Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nepafenac

Vom 19. Dezember 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Bürokratiekosten 7
4. Verfahrensablauf 7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nepafenac wurde am 1. Juli 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Mit Schreiben vom 5. Juni 2013 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Arzneimittels mit dem Wirkstoff Nepafenac in Deutschland, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Somit liegen keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Nepafenac einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die nach § 35a Abs.1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt hat. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Nepafenac im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Darüber hinaus hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur

Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2013 auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.
Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis der Nutzenbewertung und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nepafenac gemäß Fachinformation (Stand August 2012):
NEVANAC® wird bei Erwachsenen angewendet zur:
- Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen
- Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (siehe Abschnitt 5.1)[1].

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:
Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.[2]

[1] Fachinformation zu Nepafenac (NEVANAC®), siehe Abschnitt 4.1 sowie Abschnitt 5.1

[2] Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nepafenac zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen und zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern ist:

- Diclofenac Augentropfen

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen“ sowie für die Indikation “Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme“ ist derzeit Diclofenac zugelassen. Diclofenac ist bei nicht infektiösen Entzündungen des Auges zur entzündungshemmenden, abschwellenden und analgetischen Behandlung sowie zur Prophylaxe von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach (Katarakt-) Staroperationen zugelassen. Unter dieses Patientenkollektiv fallen auch Diabetiker. Als weitere mögliche Therapieoption kämen ophthalmologische nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ketorolac, Flurbiprofen, Indometacin sowie ophthalmologische steroidale Antiphlogistika in Frage, die jedoch nur einen Teil des Anwendungsgebietes von Nepafenac abdecken.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Beschlüsse des G-BA liegen im zu betrachtenden Anwendungsgebiet nicht vor.

4. In der Gesamtsicht der Evidenzlage werden sowohl topische steroidale als auch topische nicht-steroidale Antiphlogistika für die Therapie empfohlen. Es sind keine Unterschiede hinsichtlich einer Empfehlung zu Gunsten eines Wirkstoffes festzustellen. Aufgrund des Zulassungsstatus von Diclofenac Augentropfen, wird Diclofenac als zweckmäßige Vergleichstherapie empfohlen.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nepafenac wie folgt bewertet:
Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der Gemeinsame Bundesausschuss geht von 850.000-1.000.000 operierten Augen mit der Indikation „Katarakt“ in Deutschland aus, ohne Aufteilung nach Diabetikern oder Nicht-Diabetikern. Unter Berücksichtigung des vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Auftrag gegebenen Abschlussberichts „Sektorenübergreifende Qualitätssicherung im Gesundheitswesen, Kataraktoperation“ (AQUA - Institut. Kataraktoperation Abschlussbericht. 2010. AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.) und Angaben aus der Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes wird im Jahre 2010 von ca. 113.075 stationären Kataraktoperationen (Fällen) ausgegangen[3]. Nach Schätzungen sind das 12 v.H. aller in Deutschland erbrachten Kataraktoperationen. Die Gesamtzahl der Kataraktoperationen beläuft sich somit hochgerechnet auf ca. 943.000. Von dieser Gesamtzahl wird die Fallzahl für die PKV-Versicherten mit einem Anteil von etwa 10% abgezogen, sodass ca. 850.000 Kataraktoperationen für die gesetzliche Krankenversicherung relevant sind. Es gibt aber auch statistische Erhebungen[4], die auf eine höhere Anzahl Kataraktoperationen schließen lassen. Ausgehend von 133.056 stationären Kataraktoperationen im Jahre 2010 ergibt sich dann eine Spanne von ca. 850.000-1.000.000 Kataraktoperationen zu Lasten der GKV. Die stationären Kataraktoperationen sind für die Berechnung der Fallzahlen zu berücksichtigen, da die durchschnittliche Verweildauer für die Diagnose „Katarakt“ ausweislich der Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (Diagnosedaten der Krankenhäuser 2010 (Fälle/Sterbefälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer) bei 1-3 Tagen liegt und die Patienten die benötigte antientzündliche Therapie damit überwiegend ambulant erhalten.

Bei der benannten Patientenzahl umfasst die Patientenzahl alle Kataraktoperationen in Deutschland und damit sowohl den Indikationsbereich Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen als auch die Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern. Für die Abgrenzung der Anzahl der Diabetiker wird der Anteil der Diabetiker an der Gesamtzahl der Kataraktoperationen bei 20,5 % – 28,1 % angenommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation werden als Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benannt. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu NEVANAC® (Wirkstoff: Nepafenac) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. August 2013):

3 Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krankenhausstatistik-Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn.

4 Statistisches Bundesamt: Gesundheit/ Fallpauschalen - bezogene Krankenhausstatistik (DRG - Statistik)/Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung – 2010

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000818/WC500027158.pdf

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind keine Studien durchgeführt worden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2013).

Zur Darstellung des Verbrauchs

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl der Augentropfenflaschen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Ein gegebenenfalls entstehender Verwurf wurde mit einberechnet.

Nepafenac wird zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen und Entzündungen dreimal täglich 1 Tropfen (1 mg/ml), beginnend am Tag vor der Kataraktoperation, dann am Tag der Operation und bis zu 21 Tagen nach der Operation appliziert. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von ca. einer Flasche Augentropfen pro Behandlungszyklus. Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern beträgt die Dosierung dreimal täglich 1 Tropfen (1 mg/ml); beginnend am Tag vor der Operation sowie danach am Tag des Eingriffs und bis zu 60 Tagen postoperativ appliziert. Die Haltbarkeit einer Flasche Augentropfen beträgt nach Anbruch vier Wochen (28 Tage). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von drei Flaschen Augentropfen pro Behandlungszyklus von 62 Tagen.

Diclofenac Augentropfen[5] werden zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen und Entzündungen drei- bis fünfmal täglich 1 Tropfen (1 mg/ml) beginnend am Tag der Operation und bis zum Abklingen der Symptome, in der Regel mindestens über 1 Woche, postoperativ appliziert. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von ca. einer Flasche Augentropfen pro Behandlungszyklus. Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern beträgt die Dosierung drei- bis fünfmal täglich ein Tropfen (1 mg/ml). Beginnend am Tag der Operation wird eine 6-monatige Behandlungsdauer (ca. 183 Tage) empfohlen. Die Haltbarkeit einer Flasche Augentropfen beträgt vier Wochen (28 Tage) nach Anbruch. Daraus ergibt sich bei einer Dosierung von dreimal täglich einem Tropfen ein Verbrauch von mindestens sieben Flaschen.

Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers für Diclofenac Augentropfen ergeben 44 Tropfen einen Milliliter. Folglich ergibt sich ein Verbrauch von ca. 20,8 ml Augentropfen bei einer Dosierung von fünfmal täglich einem Tropfen innerhalb einer 6-monatigen Behandlungsdauer (ca. 183 Tage). Aufgrund der Haltbarkeitsbegrenzung von Augentropfen ergibt sich auch bei dieser Applikationshäufigkeit ein Verbrauch von 7 Flaschen.

[5] Z.B. Voltaren® ophtha, Stand Juli 2011

Die im Stellungnahmeverfahren angegebene Obergrenze von 12 Flaschen Augentropfen ergab sich aus einer groben Schätzung des Verbrauches. Gegenüber der G-BA Nutzenbewertung wurde aufgrund einer auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für Diclofenac-Augentropfen zur Tropfenanzahl pro Milliliter basierenden Nachberechnung ein Verbrauch von 7 Flaschen festgestellt.

Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a, 3b) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2013 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Dezember 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	16. April 2013	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	17. September 2013	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	29. Oktober 2013	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	12. November 2013 26. November 2013	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken