

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse**  
**Reboxetin**

Vom 16. September 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	6
5.	Anhang	8
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	8
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	9
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>10</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	10
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	10
2.1	Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage - § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 SGB V	13
2.2	Ermessensausübung	17
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>19</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	22
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	36
3.	Auswertung der Stellungnahmen	37
3.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	37

3.2	Stellungnahme Dr. Klaus Rottach, Kaufbeuren	42
3.3	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tageskliniken e.V. Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik (DATPPP)	52
3.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	54

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

### **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 über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet.

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

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 unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression übermittelt (Version 1.0 vom 09.11.2009 / Auftrag A05-20C).

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss von Reboxetin gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Der Unterausschuss hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III beschlossen. Aus der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen haben sich keine Änderungen des Richtlinienentwurfes ergeben.

Die IQWiG-Empfehlung wird wie folgt in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

§ 31 Abs.1 Satz 4 SGB V und § 16 Abs.5 AM-RL bleiben von dieser Regelung unberührt. Danach können die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt die durch eine Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie von der Versorgung nach § 31 Abs.1 SGB V ausgeschlossenen Arzneimittel ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.

### 3.        **Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

In seiner Sitzung am 12. Januar 2010 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III AM-RL beschlossen. Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. August 2010 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG „Nutzenbewertung“	9. Dezember 2009	Annahme des Abschlussberichtes zur Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression (Version 1.0 vom 09.11.2009; Auftrag A05-20C) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfes
16. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Januar 2010	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
23. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	10. August 2010	Beratung der Auswertung der Stellungnahmen und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III AM-RL
26. Sitzung des Plenums	16. September 2010	Beschluss zur Änderung der Anlage III AM-RL

#### 4. **Beschluss**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Reboxetin**

Vom 16. September 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Oktober 2010 (BAnz. S. 3925), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um eine Nummer 51 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

II. Die Änderung tritt mit dem 1. des übernächsten Quartals nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 5. Anhang

### 5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

24/11/2010 11:37 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Walter Schmitz  
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn  
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn  
TEL +49 (0)228 99 441-3103  
FAX +49 (0)228 99 441-4924  
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

Vorab per Fax an 030/275838105

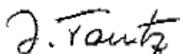
Berlin, 24. November 2010  
AZ 213 - 21432 - 1

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16.09.2010**  
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse**  
**Reboxetin**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 16.09.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

  
Dr. Tautz

## 5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz Nr. 185 (S. 4059) vom 07.12.2010

### ■ Bundesministerium für Gesundheit

[1852 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage III –  
Übersicht der Verordnungseinschränkungen  
und -ausschlüsse  
Reboxetin  
Vom 16. September 2010**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Oktober 2010 (BAnz. S. 3925), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um eine Nummer 51 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

II.

Die Änderung tritt mit dem 1. des übernächsten Quartals nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hess

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde vom IQWiG die Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression als Empfehlung übermittelt (Version 1.0 vom 09.11.2009 / Auftrag A05-20C).

Der Abschlussbericht 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 seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

### **2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ und der Auswertung der Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss von Reboxetin gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, 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.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für Reboxetin keine Belege für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Depressionen im Vergleich zu Placebo sowohl in der Kurzzeitakuttherapie als auch in der Rückfallprävention. Demgegenüber gibt es einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) für die Remission und die Response in der Kurzzeitakuttherapie. Dieser ist auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Paroxetin bezüglich der Response belegt.

Darüber hinaus sind Belege und Hinweise für Schäden unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo und anderen Antidepressiva gefunden worden.

Daraus folgt, dass die Behandlung von Depressionen mit Reboxetin sowohl wegen des fehlenden Nutzenbelegs gegenüber Placebo und des geringeren Nutzens gegenüber SSRI als auch aufgrund der vorhandenen Belege für Schäden als therapie relevant unterlegen und damit als unzweckmäßig einzustufen ist (vgl. 4. Kapitel, § 11 Abs.1 VerfO). Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen im Unterschied zu der Behandlung mit Reboxetin dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Reboxetin auch nicht medizinisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

Zusammenfassend sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss von Reboxetin als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb wie folgt in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

§ 31 Abs.1 Satz 4 SGB V und § 16 Abs.5 AM-RL bleiben von dieser Regelung unberührt. Danach können die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt die durch eine Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie von der Versorgung nach § 31 Abs.1 SGB V ausgeschlossenen Arzneimittel ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.

## **2.1 Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage - § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 SGB V**

Die tatbestandlichen Voraussetzungen der Ermächtigungsnorm sind erfüllt. Nach § 92 Abs. 1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen oder die medizinische Notwendigkeit eines Arzneimittels nicht nachgewiesen sowie wenn ein Arzneimittel unzweckmäßig ist. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG, der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ und der Auswertung der Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ein therapeutischer Nutzen von Reboxetin für die Behandlung der Depression nicht nachgewiesen ist. Zum anderen ist das Arzneimittel wegen des nicht nachgewiesenen Nutzens und seiner im Vergleich zu den SSRI belegten therapeutischen Unterlegenheit als unzweckmäßig zur Behandlung der Depression anzusehen und deshalb von der vertragsärztlichen Versorgung auszuschließen. Im Einzelnen:

### **2.1.1. Therapeutischer Nutzen**

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für Reboxetin keine Belege für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Depressionen im Vergleich zu Placebo sowohl in der Kurzzeitakuttherapie als auch in der Rückfallprävention.

Dem steht nicht entgegen, dass Reboxetin für die Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Major Depression zugelassen ist.

Denn nach der ständigen Rechtsprechung des BSG begründet allein die die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels betreffende arzneimittelrechtliche Entscheidung im Leistungsrecht der gesetzlichen Krankenversicherung keinen Anspruch auf Versorgung mit diesem Arzneimittel. Eine rechtsgebietsübergreifende Bindung in dem Sinne, dass all dasjenige, was arzneimittelrechtlich zulässig ist, zwingend auch zur krankenversicherungsrechtlichen Leistungspflicht der Krankenkassen führen müsste, ist gesetzlich nicht angeordnet worden. Auch die bisher vom BSG angenommene Bindungswirkung von Entscheidungen auf Grund des Arzneimittelrechts bezieht sich allein auf die arzneimittelrechtliche Beurteilung der Rechtslage. Ausgeschlossen ist es demgegenüber nicht, sondern prägend und typisch, dass das Krankenversicherungsrecht zusätzliche, über das Arzneimittelrecht hinausgehende Anspruchsvoraussetzungen für die Pflicht zur Leistungsgewährung auf-

stellt. Die arzneimittelrechtliche Zulässigkeit einer Arzneimittelanwendung stellt in diesem Sinne für die gesetzliche Krankenversicherung immer nur ein "Mindestsicherheits- und Qualitätserfordernis" dar und ist nur "negativ vorgreiflich", weil eine erforderliche, aber nicht vorhandene Zulassung auch die Verordnungsfähigkeit stets ausschließt (vgl. bereits BSG SozR 3-2500 § 31 Nr 3 S 10; BSGE 82, 233, 236 = SozR 3-2500 § 31 Nr 5 S 18; BSGE 85, 36, 51 f = SozR 3-2500 § 27 Nr 11 S 52 f mwN - SKAT; BSG SozR 3-2500 § 31 Nr 7 S 23).

Das Arzneimittelrecht einerseits und die Vorschriften des SGB V andererseits dienen nicht denselben Zwecken und machen demgemäß die Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr und die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten der GKV von verschiedenen Voraussetzungen abhängig. Die Vorschriften des SGB V sind auf die Gewährleistung einer therapeutisch und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln gerichtet. Das Arzneimittelgesetz verfolgt dagegen den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln zu sorgen [vgl. BVerfG, NJW 1997, 3085].

Bezieht man die unterschiedlichen Zwecksetzungen des AMG und des SGB V in die Auslegung der §§ 2 Abs.1 Satz 3, 12 Abs.1, 35b Abs.1 i. V. m. 92 Abs.1 Satz 1 3.H.S. SGB V mit ein, wird deutlich, dass die Begriffe „therapeutische Wirksamkeit“, „Unbedenklichkeit“ und „Qualität“ (§ 1 AMG) einerseits und „therapeutischer Nutzen“ (§ 12 i. V. m. §§ 35b Abs.1 Satz 4; 92 Abs.1 S.1 3.Halbsatz SGB V) andererseits nicht deckungsgleich sind. Dies belässt Raum für eine eigene Prüfung.<sup>1</sup>

Im Zulassungsverfahren nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) geht es um den Nachweis der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität eines Arzneimittels. Dass daraus ein sozialrechtlich relevanter Krankheitsbehandlungserfolg für den Patienten, also Nutzen, folgt, und dass damit ein *medizinischer Standard* erreicht ist, ist mit dieser Prüfung nicht schon belegt [vgl. *Francke/Hart*, SGB 2003, 653, (660)].

---

<sup>1</sup> so ausdrücklich schon BVerfG, NJW 1992, 732, 736 zum Ausschluss unwirtschaftlicher Arzneimittel nach § 34 Abs.3 S. 3 Alt.3 SGB V unter dem Gesichtspunkt des therapeutischen Nutzens: „Danach sind Arzneimittel dann unwirtschaftlich, wenn ihr therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist. Dieses Kriterium für den Ausschluss deckt sich nicht notwendig und in jedem Fall mit dem Grund zur Zulassungsversagung nach § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG 1976. Danach darf die Zulassung versagt werden, wenn die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Die Voraussetzungen der Zulassung und der Wirtschaftlichkeit sind hiernach weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent. Deshalb bleibt Raum für eine eigene Prüfung“

Der Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln setzt nach dem SGB V daher mehr voraus als die bloße Verkehrsfähigkeit des Arzneimittels nach dem Arzneimittelrecht. Das BSG hat bereits in der Vergangenheit - insbesondere mit Rücksicht auf die Kriterien der §§ 2, 12 SGB V - auch in anderem Zusammenhang wiederholt angenommen, dass nicht alles, was arzneimittelrechtlich erlaubt und statthaft ist, automatisch auch zur Leistungspflicht unter dem Blickwinkel des Krankenversicherungsrechts führt. Dies erhellt schon aus der Existenz eigener gesetzlicher Leistungskonkretisierungen und -beschränkungen (vgl. zB § 2, § 12 Abs 1, § 31, §§ 33a bis 35a, § 84 Abs 1, § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 und Abs 2 SGB V) und den diese ausfüllenden untergesetzlichen Regelungen (z.B. Verordnung über unwirtschaftliche Arzneimittel in der gesetzlichen Krankenversicherung vom 21. Februar 1990 <BGBl I 301>, idF vom 16. November 2000 <BGBl I 1593>, AMuV - sog "Negativliste" - gebilligt durch BVerfG SozR 3-2500 § 34 Nr 1; Arzneimittel-RL des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen/Gemeinsamen Bundesausschusses) [BSG Urteil vom 27.9.2005, B 1 KR 6/04 R, Rn.22 f].

Im Rahmen der Auswertung von klinischen Studien konnte nicht festgestellt werden, dass unter der Anwendung von Reboxetin patientenrelevante Endpunkte in einem therapeutisch relevanten Ausmaß beeinflusst werden; die Bewertung durch das IQWiG für Reboxetin ergab somit keine Belege für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Depressionen im Vergleich zu Placebo sowohl in der Kurzzeitakuttherapie als auch in der Rückfallprävention.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass der therapeutische Nutzen von Reboxetin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann. Es lässt sich nicht feststellen, dass, ausgehend von der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V, in den einschlägigen medizinischen Fachkreisen ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens darüber besteht, dass Reboxetin einen therapeutischen Nutzen aufweist (vgl. zu den sich aus dem Versorgungsstandard des § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V ergebenden Anforderungen an die Bewertung von Arzneimitteln: Urteil des Sozialgerichts Berlin vom 13. Januar 2010, Az.: S 83 KA 588/07, Seite 15 des Urteilsendrucks mit der ausführlichen Auswertung der Rechtsprechung des BSG). Damit sind die tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Reboxetin nach § 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V erfüllt. Danach kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen nicht nachgewiesen ist.

### **2.1.2. Unzweckmäßigkeit**

Die Beurteilung eines Arzneimittels als unzweckmäßig setzt nach § 11 Abs. 1, 4. Kapitel VerfO voraus, dass das Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten therapierelevant unterlegen ist.

Ausgangspunkt für die Bewertung, dass Reboxetin im Vergleich zu anderen Arzneimitteln und Behandlungsmöglichkeiten therapierelevant unterlegen sind, sind die in dem Abschlussbericht des IQWiG getroffenen Feststellungen zur vergleichenden Nutzenbewertung von Reboxetin und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie zu Art und Ausmaß von schädlichen Wirkungen, die unter der Anwendung von Reboxetin auftreten.

Wie bereits ausgeführt, gibt es einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu SSRI für die Remission und die Response in der Kurzzeitakuttherapie. Dieser ist auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Paroxetin bezüglich der Response belegt.

Es ist darüber hinaus ein Beleg für einen Schaden unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vorhanden und im Vergleich zu Fluoxetin ein Beleg für einen Schaden bezüglich unerwünschter Ereignisse bei Männern und Studienabbrüchen bei Männern und Frauen wegen unerwünschter Ereignisse. Des Weiteren wurden auch Hinweise auf größere Schäden unter Reboxetin im Vergleich zu anderen Wirkstoffen gefunden.

Zusammengenommen rechtfertigt dieser Befund die Schlussfolgerung, dass das Arzneimittel Reboxetin als unzweckmäßig zur Behandlung von Versicherten anzusehen ist.

### **2.1.3. Fehlende medizinische Notwendigkeit**

Die Behandlung von Depressionen mit Reboxetin ist sowohl wegen des fehlenden Nutzenbelegs gegenüber Placebo und des geringeren Nutzens gegenüber SSRI als auch aufgrund der vorhandenen Belege für Schäden als therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig einzustufen (vgl. 4. Kapitel, § 11 Abs.1 VerfO). Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen im Unterschied zu der Behandlung mit Reboxetin dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Reboxetin auch nicht medizinisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

## **2.2 Ermessensausübung**

Nach Einschätzung des G-BA erweist sich die Entscheidung auch unter Berücksichtigung der vom BMG in seinem Schreiben vom 2. Juni 2006 aufgestellten Grundsätze als ermessenfehlerfrei, sie steht insbesondere mit dem Zweck der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage in Einklang.

Der Regelungszweck ergibt sich aus der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V festgelegten Gewährleistungsfunktion der Richtlinien. Danach sollen die Richtlinien zur Sicherung der ärztlichen Versorgung die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten bieten. Diesem Regelungszweck entspricht der Beschluss, indem er darauf abzielt Arzneimittel von der Versorgung auszuschließen, deren therapeutischer Nutzen nicht belegt und deshalb als unzweckmäßig anzusehen sind.

### **2.2.1. Verhältnismäßigkeit**

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

Der Ausschluss 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).

Erweist sich die Anwendung eines Arzneimittels in einer bestimmten Indikation als unzweckmäßig, sind insoweit bereits die Mindestvoraussetzungen für eine wirtschaftliche Verordnungsweise dieses Arzneimittels nach den §§ 2 Abs. 1, 12

Abs. 1 SGB V nicht gegeben, weshalb das Arzneimittel in den betreffenden Indikationen als nicht verordnungsfähig anzusehen ist. Grundrechtsschonendere Steuerungsinstrumente kommen zur Umsetzung der Nutzenbewertung in die Arzneimittel-Richtlinie nicht in Betracht. Eine Festbetragsgruppenbildung scheidet aus, da der Unterausschuss Arzneimittel auf der Grundlage der IQWiG-Bewertung in nachvollziehbarer Weise zu dem Ergebnis gekommen ist, dass Reboxetin im Verhältnis zu den mit ihm verglichenen Komparatoren wegen des nicht nachgewiesenen therapeutischen Nutzens und eines ungünstigeren Nutzen-Schadenverhältnisses therapie relevant unterlegen ist. Insoweit fehlt es an der für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs.1 SGB V erforderlichen therapeutischen Vergleichbarkeit mit anderen Wirkstoffen mit der gleichen therapeutischen Zielsetzung.

Therapiehinweise werden grundsätzlich für solche Arzneimittel erlassen, bei denen aufgrund der Komplexität des medizinischen Sachverhaltes eine differenzierte Beschreibung der Anforderungen an eine wirtschaftliche Verordnungsweise sowie eine qualitätsgesicherte Anwendung erforderlich ist. Diese Voraussetzungen sind im Falle von Reboxetin nicht gegeben. In Bezug auf Reboxetin lassen sich eindeutige Feststellungen zur fehlenden Zweckmäßigkeit treffen. Ein Therapiehinweis würde dem Arzt in diesem Fall einen Beurteilungsspielraum hinsichtlich der Verordnungs-fähigkeit des Arzneimittels suggerieren, der nach der medizinisch-fachlichen Bewertung nicht besteht.

Die Verordnungseinschränkung stellt somit keinen unverhältnismäßigen Eingriff in grundrechtlich geschützte Rechtspositionen der von dem Beschluss potenziell betroffenen Grundrechtsträger dar.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Udelerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 32 (S. 755) vom 26.02.2010).

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1425 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch**  
**(SGB V)**

**Vom 12. Januar 2010**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 12. Januar 2010 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III: Änderung der Nr. 12 Antidiarrhoika
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III: Änderung der Nr. 44 Stimulantien
3. Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III um Nr. 51 Reboxetin.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 23. Februar 2010 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

26. März 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail: [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 12. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/uh

Datum:  
23. Februar 2010

### Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III: Ergänzung um Nr. 51 Reboxetin

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **Nr. 51 Reboxetin.**

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

**26. März 2010**

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

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

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

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



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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein  
Referentin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage III Nr. 51 Reboxetin“**

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:	

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

Vom 12. Januar 2010

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 51 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

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

Berlin, den 12. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

- 2 -

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse**  
**Reboxetin**

Vom 12. Januar 2010

**Inhaltsverzeichnis**

1.	<b>Rechtsgrundlagen</b>	2
2.	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	3
3.	<b>Verfahrensablauf</b>	3
4.	<b>Bewertungsverfahren</b>	7

## 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 über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet.

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

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 unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression übermittelt (Version 1.0 vom 09.11.2009 / Auftrag A05-20C).

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss von Reboxetin gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

## 3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. An den Sitzungen nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG teil.

Die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 12. Januar 2010 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Januar 2009 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapi-

tel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	9. Dezember 2009	Annahme des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression (Version 1.0 vom 09.11.2009; Auftrag A05-20C) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfes
16. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Januar 2010	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Im Stellungnahmeverfahren wird Gelegenheit gegeben, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die für Entscheidung des G-BA 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.

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

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

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

### 3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 12. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **4. Bewertungsverfahren**

### **4.1 Bewertungsgrundlage**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde vom IQWiG die Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression als Empfehlung übermittelt (Version 1.0 vom 09.11.2009 / Auftrag A05-20C).

Der Abschlussbericht 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 seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

### **4.2 Bewertungsentscheidung**

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von den von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsaußchluss von Reboxetin gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirt-

schaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel un-  
zweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleich-  
barem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für Reboxetin keine Belege für einen Nutzen in  
der Behandlung von Patienten mit Depressionen im Vergleich zu Placebo sowohl in der  
Akuttherapie als auch in der Rückfallprävention. Demgegenüber gibt es einen Beleg für  
einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu selektiven Serotonin-  
Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der Kurzzeitakuttherapie. Es ist darüber hinaus ein  
Beleg für einen Schaden unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo bezüglich uner-  
wünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vorhan-  
den und im Vergleich zu Fluoxetin ein Beleg für einen Schaden bezüglich unerwünschter  
Ereignisse bei Männern und Studienabbrüchen bei Männern und Frauen wegen uner-  
wünschter Ereignisse. Des Weiteren wurden auch Hinweise auf größere Schäden unter  
Reboxetin im Vergleich zu anderen Wirkstoffen gefunden.

Daraus folgt, dass die Behandlung von Depressionen mit Reboxetin sowohl wegen des  
fehlenden Nutzenbelegs gegenüber Placebo und des geringeren Nutzens gegenüber  
SSRI als auch aufgrund der vorhandenen Belege für Schäden als therapie relevant unter-  
legen und damit als unzweckmäßig einzustufen ist (vgl. 4. Kapitel, § 11 Abs.1 VerfO). Da  
zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen im Un-  
terschied zu der Behandlung mit Reboxetin dem allgemein anerkannten Stand der medi-  
zinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Reboxetin auch nicht medizi-  
nisch notwendig (vgl. 4. Kapitel, § 9 VerfO).

Zusammenfassend sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen  
Voraussetzungen für den Verordnungsausschluss von Reboxetin bei der Behandlung  
der Depression als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der  
folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss ver- schreibungspflichtiger Arzneimit- tel nach dieser Richtlinie. [3]

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	01.03.2010

weitere Stellungnahmen:	Eingangsdatum
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	10.02.2010
Deutsche Arbeitsgemeinschaft Tageskliniken e. V. Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (DATPPP e.V.)	23.03.2010
Dr. Rottach, Kaufbeuren	23.03.2010

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### 3.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

##### 1. Einwand:

„Aus unserer Sicht würde folgende Erweiterung der geplanten Änderung der AM-RL, Anlage III Nummer 51, die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses respektieren und dem Stand der medizinischen Erkenntnisse Rechnung tragen:

„- ausgenommen zur Monotherapie bei schweren Depressionen, zur Rückfallprävention, bei der Kombinationstherapie behandlungsresistenter Depressionen und für indizierte Patienten, die andere Antidepressiva nicht vertragen oder für die eine erhöhte serotonerge Aktivität kontraindiziert ist.“

[...]

Im Abschlussbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 9.11.2009 zu Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression wird festgestellt, dass "sich für stationär behandelte Patienten [mit schwerer Depression] ein Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin [als Monotherapie] bezüglich der Response für die Kurzzeitakuttherapie" gibt (Abschlussbericht A05-20C, Seite viii, Absatz 2). Diese Schlussfolgerung wird durch ein Review von Montgomery et al., 2003 unterstützt.

[...]

Im Abschlussbericht des IQWiGs vom 9.11.2009 zu Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression wird ebenfalls bestätigt, dass "es einen Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin [als Monotherapie] bezüglich der Rückfallprävention" gibt (Abschlussbericht A05-20C, Seite xi, Absatz 2).

[...]

Obwohl der Einsatz von Reboxetin in der Kombinationstherapie nicht Bestandteil der Nutzenbewertung des IQWiG war, belegen aktuelle Studien die Wirksamkeit von Reboxetin in der Kombinationstherapie von therapieresistenten depressiven Erkrankungen (Lopez-Munoz et al., 2007; Segui et al., 2009). Studienergebnisse zeigen, dass die Kombinationstherapie mit Reboxetin eine wirksame und gut ver-

trägliche Strategie bei Patienten sein kann, die auf eine Monotherapie mit einem SSRI (Sertralin, Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin), einem SNRI (Venlafaxin, Duloxetin) oder Mirtazapin nicht angesprochen haben. Für alle Patienten mit therapieresistenter Depression sollte die Verfügbarkeit dieses Wirkstoffes gewährleistet sein.

Darüber hinaus ist Reboxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer eine wichtige therapeutische Alternative für Patienten, die andere Antidepressiva nicht vertragen oder für die eine erhöhte serotonerge Aktivität kontraindiziert ist.“

#### Bewertung:

Bezüglich der Zielgröße Response in der Kurzzeitakuttherapie wird im IQWiG-Abschlussbericht auf S. viii ausgeführt, dass sich in der Meta-Regressionsanalyse zur Untersuchung der Heterogenität das Versorgungssetting als wahrscheinlicher Effektmodifikator herausstellte. Es ergab sich nur für stationär behandelte Patienten ein Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Response für die Kurzzeitakuttherapie, nicht jedoch für die Zielgrößen Remission und mittlere Änderung der antidepressiven Symptomatik. Für ambulant behandelte Patienten gibt es keinen Beleg für einen therapeutischen Nutzen von Reboxetin.

Da es sich lediglich um einen Hinweis und nicht um einen Beleg handelt, ergibt sich keine Änderung am Richtlinienentwurf.

Dasselbe gilt für die Rückfallprävention. Auch hier wurde für Reboxetin nur ein Hinweis auf einen Nutzen jedoch kein Beleg gefunden.

Für Fluoxetin-resistente Patienten ist ein Nutzen von Reboxetin in der Rückfallprävention nicht belegt.

Demgegenüber ist in der Kurzzeitakuttherapie ein geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgrößen Remission und Response belegt.

Der geringere Nutzen von Reboxetin ist auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Paroxetin bezüglich der Response belegt.

**Montgomery S, Ferguson J, Schwartz G. The Antidepressant Efficacy of Reboxetine in Patients with Severe Depression. J Clin Psychopharmacol 2003; 23 (1): 45-50**

Es handelt sich bei dieser Publikation um eine Auswertung von vier Studien hinsichtlich der Frage des Nutzens von Reboxetin bei der Gruppe der Patienten mit schwerer Depression bezüglich der Veränderung der mittleren antidepressiven Symptomatik und der Response im Vergleich zu Placebo. Insgesamt wurden vier randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte Studien mit einer Studiendauer von 4-8 Wochen einbezogen. Dabei handelt es sich um die auch vom IQWiG bewerteten Studien 014, 015 und 091 sowie die vom IQWiG ausgeschlossene Studie Ban et al. (1998). Für drei dieser Studien wurde ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Reboxetin für beide Zielgrößen festgestellt. Die Studie 015 zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo.

Das IQWiG hat insgesamt 15 Akutstudien eingeschlossen. Acht dieser Studien hatten einen Placebo-Arm. Damit ist die Datenbasis des IQWiG-Abschlussberichtes deutlich größer und umfasst darüber hinaus auch einen erheblichen Teil unveröffentlichter Daten.

Bei der Publikation von Montgomery et al. handelt es sich um eine Zusammenstellung und separate Darstellung ungeplanter Subgruppenanalysen. Die Betrachtung der Ergebnisse von Effekten in Post-hoc-Subgruppen ist keine adäquate Methodik zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads einer Erkrankung. Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen (hier Patienten mit leichter versus schwerer Erkrankung) muss vielmehr anhand adäquater statistischer Interaktionstests vorgenommen werden. Aus der Arbeit von Montgomery et al. kann aus den genannten Gründen kein Beleg für einen Nutzen von Reboxetin bei Patienten mit schwerer Depression abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergeben sich keine Änderungen am Richtlinienentwurf.

Im Hinblick auf die Bewertung von Kombinationstherapien bei therapieresistenten depressiven Erkrankungen ist festzustellen, dass das IQWiG diese Studien nicht ausgeschlossen hat. Es wurden jedoch zu Reboxetin keine geeigneten Studien gefunden.

**Lopez-Munoz F, Alamo C, Rubio G, Garcia-Garcia P, Pardo A. Reboxetine combination in Treatment-resistant Depression to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Pharmacopsychiatry 2007; 40: 14-19**

Es handelt sich um eine offene Studie über 12 Wochen zum Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Reboxetin bei Patienten, die zuvor nur partiell oder gar nicht auf eine Monotherapie mit SSRI angesprochen haben. Eine Kontrollgruppe war nicht vorhanden.

Es ist folglich keine randomisierte, kontrollierte Studie. Insofern wurde sie vom IQWiG ausgeschlossen.

**Segui J, Lopez-Munoz F, Alamo C, Camarasa X, Garcia-Garcia P, Pardo A. Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine-resistant depression: a 12-week prospective study**

Es handelt sich um eine offene Studie über 12 Wochen zum Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Reboxetin bei Patienten, die zuvor nur partiell oder gar nicht auf eine Monotherapie mit Duloxetin angesprochen haben. Eine Kontrollgruppe war nicht vorhanden.

Insofern ist auch diese Untersuchung, wie die zuvor aufgeführte, keine randomisierte, kontrollierte Studie und erfüllt damit die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht.

So stellen im Übrigen auch die Autoren der beiden Studien fest, dass doppelblind durchgeführte Studien mit Kontrollgruppe, mit größerer Fallzahl und längerer Beobachtungsdauer erforderlich seien, um einen Effekt von Reboxetin verlässlich bestimmen zu können.

Dass ein Erfordernis eines Ausnahmetatbestandes für Patienten, die andere Antidepressiva nicht vertragen oder für die eine erhöhte serotonerge Aktivität kontraindiziert ist, besteht, wird vom Stellungnehmer nicht ausreichend belegt. Vor dem Hintergrund, dass der therapeutische Nutzen von Reboxetin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann und darüber hinaus für Reboxetin Belege für Schäden vorhanden sind, ist die Aufnahme eines solchen Ausnahmetatbestandes nicht begründet.

Darüber hinaus stehen andere antidepressive Wirkstoffe für die Therapie zur Verfügung, die pharmakologisch bevorzugt den Noradrenalin-Weg beeinflussen<sup>2</sup>.

Beschluss:

Keine Änderung

---

2 Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie, 2009, S. 321

### 3.2 Stellungnahme Dr. Klaus Rottach, Kaufbeuren

#### 2. Einwand:

##### Kritik an der Methodik des IQWiG und des G-BA

„Das Institut [hat] sich hierzu neben Statistikern etc. auch den Rat von Experten des Spezialgebietes eingeholt – in diesem Fall von Psychiatern. Im konkreten Fall scheint es sich um insgesamt 3 Psychiater gehandelt zu haben [...]. Ich halte diese Zahl für viel zu gering, insbesondere auch in Relation zur Zahl der anderen an der Anhörung beteiligten Gruppen. Außerdem handelt es sich ausschließlich um Universitäts-Psychiater – d.h. die wirklich Betroffenen, nämlich niedergelassene Psychiater und vor allem die mit Reboxetin behandelten Patienten wurden nicht angehört. [...]“

#### Bewertung:

Dass das IQWiG für die Bearbeitung des Projektes eine begrenzte Anzahl externer Sachverständiger einbindet, ist nicht zu beanstanden.

Es wurden sowohl zum Berichtplan und den dazugehörigen Amendments als auch zum Vorbericht schriftliche Stellungnahmeverfahren sowie wissenschaftliche Erörterungen durchgeführt. Alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen hatten die Möglichkeit, Stellungnahmen abzugeben. Die Auswertung der Stellungnahmen ist dem Abschlussbericht zu entnehmen.

Folglich hat eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden.

#### Beschluss:

Keine Änderung.

### 3. Einwand:

#### Kritik an der selektiven Berücksichtigung von Studien mit hoher Evidenz / Cipriani-Studie

„Für die Bewertung von Therapien ist aktuell die Evidenz-basierte Medizin das wesentliche, um nicht zu sagen das einzige Kriterium. Die kontrollierte, doppelblinde Multicenter-Studie und die Metaanalyse sind die am höchsten geschätzten Datengrundlagen. Dagegen ist im Grundsatz und aus theoretischen Erwägungen erst einmal nichts einzuwenden.

Allerdings verschaffen die genannten Publikationstypen zwar einen guten globalen Überblick, der Einzelfall geht aber unter. Auch sind die Probanden in derartigen Studien regelhaft selektiert und nicht für die allgemeine Bevölkerung repräsentativ. Es handelt sich in den meisten Fällen um Patienten in universitären Einrichtungen, die strengen Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen. Insbesondere die Ausschlusskriterien eliminieren die Patienten, die für uns Praktiker die Problemfälle sind: bestimmte Begleitmedikationen und -erkrankungen werden in den Studien ausgeschlossen, sind aber in der Realität häufig. Im Falle von Reboxetin sind dies z.B. die Begleiterkrankungen Restless-Legs-Syndrom, ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) und Tremorerkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson.

[...]

In der Praxis sind Einzelfallberichte oft von größerem Interesse. Sie schildern einen speziellen, komplizierten Fall mit einer akzeptablen Lösung. Dies ist für Problemfälle aus eigener Praxis dann wesentlich hilfreicher als eine Metaanalyse, die im Prinzip das bestätigt, was man schon lange weiß. [...]

Bei der Argumentation gegen die Erstattungsfähigkeit von Reboxetin wird stets die große Metaanalyse von Cipriani et al. (3) angeführt, in der 117 Studien mit fast 26.000 Patienten Berücksichtigung fand. Darin wurden 12 "neuere" Antidepressiva gegeneinander verglichen und Reboxetin landete "auf dem letzten Platz". Wie häufig in solchen Fällen lohnt sich der Blick von den abstrahierten Ergebnissen in das Innere der Studie. Hierbei zeigt sich, dass Reboxetin nur in 8 Studien und bei insgesamt lediglich 683 Patienten eingesetzt wurde. Der Vergleich erfolgte nur gegenüber Fluoxetin, Venlafaxin, Sertralin und Citalopram. Die Ansprechrate war bei den mit Reboxetin behandelten Patienten mit 47 % zwar nicht überwältigend, aber keineswegs katastrophal.

Bei allem Respekt für diese enorme statistische Arbeit – die “Evidenz” im Hinblick auf die Aussagen zu Reboxetin erscheint wesentlich dürftiger als auf den ersten Blick anzunehmen.“

#### Bewertung:

Die Nutzenbewertung des IQWiG erfolgte auf der Grundlage der Methodik evidenzbasierter Medizin; die Entscheidung des G-BA steht im Einklang mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V.

Um die Frage nach dem Nutzen medizinischer Maßnahmen einschließlich Arzneimittel beantworten zu können, sind valide Studiendesigns erforderlich. Aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse haben randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) hierbei einen hohen Stellenwert und werden international als Goldstandard angesehen<sup>3</sup>. Mögliche Fehlerquellen in anderen Studientypen wirken bevorzugt in Richtung fälschlich günstiger Ergebnisse, sodass die Gefahr der Überschätzung des Nutzens einer Intervention besteht. Da jede Intervention auch ein Schadenspotential besitzt, ist das damit verbundene Risiko einer Fehleinschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses umso höher, je deutlicher sich das Studiensetting vom dem einer randomisierten, kontrollierten Studie unterscheidet.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA prüft die Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität und bewertet ihre Aussagekraft, die Konsistenz der Ergebnisse und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenrelevanten Endpunkten sein. Vorrangig sind randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen, zu berücksichtigen.

---

3 Bertelsmann H, Roters D, Bronner D. Vom Nutzen der Nutzenbewertung: Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin und des Health Technology assessments als Entscheidungsgrundlage des Gemeinsamen Bundesausschusses. Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssich. 2007; 101 (7): 455-62; Antes G, Jöckel KH, Kohlmann T, Raspe H, Wasem J. Kommentierte Synopse der Fachpositionen zur KostenNutzenbewertung für Arzneimittel. BMG. 2007; Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M. Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. Dtsch Arztebl 2008; 105 (11): A 565–70

Soweit das IQWiG bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln in erster Linie randomisierte klinische Prüfungen auswertet, entspricht diese Vorgehensweise zum einen den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und zum anderen auch den Anforderungen, die nach den Vorschriften des SGB V, insbesondere des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V, an die Methodik des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zu stellen sind. Mit der Festlegung auf die Methode der evidenzbasierten Medizin greift das IQWiG auf eine Systematisierung zurück, die sich in der medizinischen Wissenschaft als geeignetes Verfahren zur Überprüfung der Wirksamkeit und des Nutzens medizinischer Verfahren durchgesetzt hat. Auch das SGB V fordert in verschiedenen Zusammenhängen, die Evidenz der Qualität ärztlicher Behandlungen zu prüfen und zu berücksichtigen (vgl. §§ 139a Abs. 3 Nr. 4; 137 f. Abs. 2 S. 2 Nr. 1; 139a Abs. 3 Nr. 3 SGB V). Es stellt damit selbst auf die Systematik der evidenzbasierten Medizin ab. Die genannten Vorschriften belegen, dass das SGB V die Methode der evidenzbasierten Medizin als sachgerechte Grundlage für die Bewertung der Qualität medizinischer Leistungen und Maßnahmen ansieht und damit diese Methode ein geeignetes Instrument zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse darstellt (Vgl. *Engelmann*, MedR 2006, 245, (252)).

Hinsichtlich der vom Stellungnehmer aufgeführten Fallkonstellationen wie bestimmte Begleitmedikationen und –erkrankungen ist darauf hinzuweisen, dass es grundsätzlich nicht ausgeschlossen ist, auch diese in klinischen Studien geeigneter Methodik zu untersuchen.

**Zitat 3: Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373(9665): 746-758.**

Zu dieser Meta-Analyse hinsichtlich einer vergleichenden Bewertung von zwölf neueren Antidepressiva führt das IQWiG auf S. 439ff des Abschlussberichtes aus, dass es sich zwar um eine Arbeit von herausragender Bedeutung in der aktuellen Diskussion um Wirksamkeitsunterschiede von Antidepressiva handele, die Analyse jedoch aus mehreren Gründen keine valide Grundlage für die Bildung einer Rangfolge sei. Hauptgrund sei, dass die Arbeit unpublizierte Daten unberücksichtigt

ließe, insbesondere vor dem Hintergrund der Problematik des Publikationsbias bei Antidepressiva.

Sofern vom Stellungnehmer kritisiert wird, dass die herangezogene Evidenz in dieser Arbeit bezüglich Reboxetin zu dürftig sei, ist festzustellen, dass in diese Meta-Analyse acht Studien mit Reboxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva eingeschlossen wurden. Reboxetin war in dieser Analyse allen anderen Wirkstoffen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit unterlegen.

Das IQWiG hat dagegen insgesamt 17 Studien, darunter auch placebokontrollierte, zu Reboxetin bewertet, von denen der überwiegende Teil erst nach Erstellung des Vorberichtes vom Hersteller zur Verfügung gestellt wurde. Insofern liegt dem IQWiG-Abschlussbericht eine deutlich größere und umfassende Datenbasis zu Grunde. Nach den Ergebnissen des IQWiG gibt es keine Belege für einen Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo, einen Beleg für eine Unterlegenheit gegenüber SSRI sowie Belege für einen Schaden gegenüber Placebo und Fluoxetin.

Beschluss:

Keine Änderung

4. Einwand:

Betrachtung von Einzelfällen – Reboxetin aus der Sicht des Praktikers

„Ich bitte die Entscheidungsträger daher, die Perspektive zu wechseln: weg vom ganz großen Überblick, bei dem alles klar zu sein scheint und hin zum „verzwickten“ Einzelfall. Reboxetin war in den vielen Jahren seiner Verfügbarkeit nie ein häufig eingesetztes Medikament. In der Praxis hat vor allem die nicht besonders gute Verträglichkeit den Einsatz limitiert. In den meisten Fällen ist es das Mittel zweiter oder dritter Wahl.

Durch seinen einzigartigen selektiv noradrenergen Wirkmechanismus (4) ist es eine Option, wenn die reichlich verfügbaren serotonergen Medikamente keinen Effekt

zeigen oder kontraindiziert sind. Serotonerge Medikamente sind in etlichen Situationen nicht einsetzbar wegen Interaktionen (z.B. mit Triptanen), bei spezifischen serotonergen Nebenwirkungen (Serotonin-Syndrom, Hyponatriämie, Tremor, Kopfschmerz). Bei manchen Erkrankungen verschlechtern sie deren Symptome, insbesondere Zittern – was Reboxetin zu einer wichtigen Alternative bei allen Erkrankungen mit Zittern macht (5). Besonders bewährt hat sich der noradrenerge Wirkmechanismus bei gleichzeitig bestehendem ADHS (6) oder Restless Legs Syndrom (2).

Somit ist Reboxetin aus der Sicht des Praktikers ein "Nischen-Medikament". Es wird bei besonderen Konstellationen eingesetzt, dann in der Regel auch erst an zweiter Stelle. Falls es aber wirkt, ist es oft das einzige Medikament, das diesem speziellen Patienten hilft.

Ich verordne im Jahr über 500 Patienten/-innen ein Antidepressivum. Ganze 5 Patientinnen bekommen aktuell Reboxetin, also < 1 %. Für keine dieser 5 Betroffenen hätte ich eine alternative Behandlung zur Verfügung. 2 dieser 5 Patientinnen waren früher wiederholt stationär in der Klinik und konnten erst seit der Einstellung auf Reboxetin dauerhaft ambulant geführt werden. Für 3 der 5 Patientinnen sehe ich im Falle eines Rezidivs nach Absetzen von Reboxetin eine erhebliche Suizidgefährdung.“

[...]

#### Bewertung:

Der therapeutische Nutzen eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, wenn über Qualität, Wirksamkeit und Nutzen der medizinischen Behandlungsweise zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können. Der Erfolg muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der Methode ablesen lassen (BSG, Urt. v. 19.02.2002, Az.: B 1 KR 16/00 R).

Da der Nutzen des zu beurteilenden Arzneimittels nach § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen muss, vermag die Einschätzung, dass der Einsatz des Arzneimittels bei einem Versicherten zu einem Behandlungserfolg im konkreten Einzelfall gekommen sei, die

Nichterweislichkeit des therapeutischen Nutzens unter wissenschaftlichen Kriterien nicht zu kompensieren. Da es auf einen wissenschaftlichen Nachweis ankommt, reicht es nicht aus, dass eine Therapie auch nach Einschätzung des behandelnden Arztes positiv verlaufen sei oder einzelne Ärzte sie befürwortet haben (BSG, Urt. v. 19.10.2004 B 1 KR 27/02 R; LSG Baden-Württemberg, Urt.v.23.08.2005 – L 11 KR 1245/05).

**Zitat 4: Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. CNS Drug Rev 2004; 10(1): 23-44.**

Es handelt sich um eine narrative Übersichtsarbeit zum Wirkprofil von Reboxetin.

**Zitat 5: Lemke MR. Depression und Parkinson-Krankheit. Psychoneuro 2004; 30 (8): 426-433**

Es handelt sich um eine Darstellung zu Symptomatik und Pathogenese von Depressionen bei Morbus Parkinson und Therapiemöglichkeiten.

**Zitat 6: Philippen A, Hesslinger B, Freiburg I BR. Erwachsene „zappeln“ anders. INFO Neurologie & Psychiatrie 2006; 8, Nr. 6**

Dieser Artikel ist eine Darstellung zu Symptomatik, Häufigkeit, Diagnostik, Komorbiditäten und therapeutischen Möglichkeiten der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter.

**Zitat 2: Rottach KG et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. Journal of Psychiatric Research (2008), doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.006**

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zu der Frage, ob und wie oft neuere Antidepressiva ein Restless-Legs-Syndrom auslösen oder verschlimmern können.

Keine dieser Publikationen ist methodisch geeignet, nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin den Nutzen von Reboxetin bewerten zu können. Aus diesen Unterlagen kann auch nicht sicher abgeleitet werden, dass Reboxetin in bestimmten Fällen die einzig verfügbare Therapiealternative darstellt.

Darüber hinaus stehen andere antidepressive Wirkstoffe für die Therapie zur Verfügung, die pharmakologisch bevorzugt den Noradrenalin-Weg beeinflussen.

Vor dem Hintergrund, dass der therapeutische Nutzen von Reboxetin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nachgewiesen angesehen werden kann und darüber hinaus für Reboxetin Belege für Schäden vorhanden sind, ist die Aufnahme eines Ausnahmetatbestandes nicht begründet.

§ 31 Abs.1 Satz 4 SGB V und § 16 Abs.5 AM-RL bleiben von dieser Regelung jedoch unberührt. Danach können die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt die durch eine Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie von der Versorgung nach § 31 Abs.1 SGB V ausgeschlossenen Arzneimittel ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.

#### Beschluss:

Keine Änderung

#### 5. Einwand:

„Nach dem Arzneimittelverordnungsreport (7) hat Reboxetin – bezogen auf die Zahl der damit Behandelten - einen Anteil von 0,7 % an der Verordnung aller antidepressiven Medikamente. Somit ist das zu erwartende Einsparvolumen bei einem Entzug der Erstattungsfähigkeit marginal. Die relative Bedeutungslosigkeit im Hinblick auf Masse und Markt zeigt sich auch darin, dass es bislang kein Generikum gibt, obwohl dies möglich wäre.

Dennoch erhalten schätzungsweise 1500 bis 2000 Menschen in Deutschland regelmäßig eine Reboxetin-Behandlung. Aus dem weiter oben Dargelegten wird klar, dass es sich für die Mehrzahl dieser Patienten um die einzige verfügbare

Therapieoption handelt. Der Abbruch der Reboxetin-Behandlung dürfte bei der Mehrzahl zeitnah zu einem Rezidiv führen mit den entsprechenden Konsequenzen wie längere Klinikaufenthalte und Berentungen. 10 – 20 % der Patienten mit einer Depression begehen Suizid. Nach vorsichtigen Schätzungen würde der erzwungene Abbruch der Behandlung mit Reboxetin in Deutschland für mindestens 100 Suizid-Tote verantwortlich sein.“

#### Bewertung:

Die Entscheidung des G-BA für einen Verordnungsausschluss von Reboxetin findet ihre Begründung gerade unter Versorgungsaspekten darin, dass für Reboxetin ein therapeutischer Nutzen gegenüber Placebo nicht nachgewiesen ist, eine Unterlegenheit gegenüber SSRI besteht und darüber hinaus Belege für Schäden vorhanden sind. Damit sind die Voraussetzungen für eine medizinische Notwendigkeit von Reboxetin nicht erfüllt.

Aus Verordnungszahlen können keine Schlussfolgerungen im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen oder auf bestehende Therapiealternativen zu Reboxetin gezogen werden.

Bezüglich der Suizidalität ist darauf hinzuweisen, dass diese ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bei der Bewertung von Antidepressiva ist. Keine der Studien war jedoch hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, Suizidalität, Suizide oder Mortalität zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist nach der Bewertung des IQWiG somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft ergaben sich aus der Bewertung des IQWiG für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Placebo und keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu aktiven Komparatoren.

Studienergebnisse zu diesem wichtigen patientenrelevanten Parameter sind wünschenswert. Die im Einwand vorgenommenen Ausführungen zur Suizidalität entbehren jedoch jeglicher Grundlage.

Auch kann im Umkehrschluss eine nicht suffiziente Behandlung der Depression für Patienten in Bezug auf die Suizidalität eine Gefahr darstellen.

Beschluss:

Keine Änderung

### **3.3 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tageskliniken e.V. Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik (DATPPP)**

#### **6. Einwand:**

„Wer unter teilstationären Bedingungen affektiv Erkrankte behandelt, der weiß, dass nur mit einer Vielzahl von antidepressiven Medikamenten diesem komplexen, chronischen und für die Versorgung sehr teuren Krankheitsbild entgegen getreten werden kann. Zum klassischen Ablauf von Diagnostik und Therapie gehört daher, dass in erster Linie z.B. Medikamente mit selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmung oder MAO-Hemmung eingesetzt und dann von anderen breiter wirksamen Medikamenten wie Mirtazapin gefolgt zu werden. Spätestens wenn jetzt Erfolge ausblieben, ist der Einsatz von Reboxetin gerechtfertigt: Es hat ein Alleinstellungsmerkmal insofern, als dass es die einzige Substanz ist, die die Wiederaufnahme des Noradrenalin hemmt.

Dem Verfasser sind zahlreiche Patienten bekannt, die nach vielen vergeblichen Versuchen mit unterschiedlichen Antidepressiva gerade auf das Reboxetin mit der entscheidenden Besserung reagiert haben. Es geht mit Ausschluss des Reboxetins eine wesentliche Alternative der antidepressiven Pharmakotherapie verloren.

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Tageskliniken befürwortet kontrollierte und randomisierte Studien, erkennt jedoch auch ihren begrenzten erkenntnistheoretischen Horizont: je stärker ausgewählt die eingeschlossene Untersuchungsklientel zur Erhöhung der internen Validität ist, desto weniger aussagekräftig sind die Aussagen für die Praxis. Je näher an der Praxis entsprechende Studien durchgeführt werden, desto geringer ist ihre wissenschaftliche Solidität. Überdies ist es problematisch, ein im Jahr 1998 unter anderen Gesichtspunkten zugelassenes Präparat retrospektiv neu zu bewerten, über das in der Zwischenzeit keine wesentlichen wissenschaftlichen Studien angefertigt wurden.

Der psychiatrischen Praxis wird ohne erkennbaren (z.B. gesundheitsökonomischen) Gewinn ein wichtiges und unersetzliches Wirkinstrument in der antidepressiven Behandlung entzogen. Wir sprechen uns als Arbeitsgemeinschaft eindeutig dagegen aus, Reboxetin aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen auszuschließen.“

**Bewertung:**

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.

Zu dem Einwand, dass nach der Zulassung keine wesentlichen wissenschaftlichen Studien angefertigt wurden, ist festzustellen, dass der überwiegende Teil der vom IQWiG eingeschlossenen Studien nach der Zulassung im Jahr 1997 durchgeführt wurde.

Es ergaben sich keine Belege für einen Nutzen von Reboxetin, dagegen stehen Belege für einen Schaden.

**Beschluss:**

Keine Änderung

### 3.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

(Die Stellungnahme bezieht sich auf den Abschlussbericht des IQWiG zu „Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression“ insgesamt, nicht auf den Richtlinienentwurf des G-BA zu Reboxetin. Teile der Stellungnahme, welche sich auf die Bewertung von Reboxetin beziehen, werden an dieser Stelle jedoch in die Würdigung der Stellungnahmen einbezogen.)

#### 7. Einwand:

##### Differenzen in den Bewertungen von Wirksamkeit (BfArM) und Nutzen (IQWiG) von Reboxetin

„Besondere Aufmerksamkeit verdienen die Ergebnisse zu Reboxetin und hier insbesondere im Vergleich zu Placebo. Seit der Zulassung von Reboxetin im Jahr 1997 sind weitere Studien durchgeführt worden, die in die IQWiG-Analyse eingegangen sind. Die IQWiG-Analyse berücksichtigt zu Reboxetin 8 Placebo-kontrollierte Akutstudien und kommt zu dem Ergebnis, Reboxetin sei unwirksam: In 4 von 5 Studien, zu denen hinreichende Daten (Mittelwerte und Streuungsmaße) über die Änderung der depressiven Symptomatik (HAMD-Gesamtscore) zur Verfügung standen, habe sich die Besserung des HAMD-Score unter Reboxetin nicht signifikant von der unter Placebo unterschieden. In allen 8 Studien seien Response- und Remissionsraten unter Reboxetin nicht signifikant höher als unter Placebo gewesen. In der IQWiG-Pressemeldung liest sich das als „Reboxetin: Belege für Schaden, nicht aber für Nutzen“.

Das würde bedeuten, Reboxetin wäre im Jahr 1997 unberechtigt vom BfArM zugelassen worden oder das BfArM hätte die seither durchgeführten Studien im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nicht vom pharmazeutischen Unternehmer erhalten oder unzureichend bewertet.

[...]

Wenn die IQWiG-Ergebnisse zutreffen, dann muss BfArM prüfen, ob die Verkehrsfähigkeit von Reboxetin aufrecht erhalten bleiben kann. Ein Antidepressivum mit Wirksamkeit auf dem Niveau von Placebo wäre nicht vertretbar, weil Verkehrsfähigkeit eine positive Nutzen-Risiko-Relation voraussetzt, die der IQWiG-Bericht in Frage stellt.

Sofern aber Zweifel berechtigt sind, dass die der Zulassungsbehörde im Zulassungsverfahren vorgelegten Dossiers derart lückenhafte Informationen enthalten, wie sie das IQWiG beklagt, so stellt sich desto dringender eine andere, dem IQWiG wiederholt vorgetragene Frage: Warum überprüft IQWiG auf Basis anscheinend immer wieder unzureichender Informationen die Wirksamkeit gegenüber Placebo, warum versucht IQWiG also das Zulassungsverfahren mit nur bedingt geeigneten Daten zu duplizieren? Jede Arzneimittelzulassung setzt den Nachweis einer Wirksamkeit von klinisch relevantem Ausmaß sowie der Unbedenklichkeit (und pharmazeutischen Qualität) voraus. Und nach der Zulassung hat der pharmazeutische Unternehmer der Behörde alle neuen Informationen zur Prüfung vorzulegen (§ 63b AMG): „Die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln umfassen auch eine wissenschaftliche Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels“.

Gemäß § 35b(1) SGB V aber beschränkt sich der Auftrag des IQWiG darauf, den Nutzen oder das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln „*durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln* und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten“ zu bewerten. Diese vergleichende Nutzenbewertung ist – bisher - ausdrücklich nicht Gegenstand des Zulassungsverfahrens. Hier ergibt sich dann die spannende Herausforderung, auch Wirkstoffe zu vergleichen, für die keine direkt vergleichenden Studien durchgeführt wurden. Das könnte mit Methoden wie bei Cipriani et al. (2009) erfolgen. Dieses Problems hat sich IQWiG nicht angenommen, sondern beschränkt sich implizit auf das formale Argument, wenn keine direkt vergleichende Studie durchgeführt wurde, dann haben die Wirkstoffe vergleichbare Wirksamkeit. Damit aber nimmt man in Kauf, dass möglicherweise weniger wirksame Stoffe fälschlich als gleich wirksam akzeptiert werden.“

#### Bewertung:

Zu den im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht genannten Aspekten der Arzneimittelzulassung schreibt das IQWiG, bezogen auf alle Wirkstoffe, auf S. 448 des Abschlussberichtes:

„In den hier eingeschlossenen Studien sind Nutzensaussagen anhand patientenrelevanter Zielgrößen auch aus Zulassungsstudien möglich gewesen; entsprechende Nutzensaussagen wurden gemacht. Aufgrund des sehr variablen

Responseverhaltens ist eine valide Abschätzung des Nutzens von Antidepressiva ohne Einbeziehung von Placebo nicht möglich [37].“

Placebokontrollierte Studien können neben aktivkontrollierten in eine Nutzenbewertung nach § 35 b SGB V einbezogen werden. Die Bewertung erfolgt im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.

Das IQWiG dupliziert nicht das Zulassungsverfahren, welches sich auf den Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit beschränkt, sondern führt eine Nutzenbewertung nach den gesetzlichen Vorgaben des SGB V und unter Anwendung der vom Institut selbst erarbeiteten Methoden und Kriterien durch. Die Bewertung des Nutzens von Reboxetin erfolgte auch auf Basis direkt vergleichender Studien. Hier zeigte sich für Reboxetin ein Beleg für eine Unterlegenheit gegenüber SSRI.

Beschluss:

Keine Änderung

8. Einwand:

Nutzen, klinische Relevanz und Responderanalysen

„Der IQWiG-Bericht exemplifiziert ein weiteres methodisches Problem, das keine öffentliche Aufmerksamkeit gefunden hat, aber im schriftlichen Stellungnahmeverfahren und mündlichen Anhörungen zu mehreren Vorberichten des IQWiG lebhaft diskutiert wurde, zumal es Psychopharmaka in besonderem Maße tangiert: Die Frage der Bewertung der klinischen Relevanz des Ausmaßes der Wirkung. Bei harten Endpunkten wie Überlebensraten, Herzinfarkt oder Schlaganfall wird an der klinischen Relevanz zu Recht nicht gezweifelt. Schwieriger wird es schon beim Ausmaß einer Lebensverlängerung.“

*[Der Stellungnehmer bezieht sich in den weiteren Ausführungen auf die Bewertung zu den Wirkstoffen Mirtazapin und Bupropion]*

Bewertung:

Der Einwand bezieht sich nicht auf die Bewertung zu Reboxetin.

Beschluss:

Keine Änderung