

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 - Nalmefen**

Vom 19. Februar 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	10
4. Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nalmefen ist der 1. September 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu

bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nalmefen nicht abgestellt.

Das Arzneimittel Selincro® (Nalmefen) ist vom Geltungsbereich der Nr. 2 der Anlage III der der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Verordnungsbeschränkung für Arzneimittel, die zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit dienen, erfasst. Es ist daher nur nach den Maßgaben dieser Regelung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungs- bzw. erstattungsfähig. Nach Nr. 2 der Anlage III der AM-RL ist Selincro® (Nalmefen) unter folgenden Voraussetzungen verordnungsfähig:

Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit,

[...]

b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Hinsichtlich der Nutzenbewertung von Nalmefen nach § 35a SGB V ist demnach zu beachten, dass für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens, den Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie den Therapiekosten das zugelassene Anwendungsgebiet von Nalmefen (Selincro®) sowie ergänzend die Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Nr. 2 der Anlage III der AM-RL zugrunde zu legen sind.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung

- die Patienten auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen,
- die Verordnung bis zu 3, maximal 6 Monaten erfolgen kann.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nalmefen (Selincro®) gemäß Fachinformation:

Selincro® wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Niveau befindet (DRL: drinking risk level) [siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation], bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Selincro® sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.

Die Behandlung mit Selincro® sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugsserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist, und dessen Verordnung nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Nr. 2 der Anlage III der AM-RL erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Nr. 2 der Anlage III der AM-RL mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.

Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Nalmefen nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung infrage kommen, eine Arzneimitteltherapie zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums zwingend angezeigt ist, weil alle in Betracht kommenden niedrigschwelligeren Hilfsangebote (z.B. psychosoziale Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen) ausgeschöpft sind.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

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

zu 1. Hinsichtlich einer Arzneimitteltherapie steht mit Naltrexon ein zugelassener Wirkstoff in vorliegender Indikation zur Verfügung. Das zugelassene Anwendungsgebiet von

Naltrexon lautet: „Adepend® 50mg Filmtabletten werden angewendet als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol.“ Wenngleich das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon nicht ausschließlich auf die Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit abstellt, wird die vorliegende Indikation von Nalmefen in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Naltrexon (Adepend®), insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Anwendungsoption „zur Minderung des Verlangens nach Alkohol“, als umfasst erachtet.

- zu 2. Hinsichtlich nicht-medikamentöser Therapien sind die Psychotherapie sowie Maßnahmen der psychosozialen Unterstützung, angesichts ihres Stellenwerts in der Therapie der Alkoholabhängigkeit bzw. Suchterkrankungen im Allgemeinen, als Behandlungsoptionen zu nennen. Nach den Maßgaben der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA kann eine Psychotherapie als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung nur erbracht werden, wenn der Zustand der Suchtmittelfreiheit beziehungsweise Abstinenz bereits vorliegt oder dieser bis zum Ende von maximal 10 Behandlungsstunden erreicht werden kann. Nach diesen Maßgaben kommt für die vorliegende Indikation, in der die Patienten erst auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, eine Psychotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Die Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 vom Beschluss vom 20.02.2014 hinsichtlich der Zielpopulation und der maximalen Verordnungsdauer sind zu berücksichtigen.
- zu 4. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, der durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet wurde, stellt Naltrexon eine zweckmäßige Therapie für die vorliegende Indikation dar. In Leitlinien werden Naltrexon oder Acamprosat für eine pharmakologische Intervention genannt, die im Rahmen einer Behandlung zur Reduktion des Alkoholkonsums in Betracht gezogen werden kann. Dabei wird der Reduktion des Alkoholkonsums als ein intermediäres Ziel in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit, unter bestimmten Voraussetzungen, ein Stellenwert beigemessen.

In der Behandlung von alkoholabhängigen Patienten wird eine Arzneimitteltherapie in der Regel nicht als alleinige Maßnahme, sondern im Rahmen eines therapeutischen Gesamt-konzeptes mit bzw. als Ergänzung zu weiteren Maßnahmen durchgeführt. Hierzu zählen verschiedene Formen der psychosozialen Unterstützung, die in Art und Umfang sehr unterschiedlich gestaltet sein können. Ein definierter Standard in der psychosozialen Unterstützung lässt sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht bestimmen.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nalmefen wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen von Nalmefen ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) nicht belegt.

Begründung:

Da keine direkten vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, führt der pharmazeutische Unternehmer den Nachweis des Zusatznutzens über einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gegenüber Naltrexon über den gemeinsamen Brückenkompator Placebo durch.

Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer auf der Naltrexon-Seite sieben placebokontrollierte Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Heinälä 2001, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997) und auf der Nalmefen-Seite die placebokontrollierten Studien 12013A 12014A, 12023A, CPH-101-0801 ein.

Die Nalmefen-Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 hatten eine Behandlungsdauer von 24 bzw. 28 Wochen, Studie 12013A eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. In allen Studien wurde zusätzlich zur medikamentösen Behandlung eine unterstützende psychosoziale Therapie durchgeführt.

Da in der Studie CPH-101-0801 eine nicht zulassungskonforme Anpassung der Nalmefen-Dosierung (auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag) erlaubt war, wurden in dieser Studie nur etwa 67% der Patienten mit 20 mg/Tag behandelt. Die Studie CPH-101-0801 kann nicht für die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen.

Aufgrund der Einschränkung der Zulassung für Nalmefen auf Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Niveau² befindet, sind aus den placebokontrollierten Nalmefenstudien nur die Teilpopulationen für die Nutzenbewertung mit mindestens hohem drinking risk level (Alkoholkonsum > 40 g/Tag für Frauen und > 60 g/Tag für Männer) relevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat Auswertungen dieser Teilpopulationen (zwischen 28 % und 58 % der Studien-Patienten) vorgelegt. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für jede Nalmefen-Studie auch Daten für 12 Wochen vor, um die Vorgaben aus der Verordnungseinschränkung zu berücksichtigen.

Die Naltrexon-Studien hatten eine Behandlungsdauer von 12 bis 32 Wochen, jedoch ist keine der eingeschlossenen Studien zur Beantwortung der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Fragestellung geeignet.

In der Studie Heinälä 2001 erhielten die Patienten in der 20-wöchigen Hauptphase entgegen den Empfehlungen der Fachinformation Naltrexon nach Bedarf. Da die Patienten während dieser Phase, in Abhängigkeit vom Studienarm, nur noch zwischen 2,1 und 3,4 Tabletten pro Woche einnahmen, entspricht dies weniger als der Hälfte der empfohlenen Dosis, so dass der Effekt von Naltrexon unterschätzt werden könnte. Daten für die ersten 12 Wochen der Studie, in denen die Patienten täglich Naltrexon einnahmen, wären für die Nutzenbewertung relevant gewesen. Für diesen Zeitraum liegen jedoch keine relevanten Auswertungen vor.

Aufgrund der in den Naltrexon-Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997) gewählten Einschlusskriterien sind die Patientenpopulationen nicht mit der ausgewählten Teilpopulation der Nalmefen-Studien vergleichbar. In den Einschlusskriterien dieser Naltrexon-Studien ist bestimmt, dass die Patienten vor Studienbeginn (je nach Studie) mindestens drei bis mindestens 14 Tage abstinent sein mussten. So bestand z.B. für die Studie Balldin 2003 die Anforderung von mind. 14 und max. 28 zusammenhängenden Abstinenztagen vor Randomisierung, bei Morris 2001: von mind. 3

² Basierend auf der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Männer > 60 g Alkohol/Tag, Frauen > 40 g Alkohol/Tag.

und max. 30 Abstinenztagen vor Studienbeginn und bei Volpicelli 1997 wurde eine kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung gefordert, wobei jedoch die Anzahl abstinenter Tage nicht über 21 liegen sollte. Die in die Naltrexon-Studien eingeschlossenen Patienten waren demnach Patienten mit weniger hohem Risikokonsum, die Ihren Alkoholkonsum nach dem ersten Screening (entsprechend den Einschlusskriterien) einschränken konnten. In den Studien wurden damit gerade keine Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich auf einem weiterhin hohen Risikoniveau befindet. Allein die Tatsache, dass die Patienten vor Studienbeginn einige Tage bis Wochen abstinent sein mussten und dieser Anforderung gerecht werden konnten, macht deutlich, dass die Patientenpopulation nicht vergleichbar ist mit der Teilpopulation der Nalmefen-Studie, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befand.

Die Naltrexon-Studien waren entsprechend vorwiegend auf die Therapieziele „Reduktion des Rückfallrisikos“ und „unterstützende Behandlung in der Abstinenz“ ausgerichtet. Die Therapieziele der „Minderung des Verlangens nach Alkohol“ bzw. der „Reduktion eines akut hohen Alkoholkonsums“ (siehe Anwendungsgebiet von Naltrexon) sind von der o.g. Rückfallprophylaxe deutlich zu unterscheidende Therapieziele. Folglich waren die Studien auf verschiedene Therapiestrategien und -ziele ausgerichtet.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs können daher nicht im Sinne der Fragestellung des zu bewertenden Arzneimittels „Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit“ valide interpretiert werden.

Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vor.

Dem kann nicht entgegengehalten werden, dass der G-BA mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits vorab bestätigt habe, dass ein indirekter Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei. Denn die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt einer von der vergleichenden Nutzenbewertung im engeren Sinne (neuer Wirkstoff versus Komparator) zu unterscheidenden gesetzlichen Zweckrichtung und damit einhergehend auch einer davon zu unterscheidenden methodischen Fragestellung. Sinn und Zweck der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, aus dem Bestand der bei Markteintritt eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen diejenige zu identifizieren bzw. auszuwählen, die in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes als zweckmäßige Therapie, gegebenenfalls im Sinne eines Therapiestandards, für einen Vergleich in Betracht kommt. Die Kriterien, gemäß derer dieser Bewertungsprozess durchzuführen ist, sind durch § 6 AM-NutzenV abschließend vorgegeben und in 5. Kap. § 6 VerfO in konkretisierender Weise übernommen worden. Danach erfolgt die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch einen Vergleich der in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes in Betracht kommenden verordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen untereinander unter der medizinischen Fragestellung, welcher dieser Therapien nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, gegebenenfalls durch den Nachweis von klinischen Endpunktstudien, als zweckmäßiger Vergleichstherapie der Vorzug zu geben ist. Die Frage, welche methodischen Optionen mit welcher Erfolgsaussicht die zu bestimmende zweckmäßige Vergleichstherapie dem pU für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber dem neuen Wirkstoff (direkter oder indirekter Vergleich) ermöglicht, ist danach weder rechtlich als Entscheidungskriterium vorgesehen noch ist sie aus methodischer Sicht für den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

vorzunehmenden Binnenvergleich der in Betracht kommenden Therapien inhaltlich ergiebig. Diese Fragestellung betrifft vielmehr die nachgelagerte Nutzenbewertung im engeren Sinne, namentlich, ob und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Die insoweit zu treffende Entscheidung, mit welchen methodischen Instrumenten ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wissenschaftlich einwandfrei geführt werden kann, obliegt nach der gesetzlichen Konzeption der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V der Darlegungs- und Beweislast des pharmazeutischen Unternehmers. Dem entspricht in systematischer Hinsicht, dass weder im Rahmen der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers nach 5.Kap. § 7 Abs.1 Satz 3 VerfO noch in der Vorprüfung des Dossiers nach § 4 Abs.5 Satz 4 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 11 VerfO eine inhaltliche Prüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Dossiereinreichung bzw. des Dossiers im Hinblick auf die Nutzenbewertung vorgenommen wird.

Zusammengenommen wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geprüft, ob die erforderliche Güte der Studiengrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz hinreichend ist, einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel zuzulassen.

Der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann somit keine Präjudizwirkung für das sich anschließende Verfahren der vergleichenden Nutzenbewertung beigemessen werden dergestalt, dass mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der G-BA bereits vorab bestätigt habe, dass ein indirekter Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei.

Die Anwendung von Nalmefen und Naltrexon soll im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes erfolgen, welches anhand der Zulassung nicht begrenzt oder definiert ist. Eine Einschränkung für die Auswahl von Naltrexon-Studien aufgrund unterschiedlicher Kategorien bestimmter Interventionen der nichtmedikamentösen Begleittherapie hat zur Folge, dass möglicherweise relevante Studien nicht eingeschlossen wurden. Vor dem Hintergrund des Erkrankungsbildes ist eine adäquate kontinuierliche psychosoziale Unterstützung jedoch wünschenswert und erforderlich. Da aber die Patientenpopulationen der Nalmefen- und der Naltrexon-Studien nicht hinreichend vergleichbar sind, um die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu interpretieren, sei es dahingestellt, ob eine Kategorisierung der nichtmedikamentösen Begleittherapie sachgerecht ist.

FAZIT:

Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele sind die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der Anzahl der Patienten werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheitsspezifischen Besonderheiten soll die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nalmefen nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen. Weiterhin ist der Behandlungsfortschritt der Patienten einzuschätzen um die Notwendigkeit der Fortsetzung der Arzneimitteltherapie zu beurteilen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Aufgrund der Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 kann die Verordnung für Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden.

Diese Maßgaben wurden in der Kostendarstellung berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Naltrexon für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Filmtablette pro Tag).

Nalmefen wird nach Bedarf eingenommen. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette pro Tag. Auf der Grundlage der Angaben in der Fachinformation ist es möglich, dass die Patienten nur eine Filmtablette während der Behandlung einnehmen oder täglich eine Filmtablette über den gesamten Behandlungszeitraum. Die Angaben im Beschluss bilden folglich die Spanne eines Mindest- und Maximalbedarfes dar. Der tatsächliche Verbrauch ist patientenindividuell unterschiedlich. In klinischen Studien zu Nalmefen lag der Durchschnittsverbrauch innerhalb von 3 Monaten bei ca. 50 Filmtabletten und innerhalb von 6 Monaten bei ca. 100 Filmtabletten, was einer Einnahme an jedem 2. Tag gleichkommen würde.

Bei der Berechnung des Verbrauches für Nalmefen ist Weiterhin zu berücksichtigen, dass in der Regel die Behandlung mit Nalmefen mit der Verordnung einer kleinen Packungsgröße (14 Filmtabletten) begonnen wird und bei Ansprechen des Patienten die Verordnung fortgesetzt wird. Dies stellt somit die Untergrenze der Therapiekosten dar.

Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der 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 (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Da die Gabe von Naltrexon und Nalmefen auf 3 bzw. 6 Monate begrenzt ist wurden die für diese Therapiedauer benötigten ganzen Packungen für die Kostenberechnung zu Grunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Eine Testung auf Opiatfreiheit ist sowohl in der Fachinformation von Nalmefen als auch bei Naltrexon verankert. Folglich bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme dieser ärztlichen Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Erstmalig hatte sich der pharmazeutische Unternehmer des neuen Wirkstoffes Nalmefen am 18.12.2012 mit einer Beratungsfrage nach § 8 AM-NutzenV an den G-BA gewandt, um klären zu lassen, ob der neue Wirkstoff Nalmefen dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterfällt. Auf die Anfrage teilte der G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer mit, dass der Wirkstoff Nalmefen als Alkoholentwöhnungsmittel durch die Regelung in Nr.2 der Anlage III der AM-RL i.V.m. § 92 Abs.1 S.2 Nr.6 SGB V von der Versorgung nach § 31 Abs.1 SGB V ausgeschlossen sei und deshalb nicht als erstattungsfähiges Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs.1 S.1 SGB V angesehen werden könne; der Wirkstoff unterliege deshalb nicht dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Aus Anlass dieser Anfrage hatte der G-BA in der Folgezeit ein Verfahren zur Aktualisierung und Änderung der Nr.2 der Anlage III der AM-RL eingeleitet und die Regelung durch Beschluss vom 20.Februar 2014 wie folgt gefasst:

„2. Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

- a) ausgenommen zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei alkoholkranken Patienten im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes mit begleitenden psychosozialen und soziotherapeutischen Maßnahmen.

- b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist im Hinblick auf das therapeutische Gesamtkonzept besonders zu dokumentieren.“

Nach seiner Nichtbeanstandung durch das BMG und Veröffentlichung im Bundesanzeiger ist der Beschluss zur Änderung der Nr.2 in Anlage III der AM-RL am 13.Mai 2014 in Kraft getreten. Seit Inkrafttreten der Regelung in Nr.2 Buchst.b) der Anlage III der AM-RL ist der Wirkstoff Nalmefen eingeschränkt verordnungsfähig und damit auch erstattungsfähig im Sinne des § 35a Abs.1 S.2 SGB V.

Parallel zum Verfahren der Änderung der Nr.2 der Anlage III der AM-RL hatte der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 21. Oktober 2013 eingegangen am 23. Oktober 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. März 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. April 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. September 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Nalmefen ist der 1. September 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nalmefen beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 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. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	20. Februar 2014	Änderungen in Anlage III der AM-RL in Nummer 2
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Januar 2015 3. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken