

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Naldemedin (Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden)

Vom 5. November 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Naldemedin (Rizmoic) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	6
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
	2.4 Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekosten	11
4.	Verfahrensablauf	12

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 folgenden 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Naldemedin (Rizmoic) ist der 15. Mai 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. Mai 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2020 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 Naldemedin 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Naldemedin nicht abgestellt.

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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Naldemedin (Rizmoic) gemäß Fachinformation

Rizmoic wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser

- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

Methylnaltrexon oder Naloxegol

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 dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Eine explizite Zulassung für die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation besitzen die Peripheren Opioid-Rezeptorantagonisten Methylnaltrexon und Naloxegol.
Darüber hinaus sind folgende Arzneimittel zur Behandlung der Obstipation zugelassen: Gleitmittel, Kontaktlaxanzien, Quellmittel, osmotisch wirksame Laxanzien, Sorbitol/Docusat, Glycerol, Carbonat und E.-coli-Präparate sowie Prucaloprid.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet von Naldemedin sind Medizinprodukte mit laxativer Wirkung nach Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet der Opioid-induzierten Obstipation vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und verordnungsfähigen Medizinprodukte keine Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.

Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Der prokinetische Serotonin-Rezeptoragonist Prucaloprid kann laut Stufenschema der im September 2020 aktualisierten S3-Leitlinie für Palliativmedizin erst bei Versagen der oben genannten Therapiestrategie der OIC als nachrangige Therapiealternative eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde seitens der Kliniker im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der nachrangige Einsatz von Prucaloprid ebenfalls gesehen. Prucaloprid wird daher durch neue vorliegende Evidenz in der beschriebenen Patientenpopulation nicht mehr als zweckmäßig angesehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Naldemedin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, sowie für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung zu Patientengruppe a):

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Begründung zu Patientengruppe b):

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sondern einen indirekten Vergleich (Naldemedin vs. Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie) auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 sowie KODIAC-08.

COMPOSE 3

Die Studie COMPOSE 3 ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naldemedin mit Placebo über 52 Wochen. Es wurden 1246 erwachsene Patienten mit OIC in Folge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen eingeschlossen und der primäre Endpunkt waren unerwünschte Ereignisse. Die Patienten mussten mit Laxanzien vorbehandelt sein. Die Therapie mit Laxanzien war bei bestehender, stabiler Laxanzientherapie auch mit Dosisanpassungen oder im Rahmen einer Notfallmedikation sowohl im Verum- als auch im Vergleichsarm gestattet.

KODIAC-08

Die Studie KODIAC-08 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naloxegol mit einer Standardtherapie über 52 Wochen in der 844 erwachsene Patienten mit OIC in Folge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen eingeschlossen waren. Die primären Endpunkte waren verschiedene unerwünschte Ereignisse. Vor Randomisierung mussten alle Laxanzien abgesetzt werden und durch den Prüfarzt wurde innerhalb der Standardtherapie im Vergleichsarm mit selektierten Laxanzien therapiert. Im Interventionsarm war eine Laxanzientherapie untersagt.

Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich

Der auf den genannten Studien basierende indirekte Vergleich ist aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigte Studie KODIAC-08 ist eine Studie zur Langzeitsicherheit, welche lediglich Ergebnisse zu Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen erfasst. Eine Nutzen-Risiko-Vergleich anhand dieser Studie ist daher nicht möglich.

Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studienpopulationen der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich. In der Studie KODIAC-08 entspricht die Studienpopulation nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war. Des Weiteren ist in beiden Studien der Anteil der Patienten unklar, der für die Behandlung mit einem weiteren Laxans nicht mehr infrage kommt.

Auch der Brückenkomparator Standardtherapie für den indirekten Vergleich ist in beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.

Aufgrund der zuvor genannten Aspekte sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.

Gesamtbewertung / Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, keine relevanten Daten vor.

Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Naldemedin ableiten zu können.

Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation erwachsene Patienten, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, sowie für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels mit dem Wirkstoff Naldemedin. Der Wirkstoff Naldemedin ist zugelassen zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden
 - b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt
-
- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur

Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, ein Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Methylnaltrexon oder Naloxegol vom G-BA bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Naldemedin vs. Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie) auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 sowie KODIAC-08 vor.

Der auf den genannten Studien basierende indirekte Vergleich ist aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigte Studie KODIAC-08 ist eine Studie zur Langzeitsicherheit, welche lediglich Ergebnisse zu Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen generiert. Eine Nutzen-Risiko-Vergleich anhand dieser Studie ist daher nicht möglich.

Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studienpopulationen der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich. In der Studie KODIAC-08 entspricht die Studienpopulation nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war. Des Weiteren ist in beiden Studien der Anteil der Patienten unklar, der für die Behandlung mit einem weiteren Laxans nicht mehr infrage kommt.

Auch der Brückenkomparator Standardtherapie für den indirekten Vergleich ist in beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.

In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, ein Zusatznutzen von Naldemedin 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 G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz in der vorliegenden Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

Es kann keine Differenzierung der GKV-Zielpopulation gemäß der Aufteilung der Patienten, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt (Patientengruppe a) oder nicht mehr infrage kommt (Patientengruppe b) auf Grundlage der Angaben in Modul 3 und Modul 5 des Dossiers vorgenommen werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rizmoic (Wirkstoff: Naldemedin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2020).

Da bei opioid-induzierter Obstipation von einer längerfristigen Gabe im Rahmen einer chronischen Schmerztherapie mit Opioiden auszugehen ist, wurde bei der Auswahl der Arzneimittel darauf geachtet, dass diese bei geklärter Diagnose für einen langfristigen Gebrauch geeignet sind. Arzneimittel und Medizinprodukte für die akute bzw. kurzfristige Behandlung einer Obstipation wurden daher nicht dargestellt.

Da es vom Wirkstoff Macrogol sowohl zugelassene nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel gem. Anlage I Nr. 1 der AM-RL als auch verordnungsfähige Medizinprodukte gem. der Anlage V der AM-RL gibt, wird unabhängig von der Art des Inverkehrbringens die preisgünstigste Alternative herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Wirkstoffe Bisacodyl, Lactulose und Natriumpicosulfat sind verschiedene Darreichungsformen verfügbar. In der Darstellung der Therapiekosten wurden die jeweils günstigsten Darreichungsformen dargestellt.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

Behandlungsdauer:

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Naldemedin	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Bisacodyl	1 x täglich	365	1	365
Escherichia coli	1 x täglich	365	1	365
Flohsamenschalen, indische	2 - 3 x täglich	365	1	365
Lactulose	1 - 2 x täglich	365	1	365
Macrogol 4000	1 - 2 x täglich	365	1	365
Macrogol (+ Elektrolyte)	1 - 3 x täglich	365	1	365
Natriumpicosulfat	1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Methylnaltrexon	1 x jeden zweiten Tag	182,5	1	182,5
Naloxegol	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Naldemedin	200 µg	200 µg	1 x 200 µg	365	365 x 200 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Bisacodyl (oral)	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 - 2 x 5 mg	365	365 - 730 x 5 mg
Escherichia coli	2 - 4 Kapseln	2 - 4 Kapseln	2 - 4 Kapseln	365	730 - 1460 Kapseln
Flohsamenschalen, indische	5 g	10 g - 15 g	2 x 5 g - 3 x 5 g	365	730 x 5 g - 1095 x 5 g
Lactulose (LSE)	7,5 - 15 ml (5 - 10 mg)	7,5 - 15 ml bis 15 - 30 ml	1 x 7,5 - 15 ml bis 2 x 7,5 - 15 ml	365	365 x 7,5 - 15 ml bis 730 x 7,5 - 15 ml

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Macrogol 4000	1 Beutel (10 g)	1 – 2 Beutel (10 g – 20 g)	1 – 2 Beutel (1 x 10 g – 2 x 10 g)	365	365 – 730 x 1 Beutel (10 g)
Macrogol (+ Elektrolyte)	1 Beutel	1 – 3 Beutel	1 – 3 Beutel	365	365 x 1 – 1095 x 1 Beutel
Natriumpicosulfat	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 - 2 x 5 mg	365	365 - 730 x 5 mg
Patientenpopulation b)					
Methylnaltrexon	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	182,5	182,5 x 12 mg
Naloxegol	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg

Kosten:

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Naldemedin	100 FTA	438,64 €	1,77 €	24,30 €	412,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bisacodyl ³	100 TMR	6,69 €	0,33 €	0,91 €	5,45 €
Escherichia coli ³	100 HKM	102,35 €	5,12 €	5,84 €	91,39 €
Flohsamenschalen, indische ³	60 GSE	14,33 €	0,72 €	0,49 €	13,12 €
Lactulose ^{3,4}	LSE 1000 ml (10g = 15ml)	17,77 €	0,89 €	0,88 €	16,00 €
Macrogol 4000 ³	50 PLE; 10 g	32,46 €	1,62 €	2,97 €	27,87 €
Macrogol, Elektrolyte ³	50 PLE	26,11 €	1,31 €	2,19 €	22,61 €
Methylnaltrexon	7 ILO	327,12 €	1,77 €	17,97 €	307,38 €
Naloxegol	100 FTA	403,91 €	1,77 €	22,33 €	379,81 €
Natriumpicosulfat ³	40 LUP	9,71 €	0,49 €	1,62 €	7,60 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKM = Magensaftresistente Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; LUP = Lutschpastillen; PLE = Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; TMR = Tabletten magensaftresistent					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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.

³ OTC gemäß Anlage I AM-RL

⁴ Festbetrag

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Naldemedin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Mai 2020 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 Naldemedin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Oktober 2020 übermittelt.

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 27. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	06. Oktober 2020	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. September 2020 14. Oktober 2020 21. Oktober 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL Anlage XII

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken