mit Schreiben vom 24. Juli 2007 wurde den Anhörungsberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V bis zum 24. August 2007 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben.

Die Stellungnehmenden erhielten vor dem Hintergrund der Änderungen im §35b SGB V durch das GKV-WSG Gelegenheit, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden.

### 3.3.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen mit Stellungnahmefrist: 24. August 2007

Organisation	Eingangsdatum	Anmerkung
<b>Stellungnahmeberechtigte</b>		
BPI	24.08.2007	Anschreiben, Stellungnahme, Literatur
Gesellschaft für Phytotherapie	30.07.2007	Keine inhaltliche Stellungnahme
VFA	24.08.2007	Anschreiben, Stellungnahme, Literatur
<b>Nicht-Stellungnahmeberechtigte</b>		
Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte	10.08.2007	Anschreiben inkl. Stellungnahme
Sanofi Aventis	24.08.2007	Anschreiben, Stellungnahme, Literatur

Nicht Stellungnahmeberechtigte, außerhalb des Stellungnahmeverfahrens:

Bristol Myers Squibb	12.07.2007	Anschreiben inkl. Stellungnahme
----------------------	------------	---------------------------------

### **3.4 Mündliche Anhörung am 13. September 2007**

Darüber hinaus hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss am 16.08.2007 dafür ausgesprochen, in diesem Verfahren vor dem Hintergrund der Änderungen durch das GKV-WSG zusätzlich eine mündliche Anhörung durchzuführen. Den Stellungnehmenden nach § 92 Abs. 3a SGB V sollte im Rahmen dieser Anhörung die Gelegenheit gegeben werden, materielle sowie fachliche Änderungen darzulegen, die sich entsprechend der gesetzlichen Änderungen durch das GKV-WSG ergeben haben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist damit einer Übereinkunft mit dem Bundesministerium für Gesundheit im Hinblick auf noch nicht abgeschlossene G-BA-Verfahren zur Umsetzung von Bewertungsverfahren des IQWiG, die vor dem 01.04.2007 übermittelt wurden, nachgekommen (vgl. Schreiben des BMG vom 22. Juni 2007 unter 5.3).

Am 13. September 2007 fand im Zuge der Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 Satz 1 SGB V die mündliche Anhörung statt. Zur Anhörung eingeladen waren die pharmazeutischen Unternehmer, insbesondere die Rechteinhaber für den Wirkstoff Clopidogrel. Zusätzlich zum Wortprotokoll der mündlichen Anhörung wurden schriftliche Statements der Firmen Bristol-Myers Squibb und Sanofi-Aventis, dem VFA, der Charité (Prof. Einhäupl), der Universität Heidelberg (Prof. Diehm), der Universität Köln (Prof. Lehmacher) und der Universität München (Prof. Hasford) übermittelt.

Am 13. Dezember 2007 wurde die Auswertung der Stellungnahmen aus dem schriftlichen Anhörungsverfahren mit Fristablauf am 24. August 2007 sowie aus der mündlichen Anhörung am 13. September 2007 zu „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ in der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ beraten und der Beschlusssentwurf und die Tragenden Gründe zur Beschlussfassung im G-BA konsentiert.

#### **4. Würdigung der Stellungnahmen**

**Gemeinsame Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Bristol-Myers Squibb & Co. KG AA zu Anlage 10 „Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG“**

**hier: Änderung der AMR in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen**

**Anlage zum Schreiben des VFA vom 23.08.2007**

- **Einwand (1):**

Der G-BA hat die besondere Verpflichtung, die dem Richtlinienbeschluss zugrunde liegende IQWiG-Bewertung fachlich zu prüfen.

Bezugnahme zum Literaturverzeichnis Nr. 1 bis 6.

**Stellungnahme:**

Der Forderung nach einer fachlichen Überprüfung des IQWiG-Abschlussberichts wird entsprechend der in dem Gespräch am 22. Juni 2007 erzielten Übereinstimmung zwischen den betroffenen Firmen und Vertretern der gemeinsamen Selbstverwaltung entsprochen.

**Beschluss**

Keine Änderung

- **Einwand (2):**

Die betroffenen Hersteller Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb hätten vom G-BA zur direkten Stellungnahme aufgefordert werden müssen. Gefordert wird, dass die betroffenen Hersteller sowie interessierte Wissenschaftler und Experten als auch möglicherwei-

se Stellungnahmen von Patienten in dem Entscheidungsprozess des G-BA berücksichtigt werden.

#### Stellungnahme:

Im Anhörungsverfahren werden die Stellungnahmen von Stellungnahme- und Nicht-Stellungnahmeberechtigten ausgewertet, insofern wird dieser Forderung Rechnung getragen.

Soweit der Gemeinsame Bundesausschuss zur Einleitung der erneuten schriftlichen Anhörung sich nicht unmittelbar an die von dem Beschluss zu Clopidogrel betroffenen Firmen gewandt, sondern den VFA angeschrieben hat, stellt dies keinen Verfahrensfehler dar. Das Verfahren zur Durchführung von Anhörungen vor Entscheidungen über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie gem. § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V ist in § 92 Abs. 3a SGB V spezialgesetzlich geregelt. Danach ist vor der Entscheidung über die Richtlinien zur Verordnung von Arzneimitteln nach Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 (AMR) den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer (...) auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben; die Stellungnahmen sind in die Entscheidungen einzubeziehen. Dieser Anforderung hat der G-BA dadurch entsprochen, dass er den VFA und den BPI als maßgebliche Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Hersteller auf Bundesebene zur Einleitung der schriftlichen Anhörung angeschrieben hat. Nach den Motiven des Gesetzgebers zu § 92 Abs. 3a soll auf diese Weise die „Sachkenntnis der (betroffenen) pharmazeutischen Unternehmer“ berücksichtigt werden:

"Um sicherzustellen, dass bei der Erarbeitung der Richtlinien zur Verordnung von Arzneimitteln die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, (...) berücksichtigt wird, wird der Bundesausschuss gesetzlich verpflichtet, die Vertreter der für die Wahrnehmung der Interessen gebildeten maßgeblichen Organisation der pharmazeutischen Hersteller, (...) auf Bundesebene in die Erarbeitung der Richtlinien einzubeziehen."

Demzufolge durfte der G-BA also davon ausgehen, dass der VfA das Anschreiben und die Materialien zur Durchführung des erneuten schriftlichen Anhörungsverfahrens an die betroffenen Firmen weiterleitet, um auf diese Weise die "Sachkenntnis der (betroffenen) pharmazeutischen Hersteller" in das Bewertungsverfahren des G-BA einzubringen.

Nach § 92 Abs. 3a SGB V ist der G-BA hingegen grds. nicht verpflichtet, über den Kreis der in dieser Vorschrift genannten Anhörungsberechtigten hinaus weitere interessierte Wissenschaftler und Experten als auch möglicherweise Patienten an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligen. Gleichwohl hat der G-BA Stellungnahmen von sog. nicht Stellungnahmeberechtigten (Wissenschaftler, Experten u. a.) bei der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens berücksichtigt und in seine Entscheidung mit einbezogen. Insofern wird der Forderung der betroffenen Hersteller nach Berücksichtigung von Stellungnahmen interessierter Wissenschaftler und Experten Rechnung getragen.

## Beschluss

Keine Änderung

### B 1.1

- Einwand (3):

Der Auftragstitel des Gemeinsamen Bundesausschusses gibt keinen Aufschluss darüber, welche Therapien genau untersucht werden sollen, welche Patientengruppen eingeschlossen und ausgeschlossen worden sind. Insbesondere gibt es keinen sachlich zu rechtfertigenden Grund, warum eine Nutzenbewertung selektiv für den Wirkstoff Clopidogrel gemacht wird und nicht alle auf dem Markt befindlichen, für die Indikation zugelassene Arzneimittel bewertet werden. Dies verstößt gegen das Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen, siehe hier Zitat 11.

Außerdem hätten alle in § 139 a Abs. 5 Genannten die Fragestellung, die zu wählenden Vergleichstherapien, die patientenrelevanten Zielstellungen und Outcomes sowie die anzuwendende Methodik festlegen müssen (Zitate Nr. 9 und 10).

#### Stellungnahme:

Gemäß Berichtsplan des IQWiG, den die Firmen unter Zitat 12 selbst einbringen, sowie dem Vorbericht, Zitat 14 der Firmen, sowie dem Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag A04-01 A lautet jeweils der Titel: „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“. Damit ist klar angegeben, dass die Therapien Clopidogrel und Acetylsalicylsäure verglichen werden sollen und dass es sich um Patienten in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen handeln soll. Insofern ist die Erkrankung klar genannt.

Der Arzneiverordnungs-Report 2002 führt unter den führenden Arzneimitteln die clopidogrelhaltigen Arzneimittel Plavix auf Rang 218 mit einem Umsatz von 109,3 Mio. Euro beziehungsweise Iscover auf Rang 250 mit einem Umsatz von 95,2 Mio. Euro. Der Arzneiverordnungs-Report 2003 führt Plavix auf Rang 183 mit 139,1 Mio. Euro und Iscover auf Rang 184 mit 127,2 Mio. Euro Umsatz.

Der GKV-Arzneimittelinformationsdienst, Auswertung für die KV Westfalen-Lippe Januar bis September 2004, führt unter den 30 umsatzstärksten Fertigarzneimitteln auf Rang 9 Plavix und Iscover auf Rang 14. Der bundesweite Bruttoumsatz für den Zeitraum Januar bis September beträgt 229.641.800 Euro für den Wirkstoff insgesamt.

Damit handelt es sich zum Auftragszeitpunkt um einen der umsatzstärksten Wirkstoffe in der gesetzlichen Krankenversicherung, so dass sich die Frage nach dem Sinn einer Nutzenbewertung schon allein aus dem Umsatz heraus stellt.

Für das gewählte Indikationsgebiet ist ASS als Wirksubstanz zugelassen und auch vom Hersteller anerkannt, da in der CAPRIE-Studie als Vergleichsmedikation ebenfalls ASS gewählt wurde.



a) Zur Anwendbarkeit des § 139a Abs. 5 SGB V auf das Stellungnahmeverfahren durch den G-BA

§ 139a Abs.5 SGB V findet auf das Verfahren des G-BA zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie keine Anwendung.

Wie sich bereits aus dem Rechtsgutachten der Rechtsanwälte Dierks & Bohle vom 12. Juni 2007 ergibt, ist das Verfahren zur Durchführung von Stellungnahmen vor Entscheidungen zu der AMR gem. § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V spezialgesetzlich in § 92 Abs. 3a SGB V geregelt.

"Eine unmittelbare Geltung der präziseren Vorgaben an Methodik und Inhalt von Nutzenbewertungen in den §§ 35b, 139a ff. SGB V besteht nicht, weil diese Normen die Arbeiten des IQWiG, nicht jedoch die Umsetzung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss thematisieren."

Rechtsgutachten der Rechtsanwälte Dierks & Bohle vom 12. Juni 2007, Seite 1

Damit in Einklang steht auch die Rechtsauffassung des BMG zur Gestaltung des Übergangsverfahrens für noch nicht abgeschlossene Nutzenbewertungen gemäß dem Schreiben des Staatssekretärs vom 22. Juni 2007. Danach ist der G-BA bei Bewertungen des IQWiG, die ihm vor dem 01.04.2007 zugeleitet worden sind, aber erst nach dem Inkrafttreten des GKV-WSG in die AMR umgesetzt werden, lediglich verpflichtet, den *betroffenen Firmen*, nicht aber den in § 139a Abs. 5 SGB V genannten Stellen, die Möglichkeit zu eröffnen, zu allen Stadien der Nutzenbewertung materielle sowie methodische Änderungen mit fachlicher Begründung geltend zu machen, die sich aus den gesetzlichen Änderungen des GKV-WSG ergeben, soweit diese im Abschlussbericht des IQWiG bislang nicht berücksichtigt sind. Im Rahmen dieser Anhörung bleibt es den Firmen unbenommen, sich wissenschaftlichen Sachverständigen zu bedienen, um ihre Einwände und Bedenken gegen die Umsetzung des IQWiG Abschlussberichts zu Clopidogrel in die AMR zu begründen. Auf diese Vorgehensweise hatten sich die Teilnehmer des Gesprächs am 24. Mai 2007 im BMG, darunter auch der Verband forschender Arzneimittelhersteller und die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, wie den Ausführungen unter

Ziffer 1 des BMG-Schreibens vom 22.6.2007 entnommen werden kann, ausdrücklich in Bezug auf die Behandlung des Abschlussberichts zu Clopidogrel, verständigt. Wörtlich stellt der Staatssekretär Dr. Klaus Theo Schröder in der Einleitung seines Schreibens fest, dass er

"Übereinstimmung in den wesentlichen Aspekten des Übergangsverfahrens für noch nicht abgeschlossene Nutzenbewertungen für Arzneimittel"

feststelle. Im Lichte dieser Betrachtung erweist sich die nachträgliche Rüge, der G-BA habe die Verfahrensvorschrift des § 139a Abs. 5 SGB V verletzt, als unzulässiger Rechtseinwand.

Dass der G-BA nicht verpflichtet ist, bei der Durchführung des erneuten schriftlichen Stellungnahmeverfahrens auch die in § 139a Abs. 5 SGB V genannten Stellen mit einzubeziehen, ergibt sich auch aus der ratio des § 35b Abs. 1 S. 8 SGB V. Die Vorschrift bestimmt, dass die Sätze 3 bis 7, die die neuen Vorgaben hinsichtlich Methodik und Beteiligung an die Erstellung von IQWiG Abschlussberichten aufstellen, auch für bereits vor dem 1. April 2007 begonnene Nutzenbewertungen gelten. Im Gegenschluss ist hieraus abzuleiten, dass bereits abgeschlossene Bewertungen, wie der in Rede stehende IQWiG Abschlussbericht zu Clopidogrel, in ihrer Gültigkeit unberührt bleiben (vgl. die Gesetzesbegründung des 14. Ausschusses). Daraus folgt, dass der G-BA nicht verpflichtet ist, den Abschlussbericht zu Clopidogrel zum Zwecke der Nachholung bestimmter Verfahrensanforderungen, die sich aus der Neufassung des § 35b SGB V durch das GKV-WSG ergeben, an das IQWiG zurückzugeben.

b) Der Auftrag zur Bewertung von Clopidogrel gegen ASS verstößt weder gegen das Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen noch gegen Art.3 i.V.m. Art. 12 Abs. 1 GG

Die Beauftragung des IQWiG zur vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel und ASS verstößt weder gegen das Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen noch gegen Verfassungsrecht (Art. 12, Art. 3 GG).

## aa) Verstoß gegen das Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen

Ein Verstoß gegen das Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen scheidet bereits deshalb aus, weil der G-BA kein Unternehmen i. S. d. §§ 19 bis 21 GWG ist, die Konkretisierung des Leistungsanspruchs des Versicherten auf Versorgung mit Arzneimitteln im Wege des Richtlinienerlasses gemäß § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.6 SGB V keine kartellrechtsrelevante Handlung darstellt und somit der G-BA nicht dem Anwendungsbereich dieses Gesetzes unterliegt. Die fehlende Unternehmenseigenschaft des G-BA ergibt sich dabei aus den Kriterien, die der Europäische Gerichtshof in seinem Urteil vom 16. März 2004 - C-264/01 - an die kartellrechtliche Beurteilung der deutschen Spitzenverbände der Krankenkassen als Unternehmen oder Unternehmensvereinigungen i. S. d. Art. 81 EG bei der Festsetzung von Festbeträgen gemäß § 35 SGB V aufgestellt hat. In diesem Urteil stellt der EuGH fest, dass Krankenkassen bzw. Zusammenschlüsse von Krankenkassen und andere Einrichtungen in einem öffentlich-rechtlich verfassten Gesundheitssystem dann nicht als Unternehmen oder Unternehmensvereinigungen i. S. d. Art. 81 EG zu beurteilen sind, wenn sie eine Pflicht im Rahmen der Verwaltung des Systems der sozialen Sicherheit wahrnehmen, die ihnen das Gesetz auferlegt, die zudem auf dem Grundsatz der Solidarität beruht und ohne Gewinnerzielungsabsicht ausgeübt wird.

Der G-BA erfüllt diese Kriterien bei dem Erlass der AMR. Dies ergibt sich unmittelbar aus der in § 92 Abs. 1 S. 1 SGB V umschriebenen Zweckbestimmung des generellen Richtlinienauftrages. Danach beschließt der G-BA die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Daraus folgt, dass der G-BA mit dem Erlass der Richtlinien im Allgemeinen, und der AMR im Besonderen, eine rein soziale Aufgabe wahrnimmt, die ihm im Wege der Normsetzungsdelegation durch den Gesetzgeber übertragen worden ist. Zwar ist dem G-BA in § 92 Abs. 1 S. 1 letzter Halbsatz SGB V auch die Aufgabe übertragen, den Umfang des Leistungsanspruches des Versicherten auf Versorgung mit medizinischen Leistungen und Arzneimitteln zu bestimmen. Das dem G-BA damit aufgebene Normsetzungsprogramm wird jedoch durch die Kriterien in § 92 Abs. 1 S. 1 letzter Halbsatz nach Inhalt, Zweck und Ausmaß i. S. v. engmaschigen Gesetzesvorgaben klar präzisiert.

Auch sieht das SGB V in § 94 vor, dass der zuständige Minister die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten beschließen kann, wenn der G-BA diesem Gesetzesauftrag nicht nachkommt.

Nach der Konzeption des SGB V und der Rechtsprechung sowohl des BSG als auch des BVerfG dienen die Richtlinien als ein Element zur Sicherung der Stabilität und Finanzierbarkeit der GKV, einem Gemeinwohlbelang von überragender Bedeutung.

Daraus ergibt sich, dass der G-BA bei dem Erlass der AMR kein eigenes Interesse verfolgt, dass sich vom rein sozialen Zweck seiner Richtlinienkompetenz trennen ließe. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass der G-BA nach den europarechtlichen Kriterien nicht als Unternehmen bzw. als Unternehmensvereinigung im Sinne des Art. 81 EG einzustufen und der Richtlinienerlass zur Konkretisierung des Leistungsanspruchs des Versicherten mit Arzneimitteln keine kartellrechtsrelevante Handlung darstellt. Ausgehend von den Grundsätzen der rangkonformen Auslegung von Rechtsnormen sind die Regelungen des deutschen Wettbewerbsrechts im Lichte der Wertungen des höherrangigen europäischen Wettbewerbs- und Kartellrechts auszulegen mit der Folge, dass die Beschlüsse des G-BA zu Richtlinien nach § 92 Abs. 1 vom Anwendungsbereich der §§ 19 bis 21 GWG ausgenommen sind.

Eine andere Beurteilung ergibt sich auch nicht aus § 69 S. 2 SGB V. Zwar ordnet der 1. Halbsatz dieser Regelung die entsprechende Anwendbarkeit der §§ 19 bis 21 GWG ganz allgemein an, woraus auf den ersten Blick geschlossen werden könnte, dass dies auch für die Beschlüsse des G-BA nach § 92 SGB V gilt. Durch den Sinn und Zweck der Regelung des 2. Halbsatzes wird die Anwendbarkeit der §§ 19 bis 21 GWG auf die Rechtsbeziehungen zwischen Krankenkassen und Leistungserbringern jedoch wieder erheblich eingeschränkt. Nach Satz 2 soll das Wettbewerbsrecht dann nicht anwendbar sein wenn die in § 69 S. 1 genannten Krankenkassen oder deren Verbände mit Leistungserbringern Verträge abschließen, zu deren Abschluss die Krankenkassen oder deren Verbände gesetzlich verpflichtet sind und bei deren Nichtzustandekommen eine Schiedsamtregelung gilt. Wie sich der Gesetzesbegründung entnehmen lässt, sind damit im Wesentlichen kollektivvertragliche Regelungen gemeint, mithin vertragliche Vereinbarungen, die der Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung dienen, zu deren Ab-

schluss die in § 69 Satz 1 genannten Akteure gesetzlich verpflichtet sind und bei deren Nichtzustandekommen entweder eine Schiedsamtregelung gilt oder aber ein Selbsteintrittsrecht der zuständigen Aufsichtsbehörde besteht. Die Richtlinien des G-BA sind den kollektivvertraglichen Regelungen im Hinblick auf ihre Gewährleistungsfunktion – Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung –, bundesweite Geltung, gesetzliche Aufgabenzuweisung und hinsichtlich der Rechtsfolgen, die bei Untätigkeit eintreten, gleichzustellen. Daraus folgt, dass Beschlüsse des G-BA zu Richtlinien nach § 92 Abs. 1 von der Ausnahmeregelung des § 69 Satz 1, 2. Halbs. erfasst sind. Ein Verstoß gegen die Vorschriften der §§ 19 bis 21 GWG scheidet daher von vornherein aus.

bb) Verstoß gegen Art. 3 Abs. 1 GG i. V. m. Art. 12 GG - Recht auf Wahrung der Wettbewerbsgleichheit

Die vom G-BA in Auftrag gegebene vergleichende Nutzenbewertung von Clopidogrel und ASS verstößt auch nicht gegen den aus Art. 3 i. V. m. Art. 12 GG abzuleitenden Grundsatz der Wahrung der Wettbewerbsgleichheit. Gerügt wird, dass der G-BA den Auftrag zur Nutzenbewertung nicht auf die Wirkstoffe Clopidogrel und ASS hätte beschränken dürfen, sondern alle Arzneimittel hätte berücksichtigen müssen, die für das dem Auftrag zugrunde liegende Indikationsgebiet "Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen" zugelassen seien. Zu einer solchen umfassenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln, die bei der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden können, war weder der G-BA noch das IQWiG als Auftragnehmer verpflichtet.

Wie das BSG in seinem Urteil vom 31. Mai 2006, B 6 KA 13/05 R - Therapiehinweis zu Clopidogrel - festgestellt hat, berechtigt bereits die allgemeine Ermächtigung in § 92 Abs. 1 S. 1, S. 2 Nr. 6 SGB V den G-BA in Form von Einzeltherapiehinweisen auf den wirtschaftlichen Einsatz von Arzneimitteln hinzuwirken. In diesem Rahmen ist der G-BA befugt, den Vergleich von Arzneimitteln im Unterschied zur weitergehenden Verpflichtung zur Erstellung einer Preisvergleichsliste nach § 92 Abs. 2 (Zusammenstellung der Arzneimittel nach Indikationsgebieten und Stoffgruppen) auf so wörtlich „bestimmte pharmakologische Wirkstoffe“ zu beschränken (BSG Urteil vom 31. Mai 2006, B 6 KA 13/05 R). Denn damit setze der G-BA lediglich um, was sich unmittelbar selbst aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot in § 12 SGB V für den Arzt bei der Auswahl zwischen zwei Arzneimitteln ergibt. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung

des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände gegeben sind.

Wenn somit der G-BA auf der Grundlage der generellen Richtlinienermächtigung berechtigt ist, den wirtschaftlichen Einsatz von Arzneimitteln vergleichend zu bewerten und diesen Vergleich auf bestimmte, ausgewählte Wirkstoffe zu beschränken, ist er erst recht befugt, das IQWiG zur Vorbereitung seiner Entscheidung mit einer Nutzenbewertung zu beauftragen, die den Vergleich zweier bestimmter Wirkstoffe zum Gegenstand hat.

Die Beauftragung des IQWiG mit der vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel und ASS verletzt die betroffenen Firmen somit nicht in ihrem Grundrecht aus Art. 3 i. V. m. Art. 12 GG.

Das Zitat 7 sind die Aufträge des Gemeinsamen Bundesausschusses von der Webseite.

Das Zitat 8 ist die Pressemitteilung des G-BA vom 21.12.2004.

Die Zitate 9 und 10 sind Zusammenfassungen der Ergebnisse zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland. Es handelt sich bei dem Auftrag um eine alleinige Nutzenbewertung und nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung, von daher sind diese Zitate hier nicht zielführend.

## Beschluss

Keine Änderung

## B 1.2

- Einwand (4):

Der Berichtsplan (Zitat Nr. 12) ist uneindeutig und nicht ausreichend begründet. So erfolgt unter dem Punkt „Evidenzsynthesen“ keine methodische Festlegung, wenn das IQWiG schreibt: „Die Informationen werden einer Informationssynthese und –analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge unterzogen.“

Oder zur Metaanalyse: „Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt“.

Sowie zur Sensitivitätsanalyse: „Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für ... Per-Protocol-Auswertungen versus ITT-Auswertungen, sofern möglich“ und zum statistischen Modell mit festen Effekten: „falls eine Metaanalyse vorgenommen wird.“

Darüber hinaus ist die vom IQWiG verwendete Methode der Extremwertanalyse nicht sinnvoll, siehe Zitat Nr. 14.

Unter 6.3 Subgruppenanalyse wird angegeben: „Die Daten werden primär nach den drei unterschiedlichen Erkrankungsgruppen KHK, ZVK und pAVK (entsprechend dem qualifizierenden Ereignis) getrennt ausgewertet.“

Damit werden die biometrischen Anforderungen einer Subgruppenanalyse umgangen.

Im Abschlussbericht (Zitat 15) wird dagegen die vorgenannte Subgruppenanalyse verteidigt und als a priori definiert und geplant angegeben.

## Stellungnahme:

Wenn sich keine Einzelstudien finden lassen, die eine Metaanalyse methodisch und inhaltlich sinnvoll erscheinen lassen, erscheint es sachgerecht auf eine Metaanalyse zu verzichten. Bevor aber die Informationsbeschaffung abgeschlossen ist und die gefundenen Studien bewertet wurden, kann keine Festlegung erfolgen, ob eine Metaanalyse sachlich geboten und methodisch vertretbar durchführbar ist. Insofern handelt es sich nicht um eine Unbestimmtheit, sondern um eine sachgerechte Aussage des IQWiG.

Bereits unter 6.3 im Vorbericht wurde unter dem Punkt Subgruppenanalyse dargestellt, dass für die unterschiedlichen Erkrankungen eine getrennte Auswertung stattfindet. Im danach folgenden Satz werden die eigentlichen Subgruppenanalysen aufgezählt, wie Geschlecht, Altersgruppen etc. Insofern erfolgte, anders als die Stellungnehmer hier angeben, gerade im Vorhinein eine Festlegung, dass nach Erkrankungsentitäten ausgewertet wird und zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Dies zieht sich konsistent vom Berichtsplan über den Vorbericht bis zum Endbericht. Insofern ist der Berichtsplan gerade eindeutig. Er begründet auch bereits, warum die unterschiedlichen Krankheitsentitäten getrennt ausgewertet werden. Im Kapitel 1 „Hintergrund“ werden die einzelnen Krankheitsbilder dargestellt. Hier wird übrigens auch begründet, warum ASS ein sinnvoller Vergleich ist, und angegeben, dass es sich um den Wirkstoff handelt, der am häufigsten in klinischen Studien und an der größten Patientenzahl zur Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt wurde.

Die Methode der Extremwertanalyse findet sich im Berichtsplan nicht. Insofern ist das hier angebrachte Argument unverständlich.

Zitat 13: Unnebrink, K.; Windeler, J.: Sensitivity Analysis by worst and best case assessment: is it really sensitive? Drug Information Journal, Vol. 33, pp. 835–839, 1999:

Die Autoren zitieren in der Einleitung, dass das „Committee for Proprietary Medicinal Products working party“ und die „International Conference on Harmonization E9 Guideline“ Sensitivitätsanalysen für „missing data“ empfehlen. Sie führen dann selbst eine Analyse anhand einer Studie durch und kommen zu der Schlussfolgerung, dass nur für kleine Drop-out-Raten Worst-Case- und Best-Case-Sensitivitätsanalysen diskriminieren können. Letztlich schlussfolgern sie, dass solche (Extremwert-)Sensitivitätsanalysen für



konfirmatorische Entscheidungen nicht adäquat sind. Wenn die Ergebnisse konsistent sind, reicht eine Analyse, wenn dies nicht der Fall ist, ist es notwendig, zu entscheiden, welche Analyse letztlich am wichtigsten ist.

Diese Ausführungen widersprechen nicht grundsätzlich einer Best-Case-/Worst-Case-Analyse, zumal die Autoren darauf hinweisen, dass es viele Autoren gibt, die dies vorschlagen, einschließlich der Zulassungsbehörden, aber noch keine generell akzeptierte Regelung existiert. Insofern stützt das Papier insbesondere für kleine Drop-out-Raten das Vorgehen einer Sensitivitätsanalyse. In der hier maßgeblichen CAPRIE-Studie waren von 19.185 randomisierten Patienten 42 (0,22 %) Lost-to-follow-up. Sie wurden zensuriert zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Für diese kleinen Lost-to-follow-up-Zahlen führen die Autoren Unnebrink und Windeler an, dass eine Sensitivitätsanalyse adäquat ist.

## Beschluss

Keine Änderung

### B 2.1

- Einwand (5):

Die CAPRIE-Studie ist für das Gesamtkollektiv als eine Studie zu betrachten, in die „Atherothrombose-Patienten“ verschiedener Krankheitsmanifestationen aufgenommen wurden, sie war nicht geplant und auch nicht durchgeführt als dreiteilige Studie. Insofern zieht das IQWiG falsche Schlussfolgerungen, dass Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen keinen Zusatznutzen von einer Therapie mit Clopidogrel hätten, indem sie eine statistisch unzulässige Post-hoc-Analyse und einen darauf falsch angewendeten und interpretierten Heterogenitätstest durchführen.

Dies wurde in der Zwischenzeit auch öffentlich durch eine Diskussion zwischen dem Leiter des IQWiG und Prof. Einhäupl (Zitat 16 und 17).

Clopidogrel ist weltweit zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei allen drei Manifestationen der Atherothrombose zugelassen. Die Zulassungsbehörden FDA und EMEA haben die hohe Qualität der CAPRIE-Studie mit nahezu 20.000 Patienten anerkannt, ebenso das IQWiG (Zitat 15).

#### Stellungnahme:

Zitat 15 ist der Bericht des IQWiG.

Zitat 16: Sawicki PT: Leserbrief zum Artikel: „Bei hohem Rezidivrisiko reicht ASS nicht aus“, Deutsches Ärzteblatt 2006;104(18): A1227-28

Zitat 17: Einhäupl K: Erwiderung auf Leserbrief von PT. Sawicki, IQWiG: „Einhäupl irrt“, Deutsches Ärzteblatt 2006;104(23): A1648-49.

Zitate 16 und 17 beziehen sich auf eine Publikation im Deutschen Ärzteblatt Heft C vom 9. März 2007, S. A669. Unter der Rubrik „Pharma“ wird über ein Satellitensymposium „Schlaganfallprävention: wohin geht die Reise?“ beim 79. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)/Neurowoche 2006 in Mannheim (Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) von Gabriele Blaeser-Kiel berichtet. Nach diesem Pharmabericht im Deutschen Ärzteblatt wird Prof. Einhäupl dahingehend zitiert, dass um eine zerebro- oder kardiovaskuläre Komplikation pro Jahr zu verhindern, man 200 Patienten behandeln müsse. Daher ist es seiner Überzeugung nach unerlässlich, Risikopopulationen zu identifizieren. Vorgestellt wurde hierzu ein in der Uniklinik Essen entwickelter Score, zu dem Prof. Röther/Minden erläuterte, dass es sich abzeichne, dass er unter prospektiven Bedingungen auch valide sei.

Im letzten Teil dieses Artikels greift Prof. Einhäupl die Beschränkung auf Risikopatienten ausschließlich auf diejenigen mit pAVK an und den Bericht des IQWiG.

Hierauf hat Prof. Sawicki vom IQWiG sich in einem Leserbrief dahingehend geäußert, dass die Patienten nicht konsekutiv in die Studie aufgenommen worden seien und dass es sich um drei verschiedene Krankheitsentitäten handelt. Zusätzlich habe der Heterogenitätstest zwischen den Gruppen statistisch signifikante Unterschiede ergeben.

Auf diesen Leserbrief hat dann Prof. Einhäupl geantwortet und insbesondere darauf hingewiesen, dass zunächst 35.000 Patienten geplant waren, aber wegen der geringen Ereignishäufigkeit die Patientenzahl auf 40.000 erweitert werden musste. Für die Überprüfung der Hypothese in nur einer der drei Gruppen hätte die Rekrutierung von 15.000 bis 20.000 Patienten in jeder Gruppe stattfinden müssen. Also hätten 60.000 Patienten rekrutiert werden müssen.

In der CAPRIE-Studie habe man die Rekrutierungszeit verlängert, um ausreichend Patienten in die verschiedenen Gruppen einschließen zu können. Nach Prof. Einhäupl beschränkt sich der Heterogenitätstest ausdrücklich auf die Herzinfarktpatienten.

Zunächst ist festzuhalten, dass auch Prof. Einhäupl es als notwendig ansieht, bei einer NNT von 200 die Verordnung zu beschränken. Sein Bemühen geht dahin, einen Risiko-Score zu entwickeln. In eine andere Richtung weisen Überlegungen, aus den zurzeit schon vorhandenen Daten klinisch relevante Gruppen zu finden.

Es ist unverständlich, dass Prof. Einhäupl diese Forderung aufstellt. Er ist Mitautor der Leitlinie der DGN und DGS. Hierin findet sich folgende Empfehlung:

- "- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ( $\geq$ ; 4% pro Jahr)<sup>1</sup> wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Acetylsalicylsäure plus 200 mg retardiertem Dipyridamol empfohlen (**B**).
- Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (4% pro Jahr) und zusätzlicher pAVK wird Clopidogrel 75 mg empfohlen (**C**).
- Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird Clopidogrel empfohlen (**A**).“

---

1 Im vorgelegten Dokument Nr. 58 wie folgt wiedergegeben: “(&grgl; 4% pro Jahr)“

Somit führt auch Prof. Einhäupl als Mitautor der Leitlinie eine „Subgruppenanalyse“ der CAPRIE-Studie analog der des IQWiGs durch.

Grundsätzlich ist es auch richtig, dass Subgruppenanalysen, insbesondere solche, die nicht präspezifiziert sind, unter biometrischen Gesichtspunkten kritisch zu betrachten sind. Sie dienen primär der Hypothesengenerierung.

Normalerweise bezieht sich allerdings der Begriff Subgruppe jeweils auf eine Krankheitsentität und hier dann wiederum auf eine Untergruppe von Patienten mit der gleichen Erkrankung wie die Hauptgruppe, die durch bestimmte Merkmale gekennzeichnet ist, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung etc.

In der CAPRIE-Studie war dies jedoch anders. Eingeschlossen wurden Patienten mit drei verschiedenen Erkrankungen, nämlich

- Schlaganfall
- Herzinfarkt
- symptomatische periphere arterielle Erkrankung (pAVK).

Hinsichtlich des Risikos, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, unterscheiden sich diese drei Erkrankungen, wie die Autoren der CAPRIE-Studie selbst schreiben. Das Risiko, ein Ereignis innerhalb von drei Jahren zu erleiden, liegt gemäß der Autoren der Studie bei 25 % für Patienten mit Schlaganfall und Myokardinfarkt und 14 % für Patienten mit pAVK (S. 1331 der Veröffentlichung). Angesichts dieser unterschiedlichen Risiken erfolgt auch eine Stratifizierung im Rahmen der Studie und es wurden gleich viele Patienten mit den verschiedenen Erkrankungen eingeschlossen.

Aus rein biometrischer Sicht ist es völlig korrekt, wie Prof. Einhäupl und auch andere ausführen, dass die Bildung von Subgruppen, insbesondere im Nachhinein, unter biometrischen Aspekten problematisch ist.

Aus rein klinischer Sicht ergibt sich aber die Schwierigkeit, dass es sich zwar um die gleiche Endstrecke, jedoch nicht um die gleichen Erkrankungen handelt. So sind zum Beispiel die Pathophysiologie oder auch die Behandlung unterschiedlich neben dem unterschiedlichen Risiko, wie oben bereits ausgeführt. Insofern ist es für die Behandlung der einzelnen Krankheitsentitäten auch sachgerecht, entsprechend einzelne Behandlungsleitlinien zu verfassen und differenzierte Aussagen auch zur antithrombotischen Therapie durchzuführen.

In seiner Bewertung führt das National Institute for Health and Clinical Excellence in der Technology Appraisal No. 902 zu Clopidogrel ebenfalls eine Analyse für diese „prespecified qualifying subgroups“ aus.

Auch die Fachinformation führt unter 5. eine „Subgruppenanalyse“ auf.

„In einer Subgruppenanalyse nach qualifizierendem Ereignis (Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, pAVK) schien der Nutzen am stärksten (statistisch signifikant,  $p=0,003$ ) in der pAVK-Gruppe ausgeprägt zu sein (insbesondere bei Patienten, die auch einen Herzinfarkt erlitten hatten) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 bis 36,2) und schien geringer (kein signifikanter Unterschied zu ASS) ausgeprägt in der Schlaganfall-Gruppe (RRR = 7,3 %; CI: – 5,7 % bis 18,7 %). Bei Patienten, die ausschließlich wegen eines kürzlich erfolgten Herzinfarktes in die Studie aufgenommen wurden, war Clopidogrel zahlenmäßig unterlegen, aber nicht statistisch unterschiedlich zu ASS (RRR = – 4,0 %; CI: – 22,5 % bis 11,7 %). Darüber hinaus legt eine Subgruppenanalyse nach Alter nahe, dass der Nutzen von Clopidogrel bei Patienten über 75 Jahre geringer war als der bei Patienten  $\leq 75$  Jahre.

Da die CAPRIE-Studie nicht darauf ausgelegt wurde, die Wirksamkeit in den einzelnen Subgruppen zu evaluieren, ist unklar, ob die Unterschiede in der Relativen Risikoreduktion über alle qualifizierenden Ereignisse tatsächlich oder zufallsbedingt sind.“

---

2 National Institute for Health and Clinical Excellence: Technology Appraisal Guidance 90: Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events, Issue Date: May 2005, <http://www.nice.org.uk/TA090> [07.12.2006].

Ideal wäre es, wenn man für die drei Krankheitsentitäten getrennte Studien hätte. Solche liegen zurzeit nicht vor. Wegen der geringen Unterschiede und geringen Ereignisratenwürden dazu hohe Fallzahlen notwendig.

Insofern erfolgt der Versuch, nach Krankheitsgruppen getrennt die CAPRIE-Studie auszuwerten, mangels besserer Optionen.

Das IQWiG steht allerdings mit diesem Versuch keineswegs allein da, wie oben dargestellt.

Dass für alle drei Manifestationen der Atherothrombose eine Zulassung besteht, ist korrekt.

Wie oben bereits angeführt, findet sich auch in der Fachinformation eine Bewertung nach Krankheitsentitäten.

Zu bedenken ist, dass die Zulassung eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung ist für eine wirtschaftliche Verordnung in der gesetzlichen Krankenversicherung. Für diese Fragestellung ist die Frage relevant, ob und für wen Clopidogrel angesichts der Kosten einen Zusatznutzen gegenüber ASS belegt ist.

## Beschluss

Keine Änderung

### B 2.1.1

- Einwand (6):

Die Krankheitsbilder unterscheiden sich zwar klinisch voneinander, aus ätiopathogenetischer Sicht können die Erkrankungen aber dennoch als Entität aufgefasst werden, Zitat 19.

## Stellungnahme:

In der Arbeit von Viles-Gonzales handelt es sich um eine tierexperimentelle Studie an vier Kaninchen. In der SIGN-Leitlinie Nr. 363 wird angegeben, dass 85 % aller Schlaganfälle durch Thromboembolien verursacht sind. Gemäß den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 3. Auflage 2004, umfasst die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) verengende (stenosierende) und verschließende (okkludierende) Veränderungen der Aorta und der die Extremitäten versorgenden Arterien. Sie sind zu 95 % arteriosklerotisch bedingt. Die restlichen Ursachen verteilen sich auf eine Reihe von entzündlichen Gefäßerkrankungen und embolischen Gefäßverschlüssen.

Eine oberflächliche Erosion des Endothels/Plaqueruptur oder -fissur führt zur Ausbildung eines Thrombus, der typischerweise verantwortlich ist für die instabile Angina pectoris oder, wenn okkludierend, zum akuten Myokardinfarkt führen kann, während atherosklerotische Stenosierungen erst in höheren Graden klinisch manifest werden.

Insofern ist auch die ätiopathogenetische Betrachtung nicht für die drei Krankheitsbilder identisch. Außerdem ist, wie oben dargestellt, das Risiko unterschiedlich.

## Beschluss

Keine Änderung

---

3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Antithrombotic Therapy: a national clinical guideline, SIGN Publication Number 36, published March 1999, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/36/index.html> [08.12.2006].

## B 2.1.2

- a) Einwand (7):

Einwände von Prof. Einhäupl

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung

- b) Einwand (8):

Prof. Diener (Zitat 20) schreibt im Anhörungsverfahren: *„Mag die beschriebene Subgruppenanalyse zwar methodisch vertretbar sein, so erscheint sie mir unter klinischen Gesichtspunkten problematisch. Das Vorgehen impliziert, dass die Subgruppen klar klinisch disjunkt sind.“*

Nach Ansicht des Einwänders weist er darauf hin, dass in der von ihm durchgeführten SCALA-Studie Patienten mit ischämischem Schlaganfall bereits 10 % eine klinisch manifeste pAVK hatten und zirka die Hälfte bereits einen pathologischen ABI unter 0,9 aufweisen. Damit lässt sich eine strikte Trennung der einzelnen Subgruppen im Alltag nicht einhalten.



#### Stellungnahme:

Prof. Diener schreibt in seinem Brief, der im IQWiG-Bericht im Anhang auf Seite 165ff wiedergegeben ist, einen Verweis auf die so genannte SCALA-Studie „Publikation eingereicht“. Vom Einwänder wird die SCALA-Studie hier auch nicht beigelegt. Von daher ist das Argument nicht durch diese Studie untermauert.

Grundsätzlich ist Prof. Diener natürlich zuzustimmen, dass es Patienten gibt, die an einer koronaren Herzerkrankung beziehungsweise an einem Z. n. Apoplex leiden, welche auch eine pAVK haben. Hier ist eine entsprechende Diagnostik angezeigt. Auch bei Komorbidität mit pAVK besteht eine pAVK, so dass sie auch entsprechend mit Clopidogrel nach dem jetzigen Beschluss behandelt werden kann.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### • c) Einwand (8):

Prof. Hacke fordert weitere Post-hoc-Analysen konsequenterweise einzubeziehen, insbesondere auch die von ihm verantwortete Subgruppenanalyse der CAPRIE-Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte (Zitat 21).

Prof. Hacke begrüßt, „dass die PAD-Subgruppe aus der original CAPRIE-Population berücksichtigt wird, wenngleich dies keine prä-definierte Analyse gewesen ist (obwohl eine inhaltlich valide Analyse, da es sich hierbei um eine speziell definierte Gruppe von Patienten mit klar umschriebenen Einschlusskriterien gehandelt hat).“

#### Stellungnahme:

Zitat 21 ist der IQWiG-Bericht, S. 169 bis 172.

Prof. Hacke nennt in seiner Stellungnahme beim IQWiG die Arbeit seines Oberarztes Ringleb, Stroke 35 (2004), S. 528-532. Er schildert hier die Identifizierung von Risikogruppen aus der CAPRIE-Studie.

Der Einwänder legt jedoch diese Studie an dieser Stelle nicht vor, so dass sie hier nicht näher betrachtet wird, siehe unten.

## Beschluss

Keine Änderung

### • d) Einwand (9):

Prof. Diehm äußert Zweifel daran, dass das Krankheitsbild der pAVK so eindeutig von der koronaren Herzerkrankung mit der zerebralen Ischämie abgegrenzt werden kann (Zitat 22). Er weist auf das hohe Kreuzrisiko der Atherothrombosepatienten in der getA-BI-Studie (Zitat 23) hin. In der CAPRIE-Studie hätten in der Subgruppe der pAVK-Patienten ein Fünftel bereits früher einen Infarkt erlitten.

### Stellungnahme:

Prof. Diehm schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass Clopidogrel bei Patienten mit symptomatischer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) einen Zusatznutzen aufweist. Er weist darauf hin, dass etwa 60 % der Patienten mit einer pAVK auch eine signifikante Erkrankung der kardialen zerebralen Zirkulation aufweisen.

Nach dem jetzigen Beschluss auf Grundlage des IQWiG-Berichtes könnten Patienten mit pAVK unabhängig davon, ob sie gegebenenfalls zusätzlich eine KHK haben oder ein atherothrombotisches Ereignis bereits erlitten haben, Clopidogrel einnehmen. Insofern widerspricht der jetzige Beschluss nachdrücklich nicht den Ausführungen von Prof. Diehm.

Die zitierte Studie (Zitat 23: Diehm C et al.: High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study, Atherosclerosis 172 (2004) 95–105) liefert hierzu keine neuen Erkenntnisse.

## Beschluss

Keine Änderung

### • e) Einwand (10):

Prof. Hasford führt aus, dass die CAPRIE-Studie stratifiziert randomisiert wurde und es nicht geplant war, die Wirksamkeit der Behandlung in den drei Strata zu testen. Er bemängelt, dass der vom IQWiG als relevant erachtete Interaktionstest posthoc durchgeführt wurde. Notwendige Adjustierungen der Irrtumswahrscheinlichkeit seien nicht erfolgt und die sinnvollen Anschluss-tests (Zweifach-Interaktionen) hätten keinen Unterschied zwischen den Behandlungseffekten der Untergruppen pAVK und ZVK erbracht. (Zitat 25)

### Stellungnahme:

Es ist unstrittig, dass die zur Sicherung der Strukturgleichheit durchgeführte Stratifizierung in der CAPRIE-Studie guter biometrischer Praxis entspricht, um so die unterschiedlichen Basisrisiken der drei Indikationsgruppen zu berücksichtigen. Weder erforderlich für die Strukturgleichheit noch sonst begründet ist dagegen die gleiche Größe der drei Strata.

Die Zielsetzung und die Interpretation des in der CAPRIE-Publikation beschriebenen Dreifach-Interaktionstests ergibt sich unter anderem aus dem Papier „Points to consider on multiplicity issues in clinical trials“ des CPMP (2002). Es heißt dort „From the regulatory perspective an overall positive result (statistically and clinically) in the whole study population may not lead to valid claims for all sub-populations if there is a reason to expect heterogeneity of the treatment effect in the respective sub-populations...licensing may be limited to sub-populations which are adequately represented and in which statistically significant and clinically relevant results were observed.“

Der durchgeführte Interaktionstest dient also dazu, die aufgrund der unterschiedlichen Indikationen und ihrer Ätiologie sowie den unterschiedlichen Basisrisiken keineswegs fern liegenden Anhaltspunkte, dass die Therapieeffekte nicht gleich sein könnten, zu entkräften. Er entspricht insofern den für Metaanalysen üblichen und hier sogar strikt geforderten Heterogenitätstests. Eine Alpha-Adjustierung ist hier weder erforderlich noch

sinnvoll, im Zusammenhang mit Metaanalysen wird das Signifikanzniveau pauschal sogar höher als 0,05, z.B. bei 0.1 bis 0.2 angesetzt. Selbstverständlich ist es in der Situation des signifikanten Interaktionstests sinnvoll „nachzusehen, welcher Behandlungsgruppenvergleich den globalen Interaktionstest signifikant gemacht hat“. Genau solche Analysen hat das IQWiG vorgelegt.

Das Vorgehen des IQWiG, hier die einzelnen Therapieeffekte zu betrachten, ist zwar natürlich explorativ im Sinne von nicht im Studienprotokoll enthalten (wie jedes weitere Aufklären von Heterogenität), jedoch nicht zu beanstanden.

Im Übrigen ist es inkonsistent, die Abwägungen des IQWiG zu kritisieren, aber auf exakt gleicher und damit nach Bewertung des Stellungnehmenden fachlich nicht haltbaren Grundlage zu argumentieren, dass neben der pAVK-Gruppe jedenfalls noch die ZVK-Gruppe positiv bewertet werden müsse.

## Beschluss

Keine Änderung

### • f) Einwand (11):

Prof. Lehmacher weist darauf hin, dass die relative Risikoreduktion in der ZVK-Gruppe fast identisch mit dem Gesamtergebnis sei, insofern also die pAVK-Gruppe nicht allein für den globalen Therapieeffekt verantwortlich sei. Er weist, ebenso wie Prof. Hasford, auf die notwendige Adjustierung wie auch auf die Notwendigkeit der Zweifach-Interaktionstests hin. (Zitat 24)

### Stellungnahme:

Es wird auf die Bemerkungen zu 10. verwiesen. Auch hier fällt auf, dass die Vorgehensweise des IQWiG abgelehnt, aber auf der analogen Argumentation ein Vorteil auch für

die ZVK-Gruppe reklamiert wird. Explizit wird hier für die Gruppe der KHK-Patienten „grundsätzlich kein Effekt“ festgestellt.

Im Übrigen ist selbst der P-Wert für den Vergleich zwischen ZVK und pAVK mit 0,0887 deutlich unterhalb des für Metaanalysen und die dort gebräuchlichen Heterogenitätstests üblichen Niveau von 0.1 bis 0.2., so dass selbst für diesen Vergleich von einer relevanten Heterogenität ausgegangen werden muss. Prof. Lehmacher widerspricht offensichtlich auch der Stellungnahme von Prof. Hasford, in dem er ausführt, dass aufgrund des hochsignifikanten Subgruppeneffektes der peripheren pAVK Gruppe (nicht des Zweifach-Interaktionstests mit der KHK-Gruppe!), die Aussage gelten kann, dass für diese Subgruppe ein positiver Effekt nachgewiesen wurde. Dies entspricht genau der Interpretation des IQWiG.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Auswertung von Konfidenzintervallen für die einzelnen Subgruppen und die Diskussion ihrer Überlappung mindestens als so „heuristisch“ eingestuft werden müssen wie die Vorgehensweise des IQWiG zur Aufklärung der Heterogenität. (Zitat 26)

## Beschluss

Keine Änderung

- g) Einwand (12):

Prof. Koch stellt zunächst aufgrund eigener Analysen fest, dass die Auswertungen in der CAPRIE-Publikation, speziell die Auswertungen zur Heterogenität, korrekt sind.

Er führt weiter aus, dass die Betrachtung des Studienergebnisses als Differenz der Ereignisraten (statt des Quotienten der Ereignisraten) zu einer geringeren Ausprägung der Heterogenität führt, so dass Prof. Koch zu der Einschätzung kommt, dass die Verminderung der Ereignisrate (Event rate reduction) in allen Gruppen bestehe, unabhängig von ihrer Ausgangsdiagnose. (Zitat 27)

#### Stellungnahme:

Die Berechnungen von Prof. Koch entfernen sich noch wesentlich weiter von der ursprünglichen Studienplanung und den Ergebnissen, in dem sie auf der Grundlage eines anderen Effektmaßes (Differenz statt Quotient) zu etwas relativierenden Schlussfolgerungen kommen. Die Grundproblematik der Heterogenität und der Notwendigkeit ihrer Aufklärung wird von ihm nicht bestritten.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### • h) Einwand (13):

Prof. Trampisch kommt in seinem Gutachten zu dem Schluss, dass die biometrische Planung und prüfplangemäße Auswertung der CAPRIE-Studie keine Mängel erkennen lässt und dass die Subgruppenanalyse nicht confirmatorisch geplant war. Er führt weiter aus, dass die explorative Auswertung der Subgruppen zwar aktuellen biometrischen Empfehlungen entspricht, das aber von einer relevanten Interaktion erst dann ausgegangen werden könne, wenn sie qualitativ sei, also so ausgeprägt, dass bei einer Subgruppe Verum besser ist als Kontrolle, bei andere Subgruppen jedoch schlechtere Ergebnisse unter Verum als unter der Kontrolle beobachtet werden. (Zitat 28)

#### Stellungnahme:

Es handelt sich um ein Gutachten von Prof. Trampisch im Auftrag der Herstellerfirma Sanofi-Aventis ohne Datum und ohne Unterschrift.

Die Bewertung von Prof. Trampisch zum ordnungsgemäßen, studiengerechten Vorgehen in CAPRIE ist nicht strittig (soweit beurteilbar, der Studienplan liegt nicht vor). Prof. Trampisch teilt offenbar auch nicht die methodischen Kritikpunkte seiner beiden Kollegen (s. 10 und 11). Die medizinische Bewertung der belegten und medizinisch auch plausiblen Interaktion entzieht sich jedoch strikten formalen Kriterien. Es sei darauf hingewiesen, dass die Konfidenzintervalle sowohl der KHK-Gruppe als auch der ZVK-Gruppe ne-

gative Effekte einschließen, insofern also auch eine qualitative Interaktion nicht unmöglich ist.

## Beschluss

Keine Änderung

### • i) Einwand (14):

Prof. Rothwell führt aus, dass die Analysen vom IQWiG im Widerspruch zu allen akzeptierten Regeln von Subgruppenanalysen stehen (Zitat 29, 30, 31).

### Stellungnahme:

Zitat 29 ist eine generelle Arbeit zu Subgruppen und nicht speziell für die hier aufgeworfene Fragestellung.

Zitat 30 ist das Methodenpapier des IQWiG.

Zitat 31 ist eine Stellungnahme von Prof. Rothwell vom 13. August 2007 ohne Unterschrift.

Prof. Rothwell übersieht in seinen Kritikpunkten zwei wesentliche Aspekte: Das IQWiG hat keineswegs die übliche Subgruppenanalyse- „Sünde“ begangen, in diversen Subgruppen nach statistisch signifikanten oder nicht signifikanten Effekten zu suchen, sondern es hat dies nach einem ohne Zweifel signifikanten Interaktionstest zur Aufklärung der damit belegten Heterogenität getan. Prof. Rothwell fordert solche Interaktionstests, übersieht aber offenbar, dass ein solcher in CAPRIE durchgeführt wurde. Es ist unstrittig, dass eine Analyse der Subgruppen im Studienprotokoll von CAPRIE nicht vorgesehen war (soweit beurteilbar, das Studienprotokoll liegt nicht vor). Ebenso ist jedoch sehr naheliegend, dass die drei Strata (z.B. auch von Prof. Koch als „subgroups“ bezeichnet)

aufgrund unterschiedlicher medizinischer Indikationen mit unterschiedlicher Ätiologie als verschiedener Einsatzgebiete der Arzneimittel angesehen werden müssen und nicht als klinisch unerhebliche Varianten eines Krankheitsbilds. Dies wird auch durch die gleichgroßen Gruppen der drei Strata, die durch die Stratifizierung allein nicht begründet werden können, unterstützt. Insofern ist es zwar richtig, dass der Interaktionstest „posthoc“ durchgeführt wurde. Dieser Umstand enthebt jedoch die Bewerter einer solchen Situation nicht davon, sich um die Quelle der Heterogenität zu kümmern und aus dem Ergebnis Konsequenzen zu ziehen.

Das von Rothwell formulierte Argument der unzureichenden Power ist insofern wenig überzeugend, als in der CAPRIE-Studie (aufgrund der dokumentierten Eventraten) die niedrigste Power in der pAVK-Gruppe lag (mit einem signifikanten Ergebnis!), diese Power etwa der KHK- Gruppe entsprach, so dass das nichtsignifikante Ergebnis wohl nicht auf eine mangelnde Power zurückzuführen ist und die Power in der ZVK-Gruppe deutlich höher lag, also wohl auch nicht der Grund für das nichtsignifikante Ergebnis war.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass in der Studie mehrere Ausprägungen des primären Endpunktes verwendet wurden und dass das jeweils erste Ereignis gezählt wurde. Es ist keineswegs unplausibel, dass diese Vorgehensweise zu – indikationsabhängigen – Unterschieden in den Effekten geführt hat. Zu argumentieren, dass die drei Subgruppen biologisch identisch sind, ist angesichts des Umstandes, dass in der ZVK-Gruppe ca. 4mal (im Vergleich zu pAVK) bis 9mal (im Vergleich zur KHK-Gruppe) so viele Schlaganfälle aufgetreten sind, nicht nachvollziehbar.

## Beschluss

Keine Änderung



## 2.2

- Einwand (15):

Die Grundregeln der evidenzbasierten Medizin erfordern die Verwendung der jeweils besten verfügbaren Evidenz, im Gegensatz zum Vorgehen des IQWiG. Dies bedeutet, dass beim Fehlen von Resultaten aus Metaanalysen von RCT oder randomisierten Studien für eine offen gebliebene Fragestellung die Evidenz aus Untersuchungen eines anderen Evidenzgrades herangezogen werden muss. Dies gilt entgegen den Vorbringungen des IQWiG (Zitat 32) nicht nur im Fall dramatischer Effekte i. S. der Ic-Evidenz der Oxford-Klassifikation (Zitat 33). Das IQWiG verweist auf ein Editorial des BMJ von Sackett selbst (Zitat 34). Dasselbe Zitat wurde auch von Antes bei einer Fachtagung des BMG zur Kosten-Nutzen-Bewertung angeführt (Zitat 35) und festgestellt, dass es im Deutschen nicht „bestmögliche“, sondern die „beste verfügbare“ Evidenz heißen müsste (Zitat 36).

Das IQWiG selbst hat jedoch in seiner Recherche sich beschränkt auf randomisierte Studien und dies hat dann zu fehlerhaften Schlussfolgerungen geführt.

### Stellungnahme:

Zitat 32 ist keine Publikation, sondern ein Schriftwechsel der Firma Sanofi-Aventis mit dem IQWiG.

Zitat 33 ist ein Auszug, deren Quelle nicht angegeben ist. Die Klassifikation erfolgt nicht nach römischen, sondern nach arabischen Ziffern. Es geht auch nicht um „dramatische Effekte“, sondern es geht um die Verlässlichkeit der Daten, die, wie international üblich, in verschiedene Levels eingeteilt werden. Valide Daten können kleine und große Unterschiede belegen.

Zitat 34: In diesem Editorial weisen Sackett und seine Mitarbeiter darauf hin, dass randomisierte Studien, insbesondere systematische Reviews zahlreicher randomisierter

Studien, viel valider informieren können und dass sie sehr viel weniger in die Irre führen, weshalb sie der Goldstandard sind für die Frage, ob eine Therapie mehr nütze als schade. Sie weisen dann weiter darauf hin, dass einige Fragestellungen nicht unbedingt randomisierte Studien erfordern (zum Beispiel erfolgreiche Behandlungen von üblicherweise letalen Erkrankungen) oder wenn in klinischen Situationen nicht gewartet werden, bis diese Studien vorliegen.

Insofern führt Sackett gerade aus, dass der Goldstandard randomisierte klinische Studien sind. Für die Bewertung der externen Evidenz sind sie unverzichtbar. Angesichts der Tatsache, dass Clopidogrel seit dem 15.07.1998 zugelassen ist und umfangreich eingesetzt wird und die Hersteller erheblichen Umsatz auch in Deutschland machen, siehe oben, ist nicht nachvollziehbar, warum nicht weitere direkt vergleichende Untersuchungen von den Herstellern bisher durchgeführt wurden. Es liegt auch keine Situation vor, in denen diese nicht hätten durchgeführt werden können.

Zitat 35 ist keine Publikation, sondern es scheint sich um Vortragsfolien zu handeln. Widerspruch zum Vorgehen des IQWiG beziehungsweise G-BA ergibt sich jedoch aus den Unterlagen nicht.

Der Stellungnehmer benennt in diesem Absatz keine Fragestellungen, die nicht ausreichend durch randomisierte klinische Prüfungen hätten entschieden werden können. Dass die Hersteller keine ausreichende Evidenz schaffen trotz umfangreicher Vermarktung ihrer Produkte, wie zum Beispiel mit Clopidogrel, und damit Ärzte und Patienten keine ausreichende Grundlage für ihre Entscheidungen geben, führt dazu, dass gegebenenfalls finanzielle Ressourcen verschwendet werden, andererseits aber auch Patienten gegebenenfalls Schaden zugefügt wird. Von Herstellerseite deswegen auf niedrigere Evidenz grundsätzlich abzustellen, muss unter diesen Gesichtspunkten widersprochen werden.

Zitat 36: G Antes: Personal Communication, Personal Communication mit Dr. Markus Frick, Sanofi-Aventis, Cochrane Center Freiburg (nach Rücksprache als zitierbar deklariert): Das Zitat wurde nicht beigelegt.

## Beschluss

Keine Änderung

### 2.2.1

- Einwand (16):

Das IQWiG konstatiert, dass eine unzureichende Datenlage bezüglich gastrointestinaler Beschwerden (außer Blutungen) zurzeit besteht. Es hätte die qualitativ hochwertige und im BMJ publizierte populationsbasierte Case-Control-Studie von Hallas (Zitat 37) bewertet werden müssen, welche zeigte, dass die Clopidogrel-Monotherapie zu keinem erhöhten Blutungsrisiko führt.

#### Stellungnahme:

Zitat 37: Hallas J et al: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper Gastrointestinal bleeding: population based case-control study, *BMJ* 2006;333;726.

Das IQWiG konnte die Publikation nicht berücksichtigen, da der Bericht vom 30.06.2006 ist und die Veröffentlichung im BMJ vom 07.10.2006.

Hallas et al. führen eine Case-Control-Studie in fünf Bezirken von Dänemark durch mit 470.000 Einwohnern. Es kam zu 1443 Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes zwischen dem Jahr 2000 und 2004. Die Odds-Ratios betragen 1,8 für Aspirin (95%-CI 1,5 bis 2,1), 1,1 für Clopidogrel (CI 0,6 bis 2,1), 1,9 für Dipyridamol (CI 1,3 bis 2,8) und 1,8 (CI 1,3 bis 2,4) für Vitamin-K-Antagonisten. Die Autoren selbst schreiben, dass sie in ihrer Studie nicht Risikofaktoren für obere gastrointestinale Blutungen kontrollieren konnten und dass dieses mögliche Confounder seien. Außerdem weisen sie darauf hin, dass sie sich fokussiert hätten auf relativ schwere Fälle und von daher ein Bias nicht ausgeschlossen sei. Außerdem hätten sie den klinischen Effekt nicht bewertet.

Aus der CAPRIE-Studie selbst geht hervor, dass das Auftreten schwerer Blutungen zugunsten von Clopidogrel ausfiel. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die verwendete Dosis von ASS von 325 mg pro Tag unüblich hoch dosiert ist. Üblich ist heute 100 mg ASS pro Tag. Die subjektiven gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Dyspepsie etc. sind ebenso dosisabhängig wie auch die Blutungskomplikationen (Topol L. et al. 2003, Jusuf et al. 2001). Bei ASS-Dosierungen von > 150 mg pro Tag steigt das Risiko von Blutungskomplikationen signifikant an. Insofern sind die Aussagen der CAPRIE-Studie auf den klinischen Alltag nicht übertragbar und überschätzen das ASS-Risiko.

Dem IQWiG ist beizupflichten, dass direkt vergleichende Untersuchungen eine valide Grundlage sind, um häufigere Nebenwirkungen zu vergleichen. Siehe hierzu zum Beispiel auch Hankey, G.J.: Is clopidogrel the antiplatelet drug of choice for high-risk patients with stroke/TIA?: no, in: J. Thromb. Haemost. 3 (2005), S. 1137-1140.

Andere Studien, wie die hier auch angeführte von Hallas, sind, wie die Autoren selbst schreiben, eingeschränkt in die Risikobewertung einzubeziehen. So ist zum Beispiel bei der Bewertung von Clopidogrel auch die Entstehung von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura zu berücksichtigen (Bennett, C.L.; Connors, J.M.; Carwile, J.M. et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel, in: N. Engl. J. Med. 342 (2000), S. 1773-1777). Diese sind in den Fachinformationen auch angegeben.

Zu berücksichtigen ist auch, dass gemäß Fachinformation „die Inzidenz anderer Blutungen bei Patienten, die Clopidogrel erhielten, höher als bei Patienten unter ASS (7,3 % im Vergleich zu 6,5 %)“ waren. „Jedoch war die Inzidenz schwerwiegender Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (0,6 % im Vergleich zu 0,4 %). ... Die Inzidenz intrakranieller Blutungen betrug bei Patienten, die Clopidogrel erhielten, 0,4 % gegenüber 0,5 % bei Patienten, die ASS erhielten.“ (Fachinformation Iscover, Stand: Juni 2007). Insofern liegen gemäß Fachinformation im Hinblick auf die CAPRIE-Studie doch sehr differenzierte Aussagen vor, die keineswegs den Schluss zulassen, dass das Blutungsrisiko von Clopidogrel im Vergleich zu ASS zu vernachlässigen ist.

Wünschenswert wären allerdings Untersuchungen mit den heute üblichen Dosierungen von ASS. Insofern ist dem IQWiG zuzustimmen, dass keine ausreichende Datenbasis zum direkten Vergleich vorliegt.

## Beschluss

Keine Änderung

### 2.2.2

#### • Einwand (17):

Die Arbeit von Ringleb und Bhatt sind solide Subgruppenanalysen und müssen ebenso wie eine Post-hoc-Analyse von Patienten mit Diabetes mellitus mit einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 12 % Berücksichtigung finden.

#### Stellungnahme:

Das Zitat 38 ist die Stellungnahme der Firma im IQWiG-Bericht. Es handelt sich nicht um eine eigene klinische Studie beziehungsweise Subgruppenanalyse.

Zitat 39: Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W: Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events, Stroke 2004;35(2):528-32

Es handelt sich um multivariante Analysen der CAPRIE-Studie. Wie die Autoren selbst schreiben, sind die Resultate eingeschränkt durch die Natur von Post-hoc-Analysen nicht prädefinierter Subgruppen, die das Risiko inkompletter anamnestischer Daten in sich bergen sowie Imbalancen zwischen den Beobachtungsgruppen. Sie weisen aber auch darauf hin, dass die so genannte High-Risk-Gruppe ungefähr 4.500 Patienten waren.

Es handelt sich um eine echte Subgruppenanalyse und nicht um eine Analyse unterschiedlicher Krankheitsentitäten, wie sie das IQWiG vorgenommen hat. Die Annahme

der Autoren selbst, dass die Patienten ihre Ereignisse vor Einschluss in die Studie unter ASS erlitten haben, ist spekulativ und durch Daten nicht untermauert.

Aus dieser Subgruppenanalyse hat sich kein international etablierter Score entwickelt, der die Gabe von Clopidogrel in den verschiedenen Leitlinien nach Risiken generell aufteilt, siehe unten. Ein solcher Score bedürfte auch der Validierung durch prospektive Studien.

Zitat 40: Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ: Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery, *Circulation* 2001;103(3):363-8

Bhatt nahm eine Subgruppenanalyse der CAPRIE-Studie für die Patienten, die bereits kardiologisch voroperiert waren, vor. Auch sie weisen darauf hin, dass ihre Subgruppenanalyse nicht geplant war. Außerdem waren die Angaben zur Revaskularisation in der Studie unvollständig.

Auch hier gilt, dass es sich um eine klassische Subgruppenanalyse handelt und nicht, wie beim IQWiG vorgenommen wurde, um eine Analyse verschiedener Krankheitsentitäten mit unterschiedlichem Risiko für die Entstehung thrombembotischer Ereignisse.

Diese Subgruppenanalysen führen wegen der beschriebenen methodischen Mängel nicht zu verlässlichen Aussagen, deshalb kann ihnen nicht gefolgt werden.

## Beschluss

Keine Änderung

### 2.2.3

- Einwand (18):

Die alleinige Fokussierung auf randomisierte Studien hat verhindert, dass die CAPRA-Studie einbezogen wurde. Sie deutet an, dass die Wirksamkeit unter Versorgungsbedingungen von Clopidogrel noch erhöht sei. Die Aufgabe des G-BA sei es, die reale Versorgung im Blick zu haben (Zitat 41).

Stellungnahme:

Die angeführte CAPRA-Studie wird hier nicht zitiert.

Das Zitat 41 ist ein juristischer Vortrag von Prof. Franke und Hart.

Beschluss

Keine Änderung

### 2.3

- Einwand (19):

Es sollten weitere Daten als RCT für die Versorgungswirklichkeit hinzugezogen werden. Ursachen der geringen externen Validität müssen berücksichtigt werden (Zitate 42, 43, 44, 45).

RCT haben eine hohe interne Validität, aber die Übertragung ist eingeschränkt (Prof. Schwarz Zitat 46). In der Literatur wird die komplementäre Berücksichtigung nicht randomisierter Studien gefordert (Zitate 47, 48). Das IQWiG versucht, „efficacy“ als Surrogat

der „effectiveness“ zu verwenden, dabei geht es davon aus, dass die „effectiveness“ immer kleiner oder maximal gleich groß sei wie die „efficacy“ (Zitat 49).

Diese axiomatische Annahme ist allerdings durch systematische Vergleiche falsifiziert worden (Zitate 48, 50).

Beispielsweise hat die CAPRA-Studie (Zitat 51) gezeigt, dass die Rate an Folgeereignissen deutlich höher in der ASS-Gruppe liegt als in der Clopidogrel-Gruppe (Zitat 51). Clopidogrel senkt die NNT pro Jahr für die Folgeereignisse. Die Übertragung des relativen Risikos ist dabei die allgemein akzeptierte wissenschaftliche Vorgehensweise (Zitate 51, 52, 53). Die CAPRA-Studie ist konservativ, d. h. der Vorteil für Clopidogrel gegenüber ASS in der Versorgungswirklichkeit wird eventuell noch unterschätzt, da grundsätzlich die Einnahmetreue bei chronischer Medikamenteneinnahme in der Normalversorgung gering ist (Zitate 54, 55).

#### Stellungnahme:

Das Zitat 42 beschreibt sachgerecht die Limitierungen bezüglich der Übertragbarkeit von RCT auf den klinischen Alltag. Es weist aber in seiner Zusammenfassung nachdrücklich darauf hin, dass randomisierte Studien und systematische Reviews die verlässlichste Datenbasis sind. Es fordert allerdings, dass eine kritische Perzeption von klinischen Studien bezüglich der Übertragbarkeit stattfindet. Die hier gemachten Aussagen von Rothwell stützen ausdrücklich nicht, Daten niedrigeren Evidenzniveaus hinzuzuziehen.

Zitat 43 ist die deutsche Übersetzung des Artikels, insofern ergeben sich keine Änderungen.

Zitat 44 ist die Ausarbeitung zu der Problematik von Cochrane selbst, die gerade die Notwendigkeit randomisierter klinischer Studien betont.

Zitat 45 weist auf das Paradoxon hin, dass Studien die Basis von Zulassungen sind, während häufig die Marktrücknahme auf Beobachtungsdaten gestützt sind, die ebenfalls



von den Zulassungsbehörden akzeptiert werden. Der Autor plädiert für die Ergänzung von RCT durch Beobachtungsstudien. In dem hier gewählten Kontext handelt es sich insbesondere auch um Studien zu Nebenwirkungen. Es ist unbestritten, dass insbesondere Nebenwirkungen von geringster Häufigkeit durch andere Verfahren als RCT aufgedeckt werden müssen.

Zitat 46 sind offensichtlich Folien, aber keine eigenen Studien.

Zitat 47 (Black) fasst seine Ausführungen dahingehend zusammen, dass die Grenzen von Beobachtungsstudien ausreichend beschrieben sind. Er sieht randomisierte Studien und nicht randomisierte Studien beziehungsweise experimentelle Studien und Beobachtungsstudien als komplementär an. Wenn klinische Studien nicht durchgeführt werden können, sind gut gemachte Beobachtungsstudien eine Alternative. Außerdem können beide einen wichtigen Beitrag leisten für ihre jeweiligen Fragestellungen.

Zitat 48 geht unter anderem der Frage im Rahmen einer systematischen Untersuchung nach, ob randomisierte Studien sich wesentlich unterscheiden bezüglich des Behandlungseffektes von nichtrandomisierten. Es wurden 18 Veröffentlichungen identifiziert. Hauptergebnis der Studie sei, dass keine der Studientypen konsistent größere Behandlungseffekte aufzeigt. Die begrenzten Daten würden anzeigen, dass die Resultate nichtrandomisierter Studien im Vergleich zu randomisierten Studien, wenn beide die gleichen Einschlusskriterien und prognostischen Faktoren ausreichend berücksichtigen, in etwa gleiche Resultate zeigen würden. Die Autoren empfehlen, dass, wenn es ausreichende Gründe dafür gäbe, nicht zu randomisieren, nichtrandomisierte Studien nützlich sein könnten.

Zitat 49 ist ein Thesenpapier des IQWiG.

Zitat 50 ist eine Ausarbeitung von Kunz und Oxman. Sie beruht auf einer systematischen Recherche, gefunden wurden elf Studien. Die Fragestellung war, ob randomisierte und nichtrandomisierte Studien beziehungsweise ob adäquate Randomisierung versus nicht-

adäquate Randomisierung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass keine Randomisierung beziehungsweise inadäquate Randomisierung die Effektgröße überschätzt. Das Ergebnis unterstützt den Gebrauch randomisierter Studien.

Alle hier eingereichten methodischen Arbeiten stützen nachdrücklich die Verwendung randomisierter klinischer Studien, soweit sie möglich und von der Fragestellung her adäquat sind. Sie stützen nachdrücklich, nicht generell Beobachtungsstudien durchzuführen und stützen von daher auch nicht den Standpunkt des Einwänders.

Zitat 51: Caro JJ, Migliaccio-Walle K: Generalizing the Results of Clinical Trials to Actual Practice: The Example of Clopidogrel Therapy for the Prevention of Vascular Events. CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group, Am J Med 1999; 107:568-572

In der Veröffentlichung von Caro wurde ein Vergleich der ischämischen Ereignisraten von 12.931 Aspirin-Anwendern aus den Jahren 1990 bis 1995 verglichen mit einer relativen Risikoreduktion von 8,7 %, die aus der CAPRIE-Studie genommen wurden. Es handelt sich nicht um eine Registerstudie zu verschiedenen Interventionen. Insofern ist die Aussagefähigkeit der Untersuchung stark im Hinblick auf NNT eingeschränkt.

Die Argumentation des Stellungnehmers ist unverständlich, da die NNT der Kehrwert der absoluten Risikoreduktion ist.

Das Zitat 52 nennt beispielsweise auch auf Seite 168 absolute Risiken und im Zitat 53 sind jeweils die Event-Raten, das Odd-Ratio und die Odds-Reduktion für die verschiedenen Ereignisse angegeben.

Zitat 54 ist eine weitere Studie des Autors Caro et al. (Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, et al.: Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice, Can Med Assoc J. 1999;161:493– 497). Es wurden 1725 Patienten beobachtet bezüglich der Entwicklung von Schlaganfällen unter ASS, Warfarin, keine Behandlung beziehungsweise Patienten, die zwischen Behandlungen hin und her wechselten.

Clopidogrel war nicht Bestandteil der Studie. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass die zu Warfarin gefundenen Ergebnisse in randomisierten Studien sich in dieser Observationsstudie bestätigen. Allerdings waren die Patienten in den Studien jünger und hatten weniger schwere Begleiterkrankungen. Bezüglich Acetylsalicylsäure fand sich ein statistisch signifikanter, wenn auch kleiner Effekt im Vergleich zu drei Studien, die lediglich eine grenzwertige statistische Signifikanz aufweisen konnten.

Da die Studie Clopidogrel nicht enthielt, lassen sich hieraus letztlich keine Schlussfolgerungen für die Umsetzung des in Frage stehenden Beschlusses ziehen.

Zitat 55 beschäftigt sich nicht mit Clopidogrel, von daher ist sie auf den konkreten Fall nicht anwendbar.

## Beschluss

Keine Änderung

## 2.4

- a) Einwand (20):

In der aktuellen Leitlinie der DGN und DGS wird eine Risikokategorisierung von Schlaganfallpatienten empfohlen. Mit dem Essener Stroke Risk Score ist dazu ein einfaches Instrument entwickelt worden. Die DGN- und DGS-Leitlinien empfehlen, Patienten mit hohem Risiko (Rezidivrisiko  $\geq 4$  %/Jahr) und bei begleitender symptomatischer pAVK auf Clopidogrel einzustellen.

Angeführt werden die Zitate 56 und 57.

## Stellungnahme:

Zitat 56: Bhatt D, Marso S, Hirsch A, Ringleb P, Hacke W, Topol E.: Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus, Am J Cardiol 2002;90(6):625-8

Es handelt sich um eine Subgruppenanalyse der CAPRIE-Studie in der Untergruppe der Diabetiker. Wie die Autoren selbst mitteilen, war diese Gruppenanalyse nicht präspezifiziert und sie war auch nicht ausreichend gepowert. Außerdem waren die Dauer und die Schwere des Diabetes nicht bekannt. Zusätzlich gab es keine Angaben über die Einstellung des Diabetes.

Diese von den Autoren selbst in der Publikation gemachten Angaben zeigen die geringe Belastbarkeit der Aussage.

Zitat 57: Diener H, Ringleb PA, Savi P.: Clopidogrel for the secondary prevention of stroke, Exp Opin Pharmacother 2005;6(5):755-64

Die Arbeit von Diener und Mitarbeiter ist eine Übersichtsarbeit. Unter Punkt 3.3 berichten sie, dass sie auf der Grundlage einer Subgruppenanalyse der CAPRIE-Studie und der Identifizierung von Risikofaktoren ein Modell entwickelt haben für die Risikounterscheidung. Bei einem Risiko über 4 % für einen Schlaganfall beziehungsweise von 3 bis 6 Punkten in der Modellberechnung besteht nach Ansicht der Autoren ein größerer Nutzen von Clopidogrel als von ASS. Wie die Autoren selbst schreiben, ist eine prospektive Validierung des Modells notwendig und wurde auch bereits initiiert. Über Ergebnisse berichten sie nicht. Insofern müssen zunächst die Ergebnisse der Validierung abgewartet werden.

Die DGN-DGS-Leitlinie wird hier nicht aufgeführt, sie wird allerdings als Zitat 58 vom Einwänder eingereicht.

Bezüglich Clopidogrel finden sich folgende Ausführungen (Seite 14):

„Thrombozytenfunktionshemmer

- Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam (↑↑↑) (**A**). Dies gilt für ASS (50–150 mg), ASS plus Dipyridamol und Clopidogrel (75 mg) (**A**).
- Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult und geringem Rezidivrisiko (< 4%/Jahr) wird die tägliche Gabe von 50–150 mg Acetylsalicylsäure empfohlen (**B**).

- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ( $\geq 4\%$  pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Acetylsalicylsäure plus 200 mg retardiertem Dipyridamol empfohlen (B).
- Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (4% pro Jahr) und zusätzlicher pAVK wird Clopidogrel 75 mg empfohlen (C).
- Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird Clopidogrel empfohlen (A).
- Bei Patienten, die unter ASS-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulkus entwickeln, wird nach einer Karenzzeit die Fortsetzung der ASS-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpen-Hemmer empfohlen (B).
- ASS in Dosierungen  $> 150$  mg führt zu einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen ( $\uparrow$ ).
- Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel, führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen ( $\uparrow\uparrow$ ).
- Die Dauer einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wurde bisher jenseits des 4. Jahres nach dem initialen Ereignis nicht untersucht. Theoretisch sollte die Prophylaxe, wenn toleriert, lebenslang erfolgen (C).
- Kommt es unter ASS zu einem erneuten ischämischen Ereignis, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden. Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, erfolgt eine orale Antikoagulation. Wenn sich das Rezidivrisiko nicht verändert hat (4 %/Jahr), wird die Prophylaxe mit ASS fortgesetzt (C).

Ansonsten siehe oben.

- Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall und akutem Koronarsyndrom sollten mit der Kombination von 75 mg Clopidogrel und 75 mg ASS über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt werden ( $\uparrow$ ) (C).“

(Hervorhebung durch Auswerter)

---

4 Im vorgelegten Dokument Nr. 58 wie folgt wiedergegeben: “(&grgl; 4% pro Jahr)“

Damit wird in dieser Leitlinie bei Patienten mit hohem Risiko nicht Clopidogrel, sondern ASS plus Dipyridamol empfohlen. Die „Clopidogrel-Monotherapie“ wird nur mit der niedrigsten Empfehlungsstärke (C) bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko ( $\geq 4$  %/Jahr) und zusätzlicher pAVK sowie bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS empfohlen, Empfehlungsgrad A.

Somit sehen die beiden Fachgesellschaften - wie das IQWiG - einen besonderen Nutzen von Clopidogrel bei der Indikation pAVK.

## Beschluss

Keine Änderung

### • b) Einwand (21):

Die European Stroke Initiative (EUSI) hat in ihrer Leitlinie zur Schlaganfallprävention aus dem Jahr 2003 auf Grundlage der CAPRIE-Daten und der Subgruppenanalysen Clopidogrel als effektiver als ASS angesehen und bezeichnet es als Mittel der Wahl bei Patienten mit Kontraindikationen beziehungsweise Nebenwirkungen (Zitat 58).

### Stellungnahme:

Das Zitat 58 ist nicht die europäische Leitlinie aus 2003, sondern die der DGN und DGS. Die Leitlinie ist im Internet frei zugänglich, so dass sie zusätzlich hinzugezogen wurde. Die Leitlinie führt im Original auf Seite 321 Folgendes aus:

„*Clopidogrel*. Clopidogrel is slightly more effective than aspirin in preventing vascular events [CAPRIE Steering Committee, 1996]. It is the agent of choice in patients with con-

tra-indications, or adverse effects, to aspirin and may be more effective in higher risk patients (...) and after coronary surgery [...].”<sup>5</sup>

Der Bundesausschuss hat sich in seiner Formulierung der Arzneimittel-Richtlinien unter a) im dritten Spiegelstrich bereits eindeutig dafür ausgesprochen, Clopidogrel bei ASS Unverträglichkeit, soweit wirtschaftlichere Alternativen fehlen, als verordnungsfähig zu betrachten.

## Beschluss

Keine Änderung

### • c) Einwand (22):

Die American Heart Association/American Stroke Association, Council on Stroke, formulieren eine Level-A-Einschätzung bezüglich ihrer Empfehlung zu Clopidogrel:

„Clopidogrel may be considered over aspirin alone on the basis of direct-comparison trials. Insufficient data are available to make evidence-based recommendations with regard to choices between antiplatelet options other than aspirin. Selection of an antiplatelet agent should be individualized based on patient risk factor profiles, tolerance, and other clinical characteristics.“ (Zitat 59).

### Stellungnahme:

Zitat 59 ist die entsprechende Leitlinie, das Zitat wörtlich enthält aber Klammern, die hier vom Stellungnehmer weggelassen wurden:

„The combination of aspirin and extended-release dipyridamole is suggested instead of aspirin alone (Class IIa, Level of Evidence A), and clopidogrel may be considered in-

---

<sup>5</sup> European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003, in: Cerebrovasc. Dis. 16 (2003), S. 311-337.

stead of aspirin alone (Class IIb, Level of Evidence B) on the basis of direct-comparison trials. Insufficient data are available to make evidence-based recommendations about choices between antiplatelet options other than aspirin. The selection of an antiplatelet agent should be individualized on the basis of patient risk factor profiles, tolerance, and other clinical characteristics.” (S. 594)

Class II a ist wie folgt definiert: “Weight of evidence or opinion is in favor of the procedure or treatment” (S. 578)

Class IIb: „Usefulness/efficacy is less well established by evidence or opinion”

Level of Evidence B: „Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies”

Eine Evidenz A besteht nach dieser Leitlinie für die Kombination von Aspirin und Dipyridamol im Vergleich zu ASS allein. Ein Evidenz-B-Level besteht für Clopidogrel anstelle von Aspirin. In den Arzneimittel-Richtlinien geht es um die Monotherapie von Clopidogrel. Daher ist es hier nicht, wie der Einwänder schreibt, eine Level-A., sondern eine Level-B-Empfehlung.

Im Weiteren führen aber die Leitlinienersteller aus, dass es keine ausreichende Evidenz für die Auswahl eines der Arzneimittel gibt. Im Rahmen der Konkretisierung der Wirtschaftlichkeit würde dies bedeuten, dass in der Regel, d. h. wenn keine medizinischen Gründe dagegen sprechen, das preiswertere Arzneimittel zu bevorzugen ist.

Beschluss

Keine Änderung



## 2.5

- Einwand (23):

Der Berichtsplan nennt unter „3.3 Zielgrößen“ nicht die Patientenzufriedenheit. Dies widerspricht dem Methodenpapier in der Version V2.0. Dieser Fehler muss durch eine nachholende Recherche und Bewertung die Zielgröße betreffender Studien geheilt werden.

### Stellungnahme:

Der G-BA ist nicht verpflichtet, den Abschlussbericht zur Nutzenbewertung von Clopidogrel und ASS unter dem Gesichtspunkt einer nachholenden Recherche und Bewertung zu der Zielgröße Patientenzufriedenheit an das IQWiG zurückzugeben. Dies ergibt sich aus § 35b Abs. 1 S. 4 SGB V, in dem die vom Gesetzgeber für die Beurteilung des Patientennutzens als wesentlich erachteten Kriterien aufgeführt sind. Danach sollen beim Patientennutzen insbesondere die

Verbesserung des Gesundheitszustandes,

Verkürzung der Krankheitsdauer,

Verlängerung der Lebensdauer,

Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine

Verbesserung der Lebensqualität

berücksichtigt werden. Die Patientenzufriedenheit ist hingegen nicht ausdrücklich als ein Kriterium aufgeführt. Auch wenn es sich bei dieser Aufzählung nicht um eine abschließende Aufzählung handelt, genügt der IQWiG Abschlussbericht den gesetzlichen Anforderungen, wenn er zumindest die in § 35b Abs. 1 S. 4 SGB V ausdrücklich genannten Kriterien zum Patientennutzen berücksichtigt.

## Beschluss

Keine Änderung

## 2.6

- Einwand (24):

Das IQWiG hat Daten aus RCT zur Zielgröße Hospitalisierung nicht berücksichtigt. Bhatt (Zitat 60) hat die Hospitalisierung der zirka 20.000 Patienten in beiden Armen der CAPRIE-Studie miteinander verglichen und eine signifikante Überlegenheit von Clopidogrel plus ASS gegenüber Placebo plus ASS festgestellt. Die durchschnittliche Nachbeobachtung lag bei 1,6 Jahren, verglichen wurden sowohl Aufnahmen wegen ischämischer Ereignisse (Wirkung) oder Blutungen (Nebenwirkungen). Die Gesamtzahl lag in der Clopidogrel-plus-ASS-Gruppe bei 1.502 gegenüber 1.673 in der ASS-plus-Placebo-Gruppe ( $p = 0,010$ ). Das IQWiG hat die Ergebnisse nicht berücksichtigt und bezeichnet sie als nicht valide.

### Stellungnahme:

Wie der Stellungnehmer richtig schreibt, bezieht sich Bhatt in der Publikation Zitat 60 (Bhatt et al.: Treatment with Clopidogrel results in a significant decrease in the need for rehospitalization for ischemic events or bleeding compared to aspirin, Am H J 2000; 140: 68-73) auf die CAPRIE-Studie. In der CAPRIE-Studie erhielten die Patienten 75-mg-Tabletten Clopidogrel plus Aspirin-Placebo oder 325-mg-Tabletten Aspirin plus Clopidogrel-Placebo. Die Angabe des Stellungnehmers, dass es eine Clopidogrel-plus-ASS-Gruppe gegeben hat, bei der 1.502 Krankenhausaufnahmen stattfanden, ist falsch. Vielmehr wurden die Hospitalisationsraten in der Monotherapie von Clopidogrel versus ASS ausgewertet.

Das IQWiG hat die Studie von Bhatt sehr wohl berücksichtigt. Auf Seite 64 des Berichts wird sie unter Ziffer 5.3.4 aufgeführt. Wie das IQWiG richtig schreibt, wurden 3.500 (36,6 %) in der Clopidogrel-Gruppe im Krankenhaus aufgenommen versus 3.573

(37,4 %) in der ASS-Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant. In Tabelle 2 in der Publikation ist ein p-Wert von 0,257 angegeben, nicht signifikant.

Der Stellungnehmer hat hier auch verkürzt von Hospitalisierung gesprochen. Die Zahlen, die er angibt, beziehen sich aber auf die Rehospitalisierung und damit nur auf eine Untergruppe.

## Beschluss

Keine Änderung

## 2.7

### 2.7.1

- a) Einwand (25):

Eine IQWiG-Bewertung, die die Gabe von ASS plus PPI bei Patienten mit Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren propagiert, fordert einen nicht zulassungsgemäßen, kontraindizierten Einsatz eines Arzneimittels. Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre sind bei ASS-Präparaten - auch wenn sie niedrig dosiert sind - durchgängig als Gegenanzeige aufgeführt.

#### Stellungnahme:

Dies ist korrekt, siehe Musterfachinformation Nr. acetylsalicylsaeu-re\_kard\_oral\_spcde\_2005-08-31\_005 vom 31.08.2005. Allerdings gilt das Gleiche auch für Clopidogrel, siehe Fachinformation zu Iscover® 75 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2007, 4.3 Gegenanzeigen:

„Akute pathologische Blutungen, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen.“

Nicht richtig ist, dass das IQWiG Therapien propagiert, vielmehr ist es gesetzliche Aufgabe des IQWiG, Bewertungen vorzunehmen.

## Beschluss

Keine Änderung

- b) Einwand (26):

Während die Studie von Ng 2004 nicht in die Bewertung einging, führt allein das Resultat der ebenfalls grob mangelhaften, d. h. potenziell irreführenden Studie von Chan 2005 zu dem Bewertungsergebnis des IQWiG. Dieser Schluss verstößt gegen die Methodik des IQWiG, da die biometrischen Qualitätsbewertungen anhand der in den Extraktionsbögen (siehe Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung einer Sensitivitätsanalyse unterzogen werden müssen. Angeführt wird Zitat 12. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse kann nur sein, dass die Aussage der Studie unberücksichtigt bleibt.

## Stellungnahme:

Das Zitat 12 ist der Berichtsplan des IQWiG. Unter „Informationssynthese und Analyse“ sind unter anderem auch Sensitivitätsanalysen aufgeführt worden. Sensitivitätsanalysen sind hier im Sinne von Bewertungen zu sehen und nicht gleichzusetzen mit den Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, wie sie unter 3. aufgeführt werden. Insofern war das Vorgehen des IQWiG richtig. Die Studie von Chan erfüllte die Ein- und Ausschlusskriterien, die Bewertung dieser Studie innerhalb des IQWiG-Berichts führt nicht dazu, dass sie ausgeschlossen wird, sondern dazu, dass sie als mit Mängeln behaftet vom IQWiG eingestuft wird.

Das Vorgehen ist methodisch insofern sachgerecht.

## Beschluss

Keine Änderung

### • c) Einwand (27):

Weitere Schwächen der Studie sind in der Anhörung aufgeführt worden, ohne dass dies dann zu einer Einstufung der Studie als methodisch mangelhaft geführt hätte (Zitat 61).

### Stellungnahme:

Zitat 61: Garcia Rodriguez LA, Jick H: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs, Lancet 1994; 343 (8900): 769-72

Es handelt sich um eine Studie, die der Frage nachgeht, inwieweit nichtsteroidale Antirheumatika das Risiko gastrointestinaler Blutungen und Perforation in sich bergen. Es handelt sich nicht um eine Untersuchung zu Clopidogrel. Insofern ist diese Studie in diesem Zusammenhang nicht zielführend.

Allerdings hat das IQWiG unter Hinzuziehung von Informationen des Autors selbst die Chan-Studie bewertet und als letztlich „mit groben Mängeln behaftet“ angesehen (S. 6 des IQWiG-Berichts). Insofern folgt das IQWiG der Argumentation des Einwänders.

## Beschluss

Keine Änderung

- d) Einwand (28):

In der CAPRIE-Studie war Clopidogrel verträglicher als ASS (Zitat 18). Dies wird bestätigt durch eine aktuelle Fall-Kontroll-Studie (Zitat 37).

Stellungnahme:

In der CAPRIE-Studie wurde, wie oben ausgeführt, eine hohe Dosis von ASS verwendet. Da die Nebenwirkungen von ASS dosisabhängig sind, führt dies zu einer Überschätzung der Nebenwirkungen in der ASS-Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie mit ASS. Ansonsten siehe oben.

Zitat 37: Zu der Studie von Hallas sind oben bereits Ausführungen gemacht worden.

Beschluss

Keine Änderung

- e) Einwand (29):

Aus klinischer Sicht ist es sinnvoll, die Kombination von Clopidogrel mit einem PPI bei Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Komplikationen einzusetzen, diese ist jedoch bislang nicht in randomisierten Studien untersucht worden (Zitat 62).

Stellungnahme:

Eine Empfehlung, ohne dass eine entsprechende Untersuchung vorliegt, kann datenbasiert nicht erfolgen.

Beschluss

Keine Änderung

### 2.7.2

- Einwand (30):

Es gibt auf nationaler und europäischer Ebene für jedes zugelassene Arzneimittel ein gesetzlich geregeltes kontinuierliches Überwachungsverfahren durch die zuständigen Zulassungsbehörden (Zitate 63 und 64). Das Arzneimittelgesetz legt eine umfassende Meldepflicht bekannt gewordener Nebenwirkungen fest. Das BfArM übernimmt den gesetzlichen Auftrag zur zentralen Erfassung und Auswertung. Der Stellungnehmer sieht keine gesetzliche Grundlage, dass das IQWiG nunmehr diese Aufgabe der Beurteilung der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln übernimmt.

Stellungnahme:

Die Zitate 63 und 64 sind Screenshots des BfArM beziehungsweise der EMA und keine eigenständigen Dokumente.

Es ist unstrittig, dass die Pharmakovigilanz zu den Aufgaben der Zulassungsbehörden gehört, ebenso wie die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit. Dies ist auch nicht gesetzliche Aufgabe des IQWiG. Allerdings nennt § 35 b unter anderem als einen Parameter für den Patientennutzen die Verringerung der Nebenwirkungen. Insofern findet sich ein Auftrag im Sozialgesetzbuch V, der eine vergleichende Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen fordert, während die Bewertung bei den Zulassungsbehörden in der Regel einzelne Wirkstoffe und/oder Arzneimittel und/oder Wirkstoffgruppen beinhaltet.

Beschluss

Keine Änderung

## C 1

- Einwand (31):

Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinien sollte nicht getrennt für die Mono- und Kombinationstherapie für Clopidogrel erfolgen. In der ärztlichen Praxis wird häufig nicht zwischen „Monotherapie“ und der „Kombinationstherapie“ unterschieden.

Das vorzeitige Absetzen von Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris sowie Myokardinfarkt mit und ohne ST-Hebung) birgt die Gefahr eines Rezidivrisikos (Zitat 65).

Das Gleiche gilt für medikamentenbeschichtete Stents (Zitate 66 bis 68).

Die Nichtübernahme durch Kostenträger hat zu Todesfällen in den Niederlanden geführt (Zitat 69). Das Absetzen von Clopidogrel ist als grobes ärztliches Fehlverhalten mit fatalen Folgen für den Patienten zu bewerten (Zitat 70).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) empfiehlt ebenso wie die FDA insbesondere bei Hochrisikopatienten die doppelte Plättchenhemmung. Dies spiegelt sich auch in weiteren Leitlinien wider (Zitate 71 bis 74).

Auch das Gebot der Normenklarheit und -bestimmtheit ist zu beachten (vgl. BVerfGE 83, 130, 145; 86, 288, 311; 108, 52, 75; 110, 33, 57).

### Stellungnahme:

Dass in der ärztlichen Praxis der Arzt nicht zwischen Mono- und Kombinationstherapie unterscheiden kann, wird nicht durch Daten gestützt. Es ist auch unverständlich, weil beispielsweise in der von den Einwändern selbst genannten Leitlinie der DGN und DSG in Zusammenhang mit der Thrombozytenfunktionshemmung von „Kombination“ gesprochen wird.



Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass die Anwendungsgebiete selbst in der Fachinformation unter dem zweiten Spiegelstrich jeweils lauten: „in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)“ beziehungsweise „in Kombination mit ASS“, während es die Hersteller unterlassen, unter dem ersten Spiegelstrich eindeutig auf die Monotherapie hinzuweisen. Insofern sind gerade die Fachinformationen zu clopidogrelhaltigen Arzneimitteln nicht eindeutig, hier wäre es sicherlich eine Verbesserung, wenn die in der Anhörung geforderte Klarheit hier eingebracht würde.

Für den Bundesausschuss ist das Argument nicht tragend.

Zitat 65: In der Studie wurde Clopidogrel plus ASS verglichen mit Placebo plus ASS beim akuten Koronarsyndrom. Es handelt sich um eine der Zulassungsstudien für Clopidogrel in Kombination mit ASS beim akuten Koronarsyndrom. Da Gegenstand der Studien nicht die Monotherapie war, ist die Argumentation nicht zielführend.

Zitat 66 ist eine Übersichtsarbeit von Baer und Erdmann. Sie empfehlen für die Dauer von vier Wochen die Thrombozytenaggregation mit ASS und Clopidogrel trotz fehlender Zulassung für die „kombinierte Gabe bei unbeschichteten Stents“.

Zitat 67 ist eine Arbeit von Eisenstein et al. Sie führten eine Observationsstudie an konsekutiven Patienten mit Stents durch. Ausgewertet wurden vier Gruppen:

- DES<sup>6</sup> plus Clopidogrel
- DES ohne Clopidogrel
- BMS<sup>7</sup> mit Clopidogrel
- BMS ohne Clopidogrel.

---

6 DES = drug-eluting stent

7 BMS = bare-metal stent

Vergleicht man die adjustierten Outcomes Tod und Myokardinfarkt der beiden Stents ohne Clopidogrel, ergibt sich ein Wert von 7,2 % unter DES und 6,0 % unter BMS. Insofern ist das Risiko mit dem „drug-eluted stent“ deutlich erhöht. Vergleicht man die beiden Zahlen mit und ohne Clopidogrel, findet sich ein deutlicher Vorteil für DES mit Clopidogrel von 3,1 zu 5,5 %.

Zitat 68 ist ebenfalls eine Beobachtungsstudie von Pfisterer aus Basel. Hier ergab sich, dass sich nach 18 Monaten der Endpunkt Tod oder Herzinfarkt zwischen DES und BMS nicht unterschied, allerdings zeigten sich nach dem Absetzen von Clopidogrel 4,9 % Ereignisse in der DES-Gruppe versus 1,3 % in der BMS-Gruppe.

Zitat 69 sind kasuistische Beobachtungen.

Aus den hier vorgelegten Beobachtungsstudien von Pfisterer und Eisenstein ergibt sich die Frage, ob es nicht Vorteile für den „bare-metal stent“ gibt. Außerdem ergeben sich Hinweise darauf, dass eine Thrombozytenaggregation nach DES-Stent notwendig ist.

Die Zulassung der clopidogrelhaltigen Arzneimittel betrifft aber beim Stent lediglich die Kombinationstherapie.

Zitat 70 ist keine klinische Studie, sondern Silber et al. äußern sich generell zum Herzinfarktrisiko nach Stentimplantation ohne Clopidogrelgabe. Zum damaligen Zeitpunkt war Clopidogrel nach Stentimplantation noch Off-Label. Durch die neue Zulassung besteht jetzt eine andere Situation.

Zitat 71 ist ein Kommentar von Prof. Dietz, der als Handlungsempfehlung für einen bedachten und zurückhaltenden Einsatz von Stents plädiert. Bei Hochrisikopatienten wird die doppelte Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel nach DES-Implantation empfohlen.

Zitat 72 ist eine Äußerung zum Off-Label-Use. Wie oben bereits dargelegt, ist Clopidogrel für diese Indikation zugelassen worden.

Auch im Zitat 73, American Heart Association et al., wird die duale Thrombozytenhemmung nach DES-Stentimplantation empfohlen.

Die gleiche Empfehlung findet sich bei der europäischen Fachgesellschaft (Zitat 74).

Alle Leitlinien beziehen sich auf die Kombinationstherapie und nicht auf die Monotherapie, so dass sich hieraus keine Änderung ergibt. Da der Arzt beide Medikamente verordnen muss, wenn er zulassungsgerecht Clopidogrel einsetzen will, kann es hier gar nicht zu Verwechslungen kommen.

Soweit der G-BA bei seiner Beschlussfassung über die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel zwischen der Mono- und der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels mit ASS differenziert, wird dadurch das Gebot der Normenbestimmtheit und Normenklarheit nicht verletzt. Die zwischen Mono- und Kombinationstherapie differenzierende Beurteilung von Clopidogrel hat ihren Grund in der Zulassung dieses Arzneimittels, in der zwischen zwei Anwendungsgebieten, namentlich einer Monotherapie einerseits und einer Kombinationstherapie des Arzneimittels Clopidogrel mit ASS andererseits unterschieden wird. Die gemäß aktueller Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiete lauten:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischen Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
  - Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer per-

kutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, **in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)**<sup>8</sup>.

- Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, **in Kombination mit ASS**<sup>9</sup> bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt."

Zwar verwendet die Fachinformation den Begriff der Monotherapie und Kombinationstherapie nicht ausdrücklich. Aus der Verwendung der Wörter "in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)" unter dem ersten und zweiten Spiegelstrich des Anwendungsgebietes "Patienten mit akutem Koronarsyndrom" folgt jedoch im Gegenschluss für die Auslegung der Indikationen, wie sie unter Punkt 1 der Anwendungsgebiete aufgeführt sind (und bei denen der Zusatz "in Kombination mit ASS" fehlt), dass es sich um Krankheitsentitäten handelt, bei denen Clopidogrel als Monotherapie indiziert ist. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass bereits auf Zulassungsebene zwischen einer Monotherapie von Clopidogrel und einer Kombinationstherapie von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom differenziert wird.

Im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln anhand der in der GKV geltenden Maßstäbe ist, wie das BSG in seinem Urteil vom 31. Mai 2006, B 6 KA 13/05 R - Therapiehinweis zu Clopidogrel - ausgeführt hat, die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffes zu beachten, bei der gem. § 21 Abs. 2 AMG Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des Wirkstoffes für die vorgesehenen Indikationen geprüft und abschließend bewertet werden. Damit in Einklang steht die Vorgehensweise des G-BA, wenn er die bereits in der Zulassung angelegte Differenzierung zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie einer vergleichenden Nutzenbewertung mit dem Wirkstoff ASS zugrunde legt und dementsprechend auch unterschiedliche Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der AMR trifft. Diese Differenzierung verstößt auch nicht gegen das Gebot der Normenklarheit oder Normenbestimmtheit. Das Bundesverfassungsgericht selbst formuliert das Gebot folgendermaßen:

"Das Gebot der Normenbestimmtheit und der Normenklarheit [...] soll die Betroffenen befähigen, die Rechtslage anhand der gesetzlichen Regelung zu erkennen, damit sie ihr Verhalten danach ausrichten können. Die Bestimmtheitsanforderun-

---

<sup>8</sup> Hervorhebung hinzugefügt

<sup>9</sup> Hervorhebung hinzugefügt

gen dienen auch dazu, die Verwaltung zu binden und ihr Verhalten nach Inhalt, Zweck und Ausmaß zu begrenzen sowie, soweit sie zum Schutz anderer tätig wird, den Schutzauftrag näher zu konkretisieren."

BVerfG, Urteil vom 26. Juli 2005, Az.: 1 BvR 782/94, zitiert nach [www.bundesverfassungsgericht.de](http://www.bundesverfassungsgericht.de), Rn. 184.

Ausgehend von diesen Grundsätzen ist der Bedeutungsgehalt der Rechtsnorm für den Normadressaten, den verordnenden Vertragsarzt, hinreichend klar und präzise umschrieben. Aus der Verwendung des Begriffs Monotherapie in Satz 1 der Regelung wird deutlich, dass sich der Ausschluss ausschließlich auf die alleinige Gabe von Clopidogrel zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit bezieht. Mit anderen Worten bedeutet das, dass die Kombinationstherapie zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom von diesem Beschluss unberührt bleibt, der Einsatz von Clopidogrel in diesem Anwendungsgebiet also nicht eingeschränkt wird. Insgesamt also bringen die Regelungen in überdeutlicher Weise zum Ausdruck, dass sich die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel allein auf die Monotherapie dieses Arzneimittels bezieht.

Der Einwand, dass in der Praxis nicht zwischen Mono- und Kombinationstherapie unterschieden werden könne und deshalb der Beschluss der hinreichenden Normenklarheit entbehre, verfängt vor dem Hintergrund der klaren Trennung dieser Anwendungsgebiete in der Zulassung nicht. Die Richtigkeit dieses Einwandes einmal unterstellt, hätte die zuständige Zulassungsbehörde bereits bei der Zulassung des Arzneimittels unter dem Gesichtspunkt der Anwendungssicherheit des Arzneimittels im Verkehr nicht zwischen den in Rede stehenden Anwendungsgebieten differenzieren dürfen. Da jedoch davon auszugehen ist, dass Arzneimittel grundsätzlich nur für sinnvolle und aus medizinischer Sicht für den Anwender und Verbraucher hinreichend unterscheidbare Anwendungsgebiete zugelassen werden, bestehen an der Sachgerechtigkeit der Differenzierung in dem Beschluss zwischen einer Mono- und Kombinationstherapie keine Zweifel.

Beschluss

Keine Änderung

## C 2

- Einwand (32):

Keine neuen Argumente, keine neue Literatur

Stellungnahme:

entfällt

Beschluss

Keine Änderung

## C 3

- Einwand (33):

Der G-BA sollte eine Änderung des zweiten Spiegelstrichs vornehmen in folgender Hinsicht:

„Periphere arterielle Verschlusskrankheit mit klinischer Symptomatik (Schmerzurückbildung < 10 min in Ruhe)“

Als Begründung gibt der Einwänder an, dass die Formulierung aus den AMR aus der CAPRIE-Studie stammt. Allerdings würden die Ergebnisse einer deutschen Validierungsstudie zeigen, dass nach einer fachgerechte Schulung keine Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zwischen angiologischen Spezialisten, Hausärzten und medizinischem Assistenzpersonal bestehen. Allerdings sei die richtige Handhabung unabdingbar. Die richtigen Messwerte müssen in die Berechnung eingehen. Au-

ßerdem müssen Einflussfaktoren und potenzielle Störfaktoren geschult werden. Anders als in Österreich gäbe es keine zertifizierten Kurse in Deutschland. Die Methode sei zwar einfach, aber nicht als Kassenleistung für alle niedergelassenen Ärzte erstattungsfähig.

Der G-BA müsse auch deutlich machen, ob die unter a) genannten Ausnahmen kumulativ oder alternativ anzusehen sind.

Zitate 75 bis 78.

#### Stellungnahme:

Zitat 75 ist ein Konferenzbericht. Im Rahmen der Prävention empfiehlt er als einfaches, nichtinvasives und preiswertes Verfahren den Knöchel-Arm-Index zum Risikoscreening.

Zitat 76 ist eine von Sanofi-Aventis unterstützte Studie. Die Autoren fordern den Routineinsatz des Knöchel-Arm-Index.

Zitat 77 sind zehn Fragen und Antworten zum Knöchel-Arm-Index.

Zitat 78 ist eine Übersichtsarbeit zum Knöchel-Arm-Index.

Alle Arbeiten bestätigen, dass der Knöchel-Arm-Index eine einfache und preiswerte Methode ist. Allerdings ist dem Einwänder zuzustimmen, dass es auch andere diagnostische Methoden gibt, die eingesetzt werden könnten. Insofern wäre eine Abstimmung auf die rein klinische Symptomatik bei gesicherter Diagnose durchaus überdenkenswert.

Dass es sich bei a) um alternative und nicht kumulative Ausnahmen handelt, ist eindeutig. Möchte man dies noch weiter klarstellen, müsste hinter die ersten beiden Spiegelstriche jeweils ein „oder“ eingefügt werden.

#### Beschluss:

Änderung von a) zweiter Spiegelstrich in:

- „- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe-

(Knöchel/Arm-Quotient  $\leq 0,85$  entfällt)

Einfügen des Wortes „oder“ nach dem ersten und dem zweiten Spiegelstrich:

„a) Dies gilt nicht für Patienten mit

- pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder
- Acetylsalicylsäure Unverträglichkeit soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.“

## C 4

#### • Einwand (34):

Die Aufnahme eines klaren Hinweises in die AMR zur Vorgehensweise bei ASS-Unverträglichkeit darf durch unklare Begrifflichkeiten wie „wirtschaftlich“ nicht erneut zu Missverständnissen führen.

Das IQWiG wurde mit einer isolierten Nutzenbewertung beauftragt. Die aktuelle Gesetzeslage sieht Kosten-Nutzen-Bewertungen nach dem internationalen Stand der Ge-



sundheitsökonomie vor (Zitate 79, 80, 81, 82). Diese Sichtweise hat der Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses, Dr. Hess, gestützt (Zitat 83).

Das BMG hat wie folgt beanstandet:

„Das Ergebnis der Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit belegt die Zweckmäßigkeit der Verordnung durch Clopidogrel beim Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Verordnung von Acetylsalicylsäure. Eine entsprechende Ausnahme ist in dem Beschluss jedoch nicht aufgenommen worden. Ist eine Verordnung für bestimmte Krankheitsbilder oder Patientengruppen regelmäßig zweckmäßig bzw. wirtschaftlich, ist dies durch eine entsprechende Regelung in der Richtlinie selbst zu berücksichtigen, so dass der Anspruch von Versicherten auf zweckmäßige und wirtschaftliche Behandlung gewährleistet wird.“

Zusätzlich verstößt der Zusatz gegen das Gebot der Normenklarheit aus Art. 80 Abs. 1 GG.

#### Stellungnahme:

Zitat 79 sind die Leitlinien zur ökonomischen Evaluation in Kanada, Zitat 80 die Leitlinie von Ontario, Kanada. Zitat 81 ist ein Buchauszug und Zitat 82 ist ein Buch, das sich mit der Kosteneffektivität auseinandersetzt.

Die Verwendung des Kriteriums der Wirtschaftlichkeit zur Beschreibung der Verordnungsmodalitäten für den Vertragsarzt steht mit höherrangigem Recht in Einklang. Wie das BSG in seinem Urteil vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R festgestellt hat, erfasst das Wirtschaftlichkeitsgebot die gesamte vertragsärztliche Versorgung, gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind. Vor diesem Hintergrund erweist sich der Hinweis auf die Wirtschaftlichkeit der Ordnungsweise als sachgerecht.

Aus dem Zusammenspiel der Vorschriften in § 35b Abs.1 Satz 3 (Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den

Kosten) und § 31 Abs.2a Satz 1 (Höchstbetrag nur dann, wenn keine Festbetragsgruppe gebildet werden kann), folgt, dass Voraussetzung für die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung die Feststellung eines therapeutischen Zusatznutzens ist, der wiederum in einer isolierten Nutzenbewertung eines Arzneimittels zu ermitteln ist.

Soweit ein Verstoß gegen das Gebot der Normenklarheit aus Art. 80 Abs. 1 GG gerügt wird, wird auf die Stellungnahme zu Einwand 31 verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung

**Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. zu Clopidogrel mit Datum vom 23.08.2007**

• Einwand:

Die Einwände wurden bereits bewertet.

Stellungnahme:

entfällt

Beschluss

Keine Änderung

## **Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie vom 24.08.2007**

### **• Einwand (1):**

Der Auftrag des Bundesausschusses an das IQWiG wurde ohne nachvollziehbare Begründung geteilt. Es sollte jedoch der vollständige Bericht abgewartet werden.

### **Stellungnahme:**

Siehe VFA.

### **Beschluss**

Keine Änderung

### **• Einwand (2):**

Die tragenden Gründe erhalten hinsichtlich des Stellungnahmeverfahrens, nämlich der Überprüfung des Bewertungsvorhabens anhand der neu gefassten Kriterien des § 35 b SGB V keine Begründung, warum der G-BA die dem zugrunde liegende Nutzenbewertung als mit den Anforderungen nach § 35 b SGB V als übereinstimmend erachtet. Der G-BA missachtet rechtsstaatliche Grundsätze, da er diesbezüglich noch keine Verfahrensordnung erstellt hat. Dies widerspricht den Regelungen der EU-Transparenzrichtlinie gemäß Artikel 7 Nr. 3 der EU-Transparenzrichtlinie.

### **Stellungnahme:**

Soweit die Tragenden Gründe zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens keine Begründung enthalten, warum der G-BA die seinem Beschlussentwurf zugrunde liegende Nutzenbewertung als mit den Anforderungen nach § 35b SGB V als übereinstimmende erachtet, stellt das keinen Verfahrensfehler dar. Insoweit verkennt der Stellungnehmer

den Sinn und Zweck der erneut durchgeführten schriftlichen Anhörung, so wie er unter Ziffer 1 des Schreibens des BMG vom 22. Juni 2007 umschrieben wird. Danach soll das erneut durchzuführende Anhörungsverfahren nämlich dazu dienen, den betroffenen Firmen die Möglichkeit zu eröffnen, zu allen Stadien der Nutzenbewertung materielle sowie methodische Änderungen mit fachlicher Begründung geltend zu machen, die sich aus den gesetzlichen Änderungen des GKV-WSG ergeben, soweit diese im Abschlussbericht des IQWiG bisher nicht berücksichtigt sind. Der Sinn und Zweck des Stellungnahmeverfahrens besteht somit in der Vermittlung von (wissenschaftlichem) Erkenntnisgewinn durch die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen. Sie haben die Möglichkeit darzulegen, inwieweit das IQWiG die in § 35b Abs. 2 S. 4 SGB V aufgeführten Kriterien zur Bestimmung des Patientennutzens nicht berücksichtigt hat.

Es entspricht der in dem Gespräch vom 22. Juni 2007 im BMG erzielten Übereinstimmung zwischen den betroffenen Firmen und Vertretern der gemeinsamen Selbstverwaltung, dass der G-BA auf der Grundlage der Stellungnahme der pharmazeutischen Hersteller entscheidet, ob er die Nutzenbewertung des IQWiG zu Clopidogrel in der Monotherapie entsprechend dem Beschlussvorschlag in die AMR umsetzt oder hierzu noch einmal eine ergänzende Bewertung des IQWiG einholt.

Soweit der G-BA bislang noch keine Regelungen in der Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln getroffen hat, stellt dies ebenfalls keinen Verfahrensfehler dar. Denn die Maßstäbe des G-BA für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln ergeben sich aus einer entsprechenden Anwendung des § 20 Abs. 2 VerfO unter Berücksichtigung der Ratio des § 35 Abs. 1b S. 4 und 5 SGB V, die mit den in § 35b Abs. 2 S. 4 SGB V festgelegten Kriterien zur Bestimmung des Patientennutzens im Wesentlichen übereinstimmen.

§ 20 Abs. 2 der VerfO bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Insoweit steht § 20 Abs. 2 der VerfO mit den Anforderungen in Einklang, die das SGB V an die Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln stellt.

So bestimmt § 35 Abs. 1b S. 4 SGB V in grundsätzlicher Weise für die Beurteilung eines "therapierelevanten höheren Nutzens" eines Arzneimittels gegenüber anderen Arzneimitteln einer (Festbetrags-) Wirkstoffgruppe, dass der Nachweis des Nutzens insbesondere durch Bewertung von klinischen Studien der evidenzbasierten Medizin erfolgt, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Dabei sind vorrangig klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Mitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen. Daraus folgt:

- § 20 Verfo und § 35 Abs. 1b SGB V stellen miteinander in Einklang stehende Anforderungen an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsweisen auf. § 20 Abs. 2 Verfo kann somit als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln angesehen werden.
- Soweit die Regelungen in § 35 Abs. 1b S. 4 SGB V und § 20 Verfo für die Bewertung eines therapierelevanten Nutzens auf die Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität abzustellen ist, handelt es sich hierbei um dieselben Kriterien wie sie in § 35b Abs. 1 S. 4 SGB V in Form einer nicht abschließenden Aufzählung aufgeführt sind: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität.

Aus dieser Gegenüberstellung wird deutlich, dass, worauf bereits die Rechtsanwälte Dierks & Bohle in ihrem Rechtsgutachten vom 12. Juni 2007 für die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH hingewiesen haben, mit der Neufassung des § 35b Abs. 1 SGB V lediglich klargestellt wurde, was bisher schon für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln galt:

"§ 35b Abs. 1 S. 4 benennt Inhalte, die beim Patientennutzen und der wirtschaftlichen Bewertung angemessen berücksichtigt werden sollen. Auch hierin liegen keine inhaltlichen Neuerungen, die für den Gemeinsamen Bundesausschuss auf der Grundlage der Clopidogrel-Rechtsprechung des Bundessozialgerichts nicht auch vor dem 01.04.2007 gegolten hätten."

Vgl. Rechtsgutachten Dierks & Bohle vom 12. Juni 2007, S. 3.

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass sich die Kriterien zur Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG im Wege der Auslegung bereits unmittelbar aus dem Gesetz, insbesondere § 35 Abs. 1b S. 4 SGB V i. V. m. § 20 VerfO haben ableiten lassen und diese Kriterien den Vorgaben zur Methodik der Bewertung von Arzneimitteln entsprechen, wie sie der Gesetzgeber in § 35b Abs. 1 S. 4 SGB V festgelegt hat. Mithin stellt es keinen Verfahrensfehler dar, wenn der G-BA bislang noch keine speziellen Regelungen zur Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln in der Verfahrensordnung getroffen hat.

Schließlich ist auch ein Verstoß gegen Art. 7 Nr. 3 der Richtlinie 89/105/EWG nicht erkennbar. Danach muss eine Entscheidung, ein einzelnes Arzneimittel von dem staatlichen Krankenversicherungssystem auszuschließen, eine auf objektiven und überprüfbareren Kriterien beruhende Begründung enthalten. Sie ist der zuständigen Person ggf. mit Angabe zugrundeliegender Stellungnahmen oder Empfehlungen von Sachverständigen und unter Belehrung über Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen mitzuteilen.

Die Erstellung der Tragenden Gründe zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogel tragen den Anforderungen der Transparenz-Richtlinie hinsichtlich der abzufassenden Begründung hinreichend Rechnung.

## Beschluss

Keine Änderung

### • Einwand (3):

Die Nutzenbewertung ist fehlerhaft, da sie lediglich Studien der höchsten Evidenz heranzieht und nicht auf die beste verfügbare Evidenz abzielt.

Angeführt wird David Sackett, „Evidence based medicine: what it is and what it isn't“, BMJ 1996;312:71-72.

#### Stellungnahme:

Sackett führt sein Konzept der evidenzbasierten Medizin aus. Es ist abgestellt auf individuelle Patientenentscheidungen. Nachdrücklich spricht er sich für randomisierte klinische Prüfungen und besser noch für systematische Reviews von randomisierten Prüfungen aus: It is when asking questions about therapy that we should try to avoid the non-experimental approaches, since these routinely lead to false positive conclusions about efficacy. Because the randomised trial, and especially the systematic review of several randomised trials, is so much more likely to inform us and so much less likely to mislead us, it has become the "gold standard" for judging whether a treatment does more good than harm."

Da randomisierte klinische Prüfungen hier vorliegen, stellen sie die beste verfügbare Evidenz, wie vom BPI gefordert, dar.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### **Stellungnahme Bristol-Myers Squibb vom 10.07.2007**

##### • Einwand (1):

Den Berechtigten ist Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

#### Stellungnahme:

Eine mündliche Anhörung wurde durchgeführt.

## Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (2):

Die Monotherapie darf nicht allein dargestellt werden, außerdem ist eine Klarstellung der Ausnahmen im Hinblick auf, ob sie kumulativ oder alternativ vorliegen müssen, notwendig. Darüber hinaus sind wettbewerbliche Benachteiligungen auszuschließen.

## Stellungnahme:

Siehe VFA.

## Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (3):

Beim akuten Koronarsyndrom erfolgt primär die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel über einen bestimmten Zeitraum, anschließend erhalten die Patienten als Monotherapie ASS oder Clopidogrel, von daher sollte zunächst die Nutzenbewertung der Kombinationsbehandlung abgewartet werden.

## Stellungnahme:

Literatur für die anschließende Monotherapie legt der Stellungnehmer nicht vor.



Beschluss

Keine Änderung

**Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte e. V. vom 07.08.2007**

• Einwand (1):

Es besteht Sorge über die Eindeutigkeit der sprachlichen Ausdrucksweise, insbesondere, „da die Beschlüsse des G-BA von den meisten niedergelassenen Ärzten und Krankenhausärzten in aller Regel nicht im Original gelesen werden, sondern in Sekundärpublikationen“.

Stellungnahme:

Die Aussage ist nicht durch Literatur beziehungsweise Untersuchungen gestützt.

Angesichts der Kürze der Formulierungen ist kaum verständlich, dass auf „Sekundärpublikationen“ verwiesen wird.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (2):

Die Kritik der Fachgesellschaft bezieht sich im Wesentlichen auf die doppelte Verneinung („nicht verordnungsfähig ... Dies gilt nicht für die Kombinationstherapie“).

Stellungnahme:

Unter Berücksichtigung der Ausführungen auf den Seiten 68 und 69 genügt der Begriff „Monotherapie“ den Anforderungen der Normenklarheiten, so dass auf den Zusatz verzichtet werden kann.

Beschluss

Der Zusatz „Dies gilt nicht für die Kombinationstherapie.“ entfällt.

- Einwand (3):

Die Sorge der Fachgesellschaft betrifft insbesondere Patienten nach akutem Koronarsyndrom und nach Implantation von Koronarstents, bei denen die duale Thrombozyteninhibition mit ASS und Clopidogrel in Leitlinien empfohlen wird und bei deren vorzeitiger Unterbrechung bei Medikamenten freisetzenden Stents eine hohe Letalität angenommen wird.

Stellungnahme:

Siehe VFA.

Beschluss

Keine Änderung

## Auswertung der mündlichen Anhörung am 13. September 2007

- Einwand (1):

Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Monotherapie und Kombinationstherapie getrennt werden, dies führt möglicherweise zu Problemen.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (2):

Kreuzrisiko der verschiedenen Erkrankungen.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (3):

Der Knöchel-Arm-Index ist nicht die einzige Methode zur Diagnostik. Darüber hinaus sind anwendbar Angiographien, Gefäßdarstellungen mit Röntgenkontrast, Ultraschalluntersuchungen sowie Duplex. Die Leistung ist auch nicht abrechenbar. Bedacht werden muss auch, dass bei pAVK es falsch hohe ABI-Werte gibt. Die Erstattung von Clopidogrel sollte nicht an eine Methode, sondern an die Diagnose geknüpft werden.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (4):

Die im IQWiG vorgenommenen und zitierten Analysen erfolgten nachträglich, sie waren nicht im Prüfplan enthalten. Alle nachträglichen Analysen müssen entsprechend der geltenden statistischen Regeln mit Vorsicht interpretiert werden. Außerdem hätte eine Adjustierung erfolgen müssen.

Wäre eine Adjustierung durchgeführt worden, so wäre der zitierte Interaktionstest nicht mehr signifikant gewesen, sodass die überlegene Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit zerebrovaskulärer Atherothrombose-Statistik sich nicht von der mit pAVK- und KHK-Patienten unterscheidet. Die Adjustierung ist jedoch unterblieben.

Stellungnahme:

Es wird auf die Ausführungen zur schriftlichen Anhörung in den Punkten 10. und 11. verwiesen.

## Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (5):

Eine Tabelle im Anhang 3.7.8.4 des Abschlussberichts zeigt eindeutig, dass die Überlegenheit von Clopidogrel zwischen den Untergruppen pAVK und zerebrovaskuläre Erkrankungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist.

## Stellungnahme:

Wie in den Ausführungen zu Punkt 10. der schriftlichen Anhörung dargelegt, ist es sinnvoll, nach dem signifikanten Dreifach-Interaktionstest die Therapieeffekte in den einzelnen Gruppen zu prüfen. Im Übrigen wäre ein P-Wert von 0.09 in dem (Zweifach-Interaktions-) Heterogenitätstest eher als Hinweis auf einen Unterschied denn als Widerlegung eines solchen Unterschieds zu werten. (s. auch 9.)

## Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (6):

Die Auffassung des IQWiG, die Ergebnisse des Interaktionstests über alle drei Gruppen hinweg, lasse den Schluss zu, dass der Nachweis der überlegenen Wirkung nur für die pAVK-Gruppe erbracht sei, ist nichtig, da fachlich nicht haltbar, und stellt eine isolierte Einzelmeinung dar.

#### Stellungnahme:

Der Einwand ist insofern unrichtig, als sich die Interpretation des IQWiG nicht auf den Dreifach-Interaktionstest bezieht, sondern auf die Einzeltests in den Therapiegruppen, deren Durchführung aufgrund des signifikanten Dreifach-Interaktionstests erfolgte. Auf dieser Basis ist die Interpretation des IQWiG nachvollziehbar und begründbar.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### • Einwand (7):

Es ist ein Fehler, einen im Prüfplan nicht vorgesehenen Interaktionstest zu machen und ihn dann quasi confirmatorisch zu interpretieren.

#### Stellungnahme:

Der angebliche Fehler läge dann bei den Durchführenden der CAPRIE-Studie, die den Interaktionstest offensichtlich für sinnvoll hielten und sein Ergebnis publiziert haben. Weder die Autoren der Publikation noch das IQWiG interpretieren dieses Testergebnis confirmatorisch. Es wäre aber nicht vertretbar, dieses Testergebnis als Ausdruck erheblicher Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen, die zudem durch klinische und biologische Variabilität sowie durch die Studienergebnisse selbst (Zielkriterien) plausibel unterstützt wird, zu ignorieren.

#### Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (8):

Wenn man der Logik des IQWiG folgt, dann ist die nächste Interpretation, dass nur die KHK-Gruppe sich von der pAVK-Gruppe, wenn überhaupt deutlich unterscheidet. Die in Rede stehende ZVK-Gruppe liegt wiederum nicht signifikant per Interaktionstest an der pAVK-Gruppe, d. h., die ZVK-Ergebnisse sind - jedenfalls statistisch gesehen - nicht verschieden von den pAVK-Ergebnissen. Dies ist besonders unter dem Aspekt zu berücksichtigen, dass die ZVK-Gruppe in ihrem Zusatznutzen ziemlich punktgenau auf der Totalstudie liegt.

Stellungnahme:

Es wird auf 5. sowie die Ausführungen zur schriftlichen Anhörung in den Punkten 10. und 11. verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (9):

Es ist ein Kunstfehler, aus einem negativ statistischen Test das Fehlen eines Effekts zu schließen. Aus einem nicht signifikanten Test kann man nichts schließen, auch nicht das Fehlen eines Effekts.

Stellungnahme:

Selbstverständlich sind aus einem nicht-signifikanten statistischen Test Schlussfolgerungen möglich. Diese heißen natürlich nicht, dass es keinen Effekt gibt, aber, dass ein (denkbarer) Effekt nicht nachgewiesen wurde. Aus dieser Interpretation ergibt sich – etwa in der Arzneimittel-Zulassung – die Aussage, dass die Wirksamkeit nicht belegt ist mit der möglichen Folge, dass deshalb eine Zulassung nicht erteilt wird.

Für die Entscheidungsfindung kommt es nicht darauf an, ob ein Effekt existiert oder fehlt, sondern darauf, ob ein belastbarer Nachweis für den Effekt existiert oder ob der Nachweis fehlt.

Im Übrigen ist der Einwand in Zusammenhang mit den Einlassungen zu 5. und 8. nicht nachvollziehbar, wo aus dem nicht-signifikanten Zweifach-Interaktionstest ( $P=0.09$ ) auf die Gleichheit der ZVK-Gruppe mit der pAVK-Gruppe geschlossen werden soll.

#### Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (10):

Statistisch nachweisend sind immer nur primäre Analysen. Ungeplant durchgeführte Zusatzanalysen, meinetwegen auch Subgruppenanalysen, sekundäre Endpunkte usw. sind ausschließlich hypothesengenerierend und nicht absichernd.

#### Stellungnahme:

Der Einwand ist vom Prinzip her richtig. Er verkennt jedoch vollständig die Arbeitsweise evidenz-basierter Medizin und des IQWiG oder ähnlicher Institutionen. Eine Beschränkung auf a priori geplante primäre Endpunkte in der Methodenbewertung würde z.B. bedeuten, dass Sicherheitsaspekte grundsätzlich nicht bewertet werden könnten und nicht in Entscheidungen einfließen können, da sie so gut wie nie als primäre Zielkriterien formuliert werden.

#### Beschluss

Keine Änderung



- Einwand (11):

Prof. Einhüpl sieht für die von ihm behandelten neurologischen Patienten, insbesondere Schlaganfallpatienten, die größte Problematik. Die überlegene Therapieoption mit Clopidogrel muss in der Neurologie weiter erstattet werden.

Stellungnahme:

Wie bereits in der Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der beiden Herstellerfirmen dargelegt, widerspricht Prof. Einhüpl mit dieser Aussage eindeutig der von ihm selbst mitarbeiteten und publizierten Leitlinie.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (12):

Wenn Clopidogrel aus der Erstattung ausgeschlossen wird, bleibt unklar, wie man Patienten, die unter Aspirin einen Schlaganfall erlitten haben, trotz Therapieversagens weiterhin mit Aspirin behandelt.

Stellungnahme:

Der Einwänder benennt keine Studien, die belegen, dass nach Therapieversagen von ASS Clopidogrel wirksam ist. Angesichts unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen entspricht dies zwar den üblichen Denkmustern in der Medizin, ist jedoch durch Daten bisher nicht gestützt.

Beschluss

Keine Änderung

## Anlagen mündliche Anhörung

**Brief von Prof. Einhäupl an Dr. Hess, eingegangen im Bundesausschuss am 07.09.2007**

- 1. Einwand (13):

Clopidogrel muss erhalten bleiben für Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko oder einer Atherothrombose an anderen Gefäßen.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

- 2. Einwand (14):

Patienten, die unter Aspirin einen Schlaganfall hatten, benötigen eine therapeutische Alternative.

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung

- 3. Einwand (15):

Die CAPRIE-Studie wurde an einer Gruppe durchgeführt und erlaubt auch nur Rückschlüsse für diese gesamte Gruppe.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

**Dr. Winterthaler, Bristol-Myers Squibb**

- 1. Einwand (16):

Das IQWiG macht eine nicht nachvollziehbare Unterteilung in Monotherapie und Kombinationstherapie, dies führt zu Missverständnissen und Unsicherheiten bei behandelnden Ärzten.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

**Prof. Hasford**

Keine neuen Einwände.

**Prof. Lehmacher**

Keine neuen Einwände.

**Prof. Diehm**

Keine neuen Einwände.

**PD Dr. Paar**

Keine neuen Einwände.

**Brief Tullgren, Fenzau, Bristol-Myers Squibb an Dr. Hess vom 06.09.2007**

• 1. Einwand (17):

Wettbewerbsverzerrung wegen Nichteinbezug von Dipyridamol mit Benachteiligung und Verstoß gegen Berufsfreiheit.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

- 2. Einwand (18):

Die Verordnung ist nur bruchstückhaft und unvollständig geregelt, wenn sich auf die Monotherapie beschränkt wird.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

- 3. Einwand (19):

Der Beschluss macht nicht klar, ob die Ausnahmen unter Ziffer 3 kumulativ oder alternativ vorliegen müssen.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

- 4. Einwand (20):

Beim dritten Spiegelstrich unter 3 a) ist unklar, was mit wirtschaftlichen Alternativen gemeint ist.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der gemeinsamen Stellungnahme der Herstellerfirmen.

Beschluss

Keine Änderung

• 5. Einwand (21):

Die Struktur der Regel-Ausnahme-Rückausnahme für die Ärzte ist nicht hinreichend verständlich.

Stellungnahme:

Die Struktur ist durchgängig in den Arzneimittel-Richtlinien und von daher nichts Neues.

Beschluss

Keine Änderung

**VFA**

Keine neuen Argumente.

Siegburg, den 21. Februar 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess



**5. Dokumentation der durchgeführten schriftlichen Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung**

**5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V**

<b>Firma</b>	<b>Strasse</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts

<b>Firma</b>	<b>Strasse</b>	<b>Ort</b>
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

## 5.2      **Unterlagen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Frist: 28. Oktober 2006)**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 Abs. 5 SGB V  
Unterausschuss „Arzneimittel“**

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ihr Ansprechpartner:**  
Katrin Althoff

**Telefon:**  
02241-9388-27

**Telefax:**  
02241-9388-36

**E-Mail:**  
katrin.althoff@g-ba.de

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

**Unser Zeichen:**  
KA

**Datum:**  
27. Sept. 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

**Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V im Rahmen der Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AMR) zur Umsetzung der Nutzenbewertung von Arznei-  
mitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheits-  
wesen (IQWiG) gemäß § 35b Abs. 2 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 19. September 2006 beschlossen, das  
Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AMR in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit  
von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen nach einer  
Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen (IQWiG) einzuleiten.

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

**28. Oktober 2006**

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht  
berücksichtigt werden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Richtlinienentwurf bitten wir Sie, zu der  
folgenden Frage Stellung zu nehmen:

**Ist die Regelung zur Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der  
Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen in der Anlage 10 sachgerecht?**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung  
von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer  
Erkrankungen zugeleitet (Version 1.0 vom 12. Juli 2005). Der Abschlussbericht ist auf  
den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von:  
AEV - Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK - Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Bundeskrupperschaft, Bochum  
Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenkassengesellschaft, Düsseldorf · IKK - Bundesverband, Bergisch Gladbach  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigungen, Köln · Verband der Anstellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß Methoden (Version 1.0 vom 1. März 2005) erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet. Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses wird ausschließlich die Umsetzung der Empfehlung des IQWiG in die Arzneimittel-Richtlinie zur Anhörung gestellt.

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

Näheres zur Aufbereitung der Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse entnehmen Sie bitte dem beigelegten Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Ihre Stellungnahme (ggf. einschließlich Literatur) richten Sie bitte sowohl in Papier als auch in elektronischer Form als Word-Datei (per CD-Rom oder E-Mail) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
E-mail: [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)**

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

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Katrin Althoff  
Referentin

i. A. Petra Nies  
Referentin

**Anlagen**

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**Arzneimittel-Richtlinie/AMR**  
**in Anlage 10: Clopidogrel**

vom 19. September 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. September 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. S. [ ] [ ]), beschlossen.

- I. Die Anlage 10 wird um die folgende Ziffer 2 ergänzt:
  - „2. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischaemischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.  
  
Dies gilt nicht für Patienten mit fortgeschrittener, symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit.“
- II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 19. September 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

**Erläuterung zum Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie**

**Ergänzung der Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie**

Vom 19. September 2006

**1. Rechtsgrundlagen**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bewertet bei Beauftragung nach § 139b Abs. 1 und 2 den Nutzen von Arzneimitteln. Nutzenbewertungen nach Satz 1 können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden (§ 35b Abs.1 SGB V).

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Bewertungen zum Nutzen von Arzneimitteln durch das IQWiG zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel von der Verordnung eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen ist.

**2. Eckpunkte der Entscheidung**

Nach § 35b Abs. 2 SGB V leitet das IQWiG dem Gemeinsamen Bundesausschuss Nutzenbewertungen von Arzneimitteln als Empfehlung zur Beschlussfassung in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) zu.

Hierzu hat der G-BA, einen neuen Abschnitt I in die Arzneimittel-Richtlinie eingefügt. Der Arzneimittel-Richtlinie wurde zum Zwecke der Konkretisierung von Abschnitt I eine Anlage 10 angefügt, in der Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise nicht oder nur eingeschränkt verordnungsfähig sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beurteilt die Übernahme der Empfehlungen in die Arzneimittel-Richtlinie insbesondere unter den Gesichtspunkten der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit.

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ zugeleitet (Version 1.0 vom 30.06.2006). Der Ab-

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

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß Methoden (Version 1.0 vom 1. März 2005) erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses wird ausschließlich die Umsetzung der Empfehlung des IQWiG in die Arzneimittel-Richtlinie zur Anhörung gestellt.

Siegburg, den 19. September 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Aufistung der zitierten Literatur die beigefügte 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.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
Muster 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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11): 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doci/doci/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doci/doci/nut_a19.html</a>
HTA-Doku- ment	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




**Anhörungsverfahren zum Thema Nutzenbewertung**


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

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

### 5.3 Schreiben des BMG vom 22. Juni 2007

 Bundesministerium für Gesundheit

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original: <i>Abt. AM Hess</i> 26. Juni 2007				
Kopie: <i>FK</i>				
Eingang: 26. Juni 2007				
Vors.	GF	M-VL	QS-V	AM
	P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.



Gemeinsamer Bundesausschuss  
Herrn Dr. Rainer Hess  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Dr. Klaus Theo Schröder**  
Staatssekretär

HAUPTANSCHRIFT Am Propsthof 78a, 53121 Bonn  
POSTANSCHRIFT 53109 Bonn

TEL +49 (0)228 99441-1030  
FAX +49 (0)228 99441-4903  
E-MAIL poststelle@bmg.bund.de

Bonn, *22.* Juni 2007

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Herrn Prof. Dr. med. P. T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e. V.  
Frau Cornelia Yzer  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin

GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG  
Herrn Dr. Thomas Werner  
Theresienhöfe 11  
80339 München

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Herrn Dr. Heinz-Werner Meier  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main

Sehr geehrter Herr Dr. Hess,

aufgrund unseres Gespräches am 24. Mai 2007, meines Schreiben vom 4. Juni 2007 und Ihrer Rückmeldungen hierzu stelle ich Übereinstimmung in den wesentlichen Aspekten des Übergangsverfahrens für noch nicht abgeschlossene Nutzenbewertungen für Arzneimittel fest. Das Bundesministerium für Gesundheit wird bei der Wahrnehmung seiner Aufgaben nach § 94 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) folgende Grundsätze anwenden:

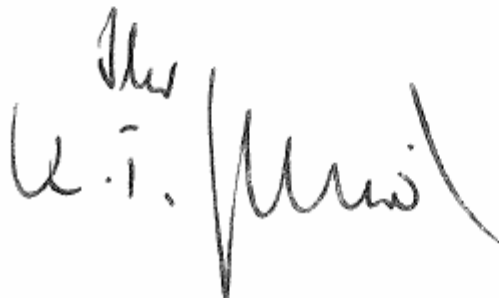
1. Soweit der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beabsichtigt, aufgrund der fünf Abschlussberichte, die das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor dem 1. April 2007 übermittelt hat, Beschlüsse nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zu treffen, wird er eine erneute schriftliche Anhörung durchführen, in der den betroffenen Firmen die Möglichkeit eröffnet wird, zu allen Stadien der Nutzenbewertung materielle sowie methodische Änderungen mit fachlicher Begründung geltend zu machen, die sich aus den gesetzlichen Änderungen des GKV-

Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) ergeben, soweit diese im Abschlussbericht des IQWiG bisher nicht berücksichtigt sind. Es handelt sich um folgende Abschlussbereiche: Cholinesterase-Hemmer bei Alzheimer Demenz (A05-19A), Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung der Diabetes mellitus Typ I (A05-02), Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und langwirksame Beta-2-Rezeptor-antagonisten zur inhalativen Anwendung bei Asthma bronchiale (A05-13), Leukotrien-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale (A05-14), Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen(A04-01A).

Der Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses setzt sich in den erforderlichen Fällen für eine zusätzliche mündliche Anhörung ein.

2. Soweit in Abschlussberichten neu zugelassene Produkte noch nicht berücksichtigt werden konnten, wird von der Selbstverwaltung geprüft, ob hierauf bei der Veröffentlichung in einer Form hingewiesen wird, die unzulässige wettbewerbliche Benachteiligungen ausschließt.
3. In noch nicht abgeschlossenen Verfahren, für die das IQWiG noch keinen Abschlussbericht an den G-BA übermittelt hat, wird das IQWiG jedem Einzelfall prüfen, ob die neuen gesetzlichen Kriterien erfüllt sind. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eröffnet hierzu gesondert explizit die Stellungnahmemöglichkeit zum jeweiligen Berichtsplan und zum jeweiligen Vorbericht je gesondert. Alle gesetzlich Stellungnahmeberechtigten erhalten die Möglichkeit, sich zu allen materiellen und methodischen Aspekten zu äußern. Die Stellungnahmen sind vom IQWiG entsprechend §§ 35b Abs. 1 S. 7, 139a Abs. 5 SGB V qualifiziert zu bewerten und zu berücksichtigen. Ergibt sich aus dem Anhörungsverfahren, dass bereits die Berichtspläne die inhaltlichen Vorgaben des neuen Rechts nicht berücksichtigen, muss das Verfahren neu begonnen werden.
4. Reine Nutzenbewertungen sind auch zukünftig möglich. Dabei gelten die neuen gesetzlichen Vorgaben.

Mit freundlichen Grüßen



## 5.4 Unterlagen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Frist: 24. August 2007)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V  
Unterausschuss „Arzneimittel“

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 2a  
53721 Siegburg

**Ihre Ansprechpartner:**  
Katrin Althoff

**Telefon:**  
02241-9388-27

**Telefax:**  
02241-9388-36

**E-Mail:**  
katrin.althoff@g-ba.de

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

**Unser Zeichen:**  
al/ah

**Datum:**  
24. Juli 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1765, 53707 Siegburg

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

**Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V im Rahmen der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) zur Umsetzung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35b Abs. 2 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 19. Juli 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AMR in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen nach einer Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einzuleiten.

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

**24. August 2007**

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss lag als Empfehlung die Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor. (Abschlussbericht A04/01A Juni 2006)

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) veröffentlicht.

Im Stellungnahmeverfahren wird vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGB V durch das GKV-WSG Gelegenheit gegeben, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV-Arbeiter-Essoziasationsverband e.V., Siegburg · ADK-Bundesverband, Bonn · BKK-Bundesverband, Essen · Bundesknappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenkassengesellschaft, Düsseldorf · BKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenzentrale Bundesvereinigung Berlin · Kassenzentrale Bundesvereinigung Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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.

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

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

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
E-mail: [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)**

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

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Katrin Althoff  
Referentin

**Anlagen**

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Aufistung der zitierten Literatur die beigefügte 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.

Muster		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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (8 Suppl 2); S1-140 /2000/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer, 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
HTA-Doku- ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Buris A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC, 2000

**Anhörungsverfahren zum Thema Nutzenbewertung**

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

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

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:**

**Clopidogrel**

Vom 19. Juli 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juli 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage 10 wird um die folgende Ziffer 3 ergänzt:
  - „3. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
    - a) Dies gilt nicht für Patienten mit
      - pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention
      - typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe und Knöchel/Arm-Quotient  $\leq 0,85$
      - Acetylsalicylsäure Unverträglichkeit soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.
    - b) Dies gilt nicht für die Kombinationstherapie von Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure.“
- II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.



Siegburg, den 19. Juli 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der**  
**Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:**

Clopidogrel

vom 19. Juli 2007

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	5

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss lag als Empfehlung die Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor. (Abschlussbericht A04/01A Juni 2006)

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier (Version 1.0 vom 1. März 2005) erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

Die Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG werden in einem eigenen Abschnitt I der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung wird eine Anlage 10 angefügt. In der Anlage werden die bewerteten Wirkstoffe aufgelistet, die unter den dort genannten Hinweisen ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 18. Januar 2007 wurde mit Schreiben vom 5. März 2007 durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) beanstandet.

Mit dem vorliegenden Beschluss kommt der Gemeinsame Bundesausschuss der Beanstandung des BMG nach. In der Richtlinie wird hinreichend klar und bestimmt dargestellt, für welche Patientengruppen und Anwendungsgebiete eine Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Monotherapie besteht und für welche nicht.

#### **Anlage 10**

**Folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise nicht verordnungsfähig:**

(...)

3. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
  - a) Dies gilt nicht für Patienten mit
    - pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention
    - typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe und Knöchel/Arm-Quotient  $\leq 0,85$
    - Acetylsalicylsäure Unverträglichkeit soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.
  - b) Dies gilt nicht für die Kombinationstherapie von Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure

Im Stellungnahmeverfahren wird vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGB V durch das GKV-WSG Gelegenheit gegeben, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die 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 vorgeschlagen.

### 3. Verfahrensablauf

Sitzung der AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
21. Sitzung der AG AMR	3. August 2006	Annahme des IQWiG – Berichts Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen (Abschlussbericht A04/01A Juni 2006) und Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie
30. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. September 2006	Beratung des Richtlinien-Entwurfs und Konsentierung der Fassung zur Stellungnahme
26. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 5 SGB V	19. September 2006	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
33. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14. Dezember 2006	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen und Konsentierung der Beschlussvorlage
30. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 Satz 1 SGB V	18. Januar 2007	Beschlussfassung
	05. März 2007	Beanstandung des Beschlusses vom 18. Januar 2007 durch das BMG
38. und 39. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	24. Mai und 14. Juni 2007	Beratung des Richtlinien-Entwurfs und Konsentierung der Fassung zur Stellungnahme

4. **Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V**

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

Siegburg, den 19. Juli 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess

## 5.5 Unterlagen der mündlichen Anhörung am 13. September 2007



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ihr Ansprechpartner:**  
Dr. Rainer Hess

**Telefon:**  
02241 9388 46

**Telefax:**  
02241 9388 35

**E-Mail:**  
rainer.hess@g-ba.de

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

**Unser Zeichen:**  
he

**Datum:**  
20. August 2007

### **Mündliche Anhörung zur Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen und Kurzwirksamen Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich in seiner Sitzung am 16. August 2007 dafür ausgesprochen, zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 10 bezüglich der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35b Abs. 2 SGB V zur

- Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen
- Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloge bei der Behandlung des Diabetes Typ 1

eine mündliche Anhörung durchzuführen.

Gemäß Schreiben des Staatssekretärs Schröder (BMG) vom 22. Juni ist die Durchführung einer mündlichen Anhörung ausschließlich auf die in dem Schreiben genannten Fälle begrenzt (siehe Anlage). Eine Verpflichtung des G-BA zur Durchführung einer mündlichen Anhörung besteht weder in diesen noch in weiteren durch das IQWiG durchgeführten Fällen einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln.

Zu der Anhörung eingeladen sind betroffene pharmazeutische Unternehmer, insbesondere die Rechteinhaber für die Wirkstoffe Clopidogrel sowie Insulin aspart, Insulin lispro und Insulin glulisin.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum · Bundesverband  
der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenärztliche  
Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



Die Anhörung findet statt am

**13. September 2007**

**von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr zu Clopidogrel  
von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr zu kurzwirksamen Insulinanaloga  
im Hause der Kassenärztlichen Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Platz 2  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 3. September 2007 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. (Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zur Anhörung.)

In der Anhörung am 13. September 2007 haben Sie die Gelegenheit, zur Umsetzung der Nutzenbewertung des IQWiG zur

- Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen
- Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung des Diabetes Typ 1

in die Arzneimittelrichtlinie nach Maßgabe des § 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 35b SGB V Stellung zu nehmen.

Ein mündliches Statement ersetzt nicht die nach § 92 Abs. 3a SGB V schriftlich abzugebende Stellungnahme. Sie können deswegen auch davon ausgehen, dass die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V eingereichten Stellungnahmen den Teilnehmern der Anhörung bereits bekannt sind und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sie sollten daher die mündliche Anhörung nutzen, ergänzende Aspekte oder Argumente zu einer schriftlichen Stellungnahme vorzutragen die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Falls aus Ihrer Sicht ein mündliches Statement verzichtbar ist, machen Sie dies bitte auf der Teilnahmeerklärung kenntlich.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail ([arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)) als auch per Fax (02 24 1 / 93 88 -36) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel.

Eine Wegbeschreibung zum Hause der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rainer Hess  
Vorsitzender

**Anlagen**

**Rückantwort bis spätestens 3. September 2007**  
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zur Anhörung.)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Ihr Ansprechpartner:**  
Herr Müller, Frau Kleinvoegel

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

## Teilnahmeerklärung

**Telefon:** 02241/9388-49  
**Telefax:** 02241/9388-36  
**E-Mail:** arzneimittel@g-ba.de  
**Datum:** 21.08.2007

**Mündliche Anhörung zur Nutzenbewertung von**  
**- Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen**  
**- Kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1**  
**am 13. September 2007 in Berlin**

**Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:**

\_\_\_\_\_  
Name in Blockschrift

\_\_\_\_\_  
Institution

\_\_\_\_\_  
Name in Blockschrift

\_\_\_\_\_  
Institution

**Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu**

**Statement**  
(Zutreffendes bitte ankreuzen)

- |   | <b>ja</b>                | <b>nein</b>              |
|---|--------------------------|--------------------------|
| - Clopidogrel (10:00 Uhr bis 11:00 Uhr)                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Kurzwirksame Insulinanaloga (11:00 Uhr bis 12:00 Uhr) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift**

\_\_\_\_\_  
**Name in Blockschrift**

\_\_\_\_\_  
**Institution**