



über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	8
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss	10
6. Anhang	15
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	15
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen	19
2. Bewertungsentscheidung	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.2 Nutzenbewertung	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.2.4 Therapiekosten	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	24
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	25
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	25
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	26
5.1 Stellungnahme Alcon Pharma GmbH	26

5.2	Stellungnahme Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie (DGII), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA).....	48
5.3	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	58
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	62
D.	Anlagen.....	66
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	66
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	77

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Steuer (Lauer-Steuer) 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):

Anlage I 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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nepafenac zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen und zur Verminde-

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.

rung 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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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) ausgegangen³. 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 Erhebungen⁴, 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 Gesundheitsberichterstattung 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): 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.

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

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 Augentropfen⁵ 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.

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 Pa-

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

ckung, 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 Vergleichstherapie
AG § 35a	17. September 2013	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	29. Oktober 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, 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

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V – Nepafenac

Vom 19. Dezember 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2013 beschlos-
sen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versor-
gung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. Dezember 2013 (BAnz AT
27.12.2014 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nepafenac
wie folgt ergänzt:**

Nepafenac

Beschluss vom: 19. Dezember 2013

In Kraft getreten am: 19. Dezember 2013

BAnz AT 22.01.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Diclofenac Augentropfen:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Ca. 850.000 - 1.000.000 operierte Augen

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: 5. November 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000818/WC500027158.pdf

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro operiertes Auge und Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro operiertes Auge und Jahr
Nepafenac				
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				
Nepafenac	kontinuierlich 3 x täglich	1	23 Tage	23
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				
Nepafenac	kontinuierlich 3 x täglich	1	62 Tage	62
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen				
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				
Diclofenac	kontinuierlich 3-5 x täglich	1	8 Tage	8
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				
Diclofenac	kontinuierlich 3-5 x täglich	1	6 Monate	183

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)
zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac			
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen			
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern			
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	3 x 5 ml
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen			
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen			
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern			
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	7 ² x 5 ml

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac		
Nepafenac	30,08 €	25,81 € [1,85 € ³ ; 2,42 € ⁴]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen		
Diclofenac	5 ml 23,17 €	20,74 € [1,85 € ³ ; 0,58 € ⁴]
	3 x 5 ml 47,55 €	43,96 € [1,85 € ³ ; 1,74 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von Augentropfen (28 Tage nach Anbruch) ist eine Tropfflasche pro Monat nicht ausreichend.

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Augenoperation
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen	
Nepafenac	25,81 €
Diclofenac	20,74 €
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern	
Nepafenac	77,43 €
Diclofenac	108,66 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Dezember 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nepafenac**

Vom 19. Dezember 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2013 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 5. Dezember 2013 (BAnz AT 27.12.2013 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nepafenac wie folgt ergänzt:

Nepafenac

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Diclofenac Augentropfen:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Ca. 850 000 bis 1 000 000 operierte Augen

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: 5. November 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000818/WC500027158.pdf.

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



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro operiertes Auge und Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro operiertes Auge und Jahr
Nepafenac				
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				
Nepafenac	kontinuierlich 3 x täglich	1	23 Tage	23
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				
Nepafenac	kontinuierlich 3 x täglich	1	62 Tage	62
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen				
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				
Diclofenac	kontinuierlich 3 – 5 x täglich	1	8 Tage	8
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				
Diclofenac	kontinuierlich 3 – 5 x täglich	1	6 Monate	183

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)
zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac			
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen			
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern			
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	3 x 5 ml
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen			
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen			
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern			
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	7 ² x 5 ml

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac		
Nepafenac	30,08 €	25,81 € [1,85 € ³ ; 2,42 € ⁴]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen		
Diclofenac	5 ml 23,17 €	20,74 € [1,85 € ³ ; 0,58 € ⁴]
	3 x 5 ml 47,55 €	43,96 € [1,85 € ³ ; 1,74 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von Augentropfen (28 Tage nach Anbruch) ist eine Tropfflasche pro Monat nicht ausreichend.

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Augenoperation
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen	
Nepafenac	25,81 €
Diclofenac	20,74 €
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern	
Nepafenac	77,43 €
Diclofenac	108,66 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Dezember 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Juli 2013 mitgeteilt, dass er aus internen Gründen kein Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beim G-BA einreicht. Der G-BA hat die Nutzenbewertung selbständig durchgeführt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

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 hat seinen Beschluss auf der Basis der Nutzenbewertung und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nepafenac - Gemeinsamer Bundesausschuss... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Nepafenac](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nepafenac

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nepafenac
- **Handelsname:** Nevanac®
- **Therapeutisches Gebiet:** Postoperativer Schmerz nach Eingriff am Auge
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alcon Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2013

Bemerkungen

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(422.5 kB, PDF\)](#) (<http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-73/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie.pdf>)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nepafenac (NEVANAC®):

Zugelassenes Anwendungsgebiet – (Stand 11. Dezember 2012)

NEVANAC® wird bei Erwachsenen angewendet bei:

- Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/73/>

01.10.2013

- Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Stand der Information: Mai 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(80.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-340/Nutzenbewertung_Nepafenac.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-340/Nutzenbewertung_Nepafenac.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2013
- Mündliche Anhörung: 04.11.2013 oder 05.11.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Nepafenac - 2013-07-01 -D-070*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V 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, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nepafenac - 2013-07-01-D-070* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 04.11.2013 oder 05.11.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 28.10.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.11.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Nepafenac

Stand: 28.10.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alcon Pharma GmbH	21.10.2013
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie (DGII), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	22.10.2013
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie	22.10.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	22.10.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Alcon Pharma GmbH	Herr Dr. Ender Herr Dr. Ehret Frau Dr. Fleps Herr Dr. Hesse
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie (DGII), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	Herr Prof. Holz Herr Prof. Focke Ziemssen
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie	Herr Dr. Peters Frau Dr. Breitkopf
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Herr Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Alcon Pharma GmbH

Datum	21.10.2013
Stellungnahme zu	Nepafenac/NEVANAC®
Stellungnahme von	Alcon Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss kommt in seiner Nutzenbewertung vom 1. Oktober 2013 zu Nepafenac zu der Schlussfolgerung, dass der Zusatznutzen nach §35a Abs. 1 Satz 5 SGB V nicht belegt ist.</p> <p>Als Grund für den nicht belegten Zusatznutzen führt der G-BA an, dass der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA nicht vorgelegt hat. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p> <p>Nepafenac</p> <p>Nepafenac ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSA), welches topisch in Form von Augentropfen nach Kataraktoperation angewendet wird. Bei Nepafenac handelt es sich im Gegensatz zu allen anderen NSA um ein Prodrug, welches inaktiv aufgenommen und im Anschluss in Geweben des Auges durch intraokulare Hydrolasen in den aktiven Metaboliten Amfenac umgewandelt wird. Amfenac inhibiert die Aktivität der Cyclooxygenase (COX)-1 und COX-2, was zu einer Konzentrationsabnahme des Entzündungsmarkers Prostaglandin E2 und einer daraus resultierenden Reduktion der Schmerzentwicklung beim Patienten führt. Zudem verringert Nepafenac das Risiko zur Entwicklung eines zystoiden Makulaödems (CME) nach Kataraktoperation [1].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zugelassene Anwendungsgebiete</p> <p>Nepafenac wurde am 11.12.2007 durch die EMA zentral zugelassen, die Zulassung der Indikationserweiterung erfolgte am 22.12.2011. Das zugelassene Anwendungsgebiet für Nepafenac lautet wie folgt:</p> <p>„Nevanac wird bei Erwachsenen angewendet bei:</p> <ul style="list-style-type: none">- Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen- Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern“. <p>Für beide Anwendungsgebiete hat der G-BA Diclofenac Augentropfen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [2].</p> <p>Stellungnahme</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme der Alcon Pharma bezieht sich auf die folgenden Punkte der G-BA Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none">2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen4. Therapiekosten (hier besonders zum Aspekt des Verbrauchs) <p>Hierzu werden folgende Änderungen und Ergänzungen vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Anzahl der operierten Augen auf Grund eines Katarakts liegt bei 1.018.954 - 1.186.701 (statt wie vom G-BA veranschlagt 850.000 – 1.000.000)• Der Anteil der Diabetiker bei Kataraktoperationen liegt bei 20,5% –	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>28,1 %</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Verbrauch in der Indikation „Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern“ liegt bei mindestens 7 Flaschen (statt der vom G-BA angegebenen 6 Flaschen)• Die Jahrestherapiekosten für Diclofenac Augentropfen in der Indikation „Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern“ belaufen sich auf 108,66€ - 175,84€ (statt wie vom G-BA angegeben 87,92€ - 175,84€)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 2-3	<p>2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen</p> <p>Aussage des G-BA:</p> <p>„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.“</p> <p>Stellungnahme der Alcon Pharma:</p> <p>Die Zielpopulation liegt mit einer Spanne von 1.018.954 - 1.186.701 Kataraktoperationen, die zu Lasten der GKV erbracht werden, über der vom G-BA angegebenen Spanne.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die altersbedingte Katarakt, die meist ab dem 60. Lebensjahr auftritt, stellt die häufigste Augenerkrankung bei älteren Menschen weltweit dar [3]. Zudem ist bei Kataraktoperationen eine</p>	<p>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) ausgegangen³. 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 Erhebungen⁴, die auf eine höhere Anzahl Kataraktoperationen schließen lassen. Ausgehend von 133.056 stationären Kataraktoperati-</p>

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

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																											
	<p>Zunahme mit dem Alter zu erkennen [4-6]. Daher erscheint eine detaillierte Betrachtung einzelner Altersgruppen zur Herleitung der Anzahl an Kataraktoperationen sinnvoll.</p> <p>Kataraktoperationen innerhalb einzelner Altersgruppen</p> <table border="1" data-bbox="275 715 1088 1090"> <thead> <tr> <th colspan="2">Bevölkerung 2010 [7]</th> <th colspan="2">... mit Katarakt [8]</th> <th colspan="2">... mit Operation [8]</th> <th>GKV-Vers.¹[9]</th> </tr> <tr> <th>Alter</th> <th>Anzahl</th> <th>Prävalenz</th> <th>Absolut</th> <th>Prävalenz²</th> <th>Absolut</th> <th>Absolut</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40-49</td> <td>13.725.000</td> <td>2,5</td> <td>343.125</td> <td>0,7</td> <td>2.402</td> <td>2.082</td> </tr> <tr> <td>50-54</td> <td rowspan="2">11.695.000</td> <td rowspan="2">7,1</td> <td rowspan="2">830.345</td> <td rowspan="2">1,4</td> <td rowspan="2">11.417</td> <td rowspan="2">9.899</td> </tr> <tr> <td>55-59</td> </tr> <tr> <td>60-64</td> <td rowspan="2">9.031.000</td> <td rowspan="2">20,2</td> <td rowspan="2">1.826.520</td> <td rowspan="2">4,2</td> <td rowspan="2">76.257</td> <td rowspan="2">66.115</td> </tr> <tr> <td>65-69</td> </tr> <tr> <td>70-74</td> <td rowspan="2">8.156.000</td> <td rowspan="2">43,4</td> <td rowspan="2">3.541.743</td> <td rowspan="2">11,9</td> <td rowspan="2">419.697</td> <td rowspan="2">363.877</td> </tr> <tr> <td>75-79</td> </tr> <tr> <td>>80</td> <td>4.307.000</td> <td>68,3</td> <td>2.941.681</td> <td>29,2</td> <td>858.971</td> <td>744.728</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>46.914.000</td> <td></td> <td>9.483.414</td> <td></td> <td>1.368.744</td> <td>1.186.701</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die hier dargestellte Herleitung der Zielpopulation für Nepafenac bezogen auf die Gesamtbevölkerung ergibt insgesamt 1.186.701 Kataraktoperationen zu Lasten der GKV. Diese Populationsgröße liegt über der vom G-BA in der Nutzenbewertung dargestellten Anzahl von 850.000 - 1.000.000 operierten</p>	Bevölkerung 2010 [7]		... mit Katarakt [8]		... mit Operation [8]		GKV-Vers. ¹ [9]	Alter	Anzahl	Prävalenz	Absolut	Prävalenz ²	Absolut	Absolut	40-49	13.725.000	2,5	343.125	0,7	2.402	2.082	50-54	11.695.000	7,1	830.345	1,4	11.417	9.899	55-59	60-64	9.031.000	20,2	1.826.520	4,2	76.257	66.115	65-69	70-74	8.156.000	43,4	3.541.743	11,9	419.697	363.877	75-79	>80	4.307.000	68,3	2.941.681	29,2	858.971	744.728	Total	46.914.000		9.483.414		1.368.744	1.186.701	<p>onen 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.</p> <p>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.</p>
Bevölkerung 2010 [7]		... mit Katarakt [8]		... mit Operation [8]		GKV-Vers. ¹ [9]																																																							
Alter	Anzahl	Prävalenz	Absolut	Prävalenz ²	Absolut	Absolut																																																							
40-49	13.725.000	2,5	343.125	0,7	2.402	2.082																																																							
50-54	11.695.000	7,1	830.345	1,4	11.417	9.899																																																							
55-59																																																													
60-64	9.031.000	20,2	1.826.520	4,2	76.257	66.115																																																							
65-69																																																													
70-74	8.156.000	43,4	3.541.743	11,9	419.697	363.877																																																							
75-79																																																													
>80	4.307.000	68,3	2.941.681	29,2	858.971	744.728																																																							
Total	46.914.000		9.483.414		1.368.744	1.186.701																																																							

¹ Gerechnet auf einen Anteil GKV-Versicherter in der Gesamtbevölkerung von 86,7% [9]

² Hier gemeint ist die Prävalenz zur Entwicklung eines so ausgeprägten Katarakts, dass eine Operation benötigt wird.

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Augen. Da die Gewichtung der Patientenzahlen [7] sowie die Prävalenzen zur Kataraktentwicklung [8] innerhalb der Altersgruppen stark variieren und dies in der hier dargestellten Berechnung berücksichtigt wird, ist anzunehmen, dass die Anzahl von 1.186.701 Kataraktoperationen zu Lasten der GKV einer realistischen Einschätzung entspricht.</p> <p>Zur breiteren Absicherung der Datenbasis wurde zusätzlich eine Sekundäranalyse einer definierten Stichprobe von Routinedaten der GKV, aus den Jahren 2010 und 2011, bereitgestellt durch die „Gesundheitsforen Leipzig GmbH“, durchgeführt [6]. Ziel dieser Sekundärdatenanalytik zur Indikation „Katarakt“ ist die Abbildung der Versorgungsrealität von GKV-Versicherten in Deutschland, welche sich einem operativen Eingriff im Rahmen der Indikation „Katarakt“ unterzogen haben. Dort erfolgt der Auswertungsansatz zur Ermittlung der Anzahl operierter Augen auf Grund eines Katarakts über das Leistungsdatum und die Fall-ID eines Versicherten. Die Analytik impliziert dabei, dass an jedem Datum maximal ein Eingriff stattfindet. Dies ist aus medizinischer Sicht durchaus valide, da nicht anzunehmen ist, dass beide Augen eines Patienten am gleichen Tag operiert werden. Geht man somit davon aus, dass beide Augen der Versicherten in zwei zeitlich unabhängig voneinander durchgeführten Operationen behandelt werden, so ergeben sich zwei jährliche durchschnittliche Operationen. Die final in dieser Sekundäranalytik ermittelte Anzahl der Kata-</p>	

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rakteingriffe, extrapoliert auf die Gesamtbevölkerung, liegt für das Jahr 2011 bei 1.175.264 operierten Augen. Neben dem Auswertungsansatz über das Leistungsdatum und die Fall-ID eines Versicherten wurde eine Analyse über Abrechnungsziffern durchgeführt, welche zum gleichen Ergebnis kommt. Bei einem Anteil GKV-Versicherter in der Gesamtbevölkerung von 86,7% ergeben sich 1.018.954 Kataraktoperationen zu Lasten der GKV.</p> <p>Um beide hier dargestellten Herleitungen der Zielpopulation und etwaige Unsicherheiten in der Datenlage zu berücksichtigen, wird eine Spanne gebildet. Somit liegt die Anzahl der operierten Augen auf Grund eines Katarakts bei 1.018.954 - 1.186.701 zu Lasten der GKV.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die hier dargestellte Herleitung der Zielpopulation ist zu berücksichtigen und die Spanne von 1.018.954 - 1.186.701 Kataraktoperationen zu Lasten der GKV zu übernehmen.</p>	
S. 3	<p>2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen</p> <p>Aussage des G-BA:</p> <p>„Postoperative Makulaödeme (zystoides Makulaödem) als weitere postoperative Komplikation treten insbesondere bei Diabe-</p>	<p>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. Katarakto-</p>

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>tikern häufiger auf. Die Risikopopulation für das zystoide Makulaödem umfasst zu mindestens alle Diabetiker mit einer Kataraktoperation.“</p> <p>Stellungnahme der Alcon Pharma:</p> <p>Der Anteil der Diabetiker bei Kataraktoperationen liegt bei 20,5% – 28,1%.</p> <p>Begründung:</p> <p>Eine Quantifizierung der Patientengruppe in der Indikation „<i>Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern</i>“ wurde im bisher vorgelegten Dokument des G-BA nicht vorgenommen. Aus Sicht von Alcon Pharma ist die Gruppe der Diabetiker als Risikopopulation für das zystoide Makulaödem nach Kataraktoperation detaillierter darzustellen, um einen besseren Überblick über den genauen Anteil dieser Patienten zu erhalten.</p> <p>Berechnung der Risk Ratio für die Entwicklung eines Katarakts bei Diabetikern</p> <table border="1" data-bbox="277 1198 1066 1241"> <tr> <td></td> <td>Nicht-Diabetes [10]</td> <td>Diabetes [10]</td> <td>Nicht-Diabetes⁵</td> <td>Diabetes⁶</td> <td>RR</td> </tr> </table>		Nicht-Diabetes [10]	Diabetes [10]	Nicht-Diabetes ⁵	Diabetes ⁶	RR	<p>peration 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) ausgegangen¹¹. 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 Erhebungen¹², 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 Gesundheitsberichterstattung 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 da-</p>
	Nicht-Diabetes [10]	Diabetes [10]	Nicht-Diabetes ⁵	Diabetes ⁶	RR			

⁵ Da hier eine geschlechtsspezifische Betrachtung irrelevant ist, wurde die Summe aus weiblichen und männlichen Nicht-Diabetikern gebildet.

⁶ Da hier eine geschlechtsspezifische Betrachtung irrelevant ist, wurde die Summe aus weiblichen und männlichen Diabetikern gebildet.

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Female	Male	Female	Male			
	n	14	23	13	23	37	36	
	<54	1	1	3	6	2	9	4,63 (1,07; 19,95)
	n	22	22	24	39	44	63	
	55-64	10	7	13	21	17	34	1,4 (0,9; 2,16)
	n	33	46	36	51	79	87	
	65-74	24	36	32	38	60	70	1,06 (0,9; 1,25)
	n	51	45	52	46	96	98	
	≥75	51	45	52	43	96	95	0,97 (0,94; 1)
	n gesamt	120	136	125	159	256	284	
	Treffer gesamt	86	89	100	108	175	208	1,07 (0,96; 1,19)
	<p>In einer Vielzahl von Publikationen wird darauf verwiesen, dass es sich bei Diabetes neben erhöhtem Alter um einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Katarakts handelt [11-14]. Um dies zu berücksichtigen, wurde auf Grundlage der Datenerhebung von Olafsdottir et. al [10] eine <i>Risk Ratio</i></p>							
	<p>mit überwiegend ambulant erhalten.</p> <p>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.</p>							

¹¹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krankenhausstatistik-Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn.

¹² Statistisches Bundesamt: Gesundheit/ Fallpauschalen - bezogene Krankenhausstatistik (DRG - Statistik)/Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung – 2010

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																											
	<p>für Diabetiker ermittelt [1,07 (0,96; 1,19)] und diese in die weiterführenden Berechnungen mit einbezogen.</p> <p>Anzahl der Diabetiker mit Kataraktoperation</p> <table border="1" data-bbox="275 643 1111 1161"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Al-ter</th> <th colspan="2">Diabetiker [15]</th> <th colspan="2">...mit Katarakt [8]</th> <th rowspan="2">RR [10]</th> <th colspan="2">...mit Operation [8]</th> <th rowspan="2">GKV-Vers.⁷ [9]</th> </tr> <tr> <th>Proz. Anteil⁸</th> <th>Absolut⁹</th> <th>Prä-valenz</th> <th>Absolut</th> <th>Absolut</th> <th>Prä-va-lenz¹⁰</th> <th>Absolut</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40-49</td> <td>3,2</td> <td>439.200</td> <td>2,5</td> <td>10.980</td> <td rowspan="9">1,07</td> <td>11.749</td> <td>0,7</td> <td>82</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>50-54</td> <td rowspan="2">5,7</td> <td rowspan="2">666.615</td> <td rowspan="2">7,1</td> <td rowspan="2">47.330</td> <td>50.643</td> <td>1,4</td> <td>696</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>55-59</td> </tr> <tr> <td>60-64</td> <td rowspan="2">13,8</td> <td rowspan="2">1.246.278</td> <td rowspan="2">20,2</td> <td rowspan="2">252.060</td> <td>269.704</td> <td>4,2</td> <td>11.260</td> <td>9.763</td> </tr> <tr> <td>65-69</td> </tr> <tr> <td>70-74</td> <td rowspan="2">21,9</td> <td rowspan="2">1.786.164</td> <td rowspan="2">43,4</td> <td rowspan="2">775.642</td> <td>829.937</td> <td>11,9</td> <td>98.347</td> <td>85.267</td> </tr> <tr> <td>75-79</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>21,9</td> <td>943.233</td> <td>68,3</td> <td>644.228</td> <td>689.324</td> <td>29,2</td> <td>201.283</td> <td>174.512</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td></td> <td>5.081.490</td> <td></td> <td>1.730.239</td> <td></td> <td>1.851.356</td> <td></td> <td>311.669</td> <td>270.217</td> </tr> </tbody> </table>	Al-ter	Diabetiker [15]		...mit Katarakt [8]		RR [10]	...mit Operation [8]		GKV-Vers. ⁷ [9]	Proz. Anteil ⁸	Absolut ⁹	Prä-valenz	Absolut	Absolut	Prä-va-lenz ¹⁰	Absolut	40-49	3,2	439.200	2,5	10.980	1,07	11.749	0,7	82	71	50-54	5,7	666.615	7,1	47.330	50.643	1,4	696	604	55-59	60-64	13,8	1.246.278	20,2	252.060	269.704	4,2	11.260	9.763	65-69	70-74	21,9	1.786.164	43,4	775.642	829.937	11,9	98.347	85.267	75-79	80	21,9	943.233	68,3	644.228	689.324	29,2	201.283	174.512	Total		5.081.490		1.730.239		1.851.356		311.669	270.217	
Al-ter	Diabetiker [15]		...mit Katarakt [8]		RR [10]	...mit Operation [8]		GKV-Vers. ⁷ [9]																																																																					
	Proz. Anteil ⁸	Absolut ⁹	Prä-valenz	Absolut		Absolut	Prä-va-lenz ¹⁰		Absolut																																																																				
40-49	3,2	439.200	2,5	10.980	1,07	11.749	0,7	82	71																																																																				
50-54	5,7	666.615	7,1	47.330		50.643	1,4	696	604																																																																				
55-59																																																																													
60-64	13,8	1.246.278	20,2	252.060		269.704	4,2	11.260	9.763																																																																				
65-69																																																																													
70-74	21,9	1.786.164	43,4	775.642		829.937	11,9	98.347	85.267																																																																				
75-79																																																																													
80	21,9	943.233	68,3	644.228		689.324	29,2	201.283	174.512																																																																				
Total		5.081.490		1.730.239			1.851.356		311.669	270.217																																																																			

⁷ Gerechnet auf einen Anteil GKV-Versicherter in der Gesamtbevölkerung von 86,7% [9]

⁸ Bei fehlenden Angaben: LOCF

⁹ Gerechnet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands in der jeweiligen Altersgruppe [7]

¹⁰ Hier gemeint ist die Prävalenz zur Entwicklung eines so ausgeprägten Katarakts, dass eine Operation benötigt wird.

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ergeben sich 5 Mio. Diabetiker für die Altersgruppe von 40 Jahren - ≥ 80 Jahren [15]. Unter Berücksichtigung der zuvor berechneten <i>Risk Ratio</i> für Diabetiker ergibt sich eine Anzahl von 1,8 Mio. Diabetikern mit Katarakt. Da nicht davon auszugehen ist, dass Diabetiker mit Katarakt häufiger als Nicht-Diabetiker operiert werden, wurden die gleichen Prävalenzen für Kataraktoperationen wie bei der Gesamtbevölkerung angewendet [8]. Somit ergeben sich bei Diabetikern 311.669 Kataraktoperationen. Um eventuelle Unsicherheiten der Daten zu berücksichtigen, wird die Größe der Zielpopulation als Spanne +/- 10% angegeben [16]. Dies entspricht in absoluten Zahlen einer Spanne von 280.503 – 342.835 Kataraktoperationen bei Diabetikern. Bei 86,7% GKV-Versicherten ergeben sich final 243.196 – 297.237 Kataraktoperationen bei Diabetikern zu Lasten der GKV, dies entspricht einem Anteil von 20,5% - 25% der gesamten Kataraktoperationen.</p> <p>Auf Grund der relativ unsicheren und ungenauen epidemiologischen Datenlage wurde hier ebenfalls die Sekundärdatenanalytik „Katarakt“ herangezogen [6]. Dort wurden zunächst als Studienpopulation die Versicherten ausgewählt, bei denen im Jahr 2010 erstmalig ein Katarakt-Eingriff auftrat, dieser wurde durch ambulante und stationäre OPS-Codes, DRG, EBM und GOP identifiziert. Auf Grundlage der im Rahmen des „morbidityorientierten Risikostrukturausgleichs“ (Morbi-RSA) verwen-</p>	

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>deten HMGs wurde in der Studienpopulation anschließend in Diabetiker und Nicht-Diabetiker differenziert. Die Analyse ergibt, dass 28,1% der GKV-Versicherten mit Katarakt-Eingriff über einen Diabetes-Status verfügen.</p> <p>Um beide hier dargestellten Herleitungen der Risikopopulation für das zystoide Makulaödem nach Kataraktoperation zu berücksichtigen, wird eine Spanne gebildet. Der finale Anteil der Diabetiker als Patienten bei Kataraktoperationen liegt bei 20,5% – 28,1%.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die hier hergeleiteten 20,5% - 28,1% Diabetiker als Risikopopulation für ein zystoides Makulaödem sind im Beschluss entsprechend zu berücksichtigen.</p>	
<p>S. 4-6</p>	<p>4. Therapiekosten</p> <p>Aussage des G-BA:</p> <p>„Diclofenac Augentropfen 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 Ma-</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2013).</p> <p><u>Zur Darstellung des Verbrauchs</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																												
	<p>kulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern beträgt die Dosierung drei- bis fünfmal täglich 1 Tropfen (1 mg/ml). Beginnend am Tag der Operation wird eine 6-monatige Behandlungsdauer (ca. 183 Tage) empfohlen. In Abhängigkeit von der Applikationsfrequenz, ergibt sich daraus ein Verbrauch von ca. 6 bis maximal 12 Flaschen á 5 ml Augentropfen pro Behandlungszyklus.“</p> <p><u>Verbrauch:</u></p> <table border="1" data-bbox="277 828 1090 1190"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Wirkstärke</th> <th>Menge pro Packung (ml)</th> <th>Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>1 x 5 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>3 x 5 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="4">zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>1 x 5 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>6 x – 12 x 5 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stellungnahme der Alcon Pharma:</p> <p>Für Diclofenac Augentropfen liegt der tatsächliche Verbrauch</p>	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)	zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac				Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml	Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	3 x 5 ml	zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen				Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml	Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	6 x – 12 x 5 ml	<p>einberechnet.</p> <p>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.</p> <p>Diclofenac Augentropfen¹⁴ 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</p>
Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)																																											
zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac																																														
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen																																														
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml																																											
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern																																														
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	3 x 5 ml																																											
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen																																														
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen																																														
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml																																											
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern																																														
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	6 x – 12 x 5 ml																																											

¹⁴ Z.B. Voltaren® ophtha, Stand Juli 2011

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern nicht bei mindestens 6 Flaschen, sondern bei mindestens 7 Flaschen á 5 ml Augentropfen pro Behandlungszyklus.</p> <p>Begründung:</p> <p>Alcon Pharma schließt sich den Vorgaben des G-BA bezüglich des Verbrauchs von Nevanac und Diclofenac in der Indikation „Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen und Entzündungen“ an.</p> <p>Allerdings kann den Angaben bezüglich des Verbrauchs zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern nicht vollständig gefolgt werden. Für Nepafenac (3x täglich 1 Tropfen) ergibt sich pro Behandlungszyklus (62 Tage) ein Verbrauch von insgesamt 3 Flaschen á 5 ml. Die Flaschenanzahl ergibt sich durch die Berücksichtigung der maximalen Haltbarkeit einer geöffneten Flasche von 28 Tagen [17]. Die maximale Haltbarkeit von 28 Tagen muss der Fachinformation entsprechend auch bei den Diclofenac Augentropfen mit einkalkuliert werden [18]. Für Diclofenac Augentropfen (3 – 5x täglich 1 Tropfen) ergibt sich entgegen den Angaben des G-BA von mindestens 6 Flaschen pro Behandlungszyklus ein Verbrauch von mindestens 7 Flaschen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Zur Darstellung der Kosten</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>á 5 ml Augentropfen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Diclofenac Augentropfen ist der Verbrauch zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern von mindestens 6 auf mindestens 7 Flaschen á 5 ml Augentropfen zu ändern. Daraus ergibt sich eine finale Spanne von 7 – 12 Flaschen á 5 ml Augentropfen Diclofenac Augentropfen.</p> <p><u>Verbrauch:</u>¹³</p> <table border="1" data-bbox="277 930 1093 1286"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Wirkstärke</th> <th>Menge pro Packung (ml)</th> <th>Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>1 x 5 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>3 x 5 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="4">zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>1 x 5 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>1 mg/ml</td> <td>5 ml</td> <td>7 x – 12 x 5 ml</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)	zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac				Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml	Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	3 x 5 ml	zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen				Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen				Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml	Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern				Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	7 x – 12 x 5 ml	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.
Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (ml)	Jahresdurchschnittsverbrauch (ml)																																											
zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac																																														
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen																																														
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml																																											
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern																																														
Nepafenac	1 mg/ml	5 ml	3 x 5 ml																																											
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen																																														
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen																																														
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	1 x 5 ml																																											
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern																																														
Diclofenac	1 mg/ml	5 ml	7 x – 12 x 5 ml																																											

¹³ Zur Vollständigkeit wird hier die gesamte Tabelle dargestellt.

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																
S. 6	<p>4. Therapiekosten</p> <p>Aussage des G-BA:</p> <p>Kosten der Arzneimittel:</p> <table border="1" data-bbox="277 676 1093 900"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>30,08 €</td> <td>25,81 € [1,85 €¹⁵; 2,42 €¹⁶]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>5 ml 23,17 €</td> <td>20,74 € [1,85 €¹⁵; 0,58 €²]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3 x 5 ml 47,55 €</td> <td>43,96 € [1,85 €¹⁵; 1,74 €²]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jahrestherapiekosten:</p> <table border="1" data-bbox="277 943 1093 1145"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Augenoperation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>25,81 €</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>20,74 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>77,43 €</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>87,92 € - 175,84 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stellungnahme der Alcon Pharma:</p> <p>Für Diclofenac Augentropfen liegen die Jahrestherapiekosten</p>	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac			Nepafenac	30,08 €	25,81 € [1,85 € ¹⁵ ; 2,42 € ¹⁶]	zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen			Diclofenac	5 ml 23,17 €	20,74 € [1,85 € ¹⁵ ; 0,58 € ²]		3 x 5 ml 47,55 €	43,96 € [1,85 € ¹⁵ ; 1,74 € ²]	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Augenoperation	Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen		Nepafenac	25,81 €	Diclofenac	20,74 €	Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern		Nepafenac	77,43 €	Diclofenac	87,92 € - 175,84 €	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2013).</p> <p><u>Zur Darstellung des Verbrauchs</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>
Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																
zu bewertendes Arzneimittel; Nepafenac																																		
Nepafenac	30,08 €	25,81 € [1,85 € ¹⁵ ; 2,42 € ¹⁶]																																
zweckmäßige Vergleichstherapie; Diclofenac-Augentropfen																																		
Diclofenac	5 ml 23,17 €	20,74 € [1,85 € ¹⁵ ; 0,58 € ²]																																
	3 x 5 ml 47,55 €	43,96 € [1,85 € ¹⁵ ; 1,74 € ²]																																
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Augenoperation																																	
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen																																		
Nepafenac	25,81 €																																	
Diclofenac	20,74 €																																	
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern																																		
Nepafenac	77,43 €																																	
Diclofenac	87,92 € - 175,84 €																																	

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Berücksichtigung des tatsächlichen Verbrauchs von 7 – 12 Flaschen bei 108,66 € – 175,84 €</p> <p>Begründung:</p> <p>Alcon Pharma folgt der Vorgabe des G-BA bezüglich der generellen Kosten der Arzneimittel.</p> <p>Allerdings orientiert sich die Darstellung der Jahrestherapiekosten für die Indikation zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern an der Spanne von 6 – 12 Flaschen Verbrauch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Diclofenac Augentropfen. Der tatsächliche Verbrauch unter Berücksichtigung der Haltbarkeit entspricht hingegen 7 – 12 Flaschen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Grund eines tatsächlichen Verbrauchs von 7 – 12 Flaschen Diclofenac Augentropfen zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern sind die Jahrestherapiekosten wie folgt anzupassen:</p> <p>Jahrestherapiekosten¹⁷</p>	<p>einer Flasche Augentropfen beträgt nach Anbruch vier Wochen (28 Tage). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von drei Flaschen Augentropfen pro Behandlungszyklus von 62 Tagen.</p> <p>Diclofenac Augentropfen¹⁸ 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.</p> <p>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 Augen-</p>

¹⁷ Zur Vollständigkeit wird hier die gesamte Tabelle dargestellt.

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Augenoperation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>25,81 €</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>20,74 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern</td> </tr> <tr> <td>Nepafenac</td> <td>77,43 €</td> </tr> <tr> <td>Diclofenac</td> <td>108,66 € - 175,84 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Augenoperation	Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen		Nepafenac	25,81 €	Diclofenac	20,74 €	Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern		Nepafenac	77,43 €	Diclofenac	108,66 € - 175,84 €	<p>tropfen ergibt sich auch bei dieser Applikationshäufigkeit ein Verbrauch von 7 Flaschen.</p> <p>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 Tropfenzahl pro Milliliter basierenden Nachberechnung ein Verbrauch von 7 Flaschen festgestellt.</p> <p><u>Zur Darstellung der Kosten</u></p> <p>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.</p>
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Augenoperation															
Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen																
Nepafenac	25,81 €															
Diclofenac	20,74 €															
Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern																
Nepafenac	77,43 €															
Diclofenac	108,66 € - 175,84 €															

¹⁸ Z.B. Voltaren® ophtha, Stand Juli 2011

Stellungnehmer: Alcon Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		1, 1a, 3a, 3b) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Literaturverzeichnis

1. Alcon (2012): Summary of Product Characteristics: Nevanac 1mg/ml Eye Drops, Suspension. [Zugriff: Oktober 2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000818/human_med_000928.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V_Vorgang: 2013-07-01-D-070 Nepafenac. [Zugriff: Oktober 2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-73/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie.pdf>.
3. Bockelbrink A., Rasch A., Roll S., Willich S.N., Greiner W. (2006): Welche Auswirkung hat die Kataraktoperation auf das Entstehen oder das Fortschreiten einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD)? [Zugriff: Oktober 2013]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta145_bericht_de.pdf.
4. Reidy A., Minassian D. C., Vafidis G., Joseph J., Farrow S., Wu J., et al. (1998): Prevalence of serious eye disease and visual impairment in a north London population: population based, cross sectional study. BMJ (Clinical research ed); 316(7145):1643-6.
5. AQUA (2010): Kataraktoperation-Abschlussbericht. [Zugriff: Oktober 2013]. URL: http://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Neue-Verfahren/Kataraktoperationen/Abschlussbericht_Kataraktoperation.pdf.
6. Data to Decision (2013): Sekundärdatenanalytik "Katarakt".
7. Statistisches Bundesamt (2012): Statistisches Jahrbuch 2012. [Zugriff: September 2013]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.html;jsessionid=2C605246CFE07161413D46A2F24458F3.cae4>.
8. Congdon N., Vingerling J. R., Klein B. E., West S., Friedman D. S., Kempen J., et al. (2004): Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. Archives of ophthalmology; 122(4):487-94.
9. Bundesministerium für Gesundheit (2012): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 11.09.2013]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.
10. Olafsdottir E., Andersson D. K., Stefansson E. (2012): The prevalence of cataract in a population with and without type 2 diabetes mellitus. Acta ophthalmologica; 90(4):334-40.
11. Richter G. M., Torres M., Choudhury F., Azen S. P., Varma R. (2012): Risk factors for cortical, nuclear, posterior subcapsular, and mixed lens opacities: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology; 119(3):547-54.
12. Saaddine J. B., Honeycutt A. A., Narayan K. M., Zhang X., Klein R., Boyle J. P. (2008): Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. Archives of ophthalmology; 126(12):1740-7.
13. Rosenberg E. A., Sperazza L. C. (2008): The visually impaired patient. American family physician; 77(10):1431-6.

14. Gohdes D. M., Balamurugan A., Larsen B. A., Maylahn C. (2005): Age-related eye diseases: an emerging challenge for public health professionals. Preventing chronic disease; 2(3):A17.
15. Heidemann C. , Du Y. , Schubert I. , W. Rathmann;, Scheidt-Nave C. (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. [Zugriff: September 2013]. URL: <http://edoc.rki.de/oa/articles/reStimZmeS2/PDF/28z6BcQzEazE.pdf>.
16. IQWiG (2013): IQWiG-Berichte - Nr. 183_Linaclotid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: Oktober 2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-327/2013-07-30_A13-21_Linaclotid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
17. Ltd. Alcon Laboratories (UK) (2007): NEVANAC® 1mg/ml Augentropfensuspension; Fachinformation. Stand: August 2012 [Zugriff: Oktober 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Théa Pharma (2011): Voltaren® ophtha 1 mg/ml Augentropfen; Fachinformation. Stand: [Zugriff: Oktober 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.2 Stellungnahme Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie (DGII), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Datum	15. Oktober 2013
Stellungnahme zu	Nepafenac
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie (DGII), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Nepafenac (Nevanac®), ein nichtsteroidales Antiphlogistikum zur topischen Anwendung, werden zwei Anwendungsgebiete in der Nutzenbewertung vom 01.10.2013 genannt.¹ Die Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände sowie die Risikominderung eines postoperativen Makulaödems bei Diabetikern bei Kataraktoperationen.²</p> <p>Die Kataraktoperation ist zwar die am häufigsten durchgeführte Operation in Deutschland, allerdings ist die unter 2. genannte Zahl von bis zu 1 Million in Frage kommender Patienten zu hoch.</p> <p>Nepafenac stellt eine von mehreren möglichen Therapieoptionen in der perioperativen Behandlung der Kataraktchirurgie dar.</p> <p>Diese OP wird meist ambulant bzw. bei stationärer OP mit kurzer Verweildauer durchgeführt. Angesichts der typischen klinischen Verläufe ist davon auszugehen, dass eine Verordnung von nicht mehr als einer Tropfflasche erforderlich ist.</p> <p>Gabe topischer Steroide</p> <p>Aktuelle, gültige Empfehlungen sehen im Regelfall eine anti-entzündliche Lokalthherapie nach einer Kataraktoperation vor.³⁻⁵ Neben der Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSA) stellen lokale verabreichte Steroide eine häufig eingesetzte Alternative dar. Gründe für den Einsatz von Steroiden können zum Beispiel eine vorbestehende Entzündung oder erhöhtes Entzündungsrisiko (wie z.B. nach einer Uveitis, Posner-Schlossman, Pseudoexfoliationsglaukom, Diabetes, Sarkoiliitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa) sein. Wenn eine entsprechende Störung der Blut-Kammerwasser-Schranke besteht, kann auch der kombinierte Einsatz beider Substanzgruppen sinnvoll sein.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen ist den Tragenden Gründen zum Beschluss zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Vermutung, dass Steroide keine analgetische Wirkung haben könnten, ließ sie hier nicht als Vergleichstherapie für Nepafenac sinnvoll erscheinen.</p> <p>Obwohl die analgetische Wirkung nicht ausreichend systematisch untersucht wurde und auch nicht Teil der Fachinformationen ist,^{6,7} wird angenommen, dass Steroide diesbezüglich ebenfalls eine Wirkung besitzen.⁸⁻¹⁰ Einzelne Präparate wie Loteprednoletabonat, Prednisolonacetat oder Dexamethasondihydrogenphosphat unterscheiden sich in ihrer Dosierung und Pharmakokinetik. Relevanter Nachteil der Steroide insgesamt ist aber das Risiko, dass sich unter der Behandlung der Augeninnendruck erhöhen kann (je nach Definition und Population: 2.5 – 30%).^{11,12} Aufgrund der anzunehmenden stärkeren antiinflammatorischen Wirkung der Steroide und von deren Einsatz nicht zur Analgesie ist zu erwarten, dass Nepafenac nur in relativ wenigen Fällen die weit verbreitete Steroidtherapie in der Nachsorge einer Katarakt-OP ersetzen wird.</p> <p>Ob Nepafenac in der Kombination mit lokalen Steroiden einen zusätzlichen Effekt hat, kann aus den vorliegenden Studien für die analgetische Wirkung nicht gesagt werden.</p> <p>Analgetische Wirkung</p> <p>Die Wirkung gegen peri- und postoperative Schmerzen rückt für Nepafenac durch die Nennung in der Anwendungsbeschreibung und entsprechende Studien in den Vordergrund.¹ Eine relativ aktuelle Literaturübersicht zeigt, dass es zu der Thematik „Schmerzen nach Kataraktchirurgie“ nur sehr wenige systematische und methodisch aussagekräftige Daten gibt.¹³ Die Zahlen für Schmerz-Inzidenz und -Ausprägung gehen in den Studien zum Teil erheblich auseinander. Daher ist eine</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">- Diclofenac Augentropfen <p>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</p>

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichbarkeit für unterschiedliche Studiendaten kaum gegeben. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass Schmerzen moderater bis schwerer Ausprägung am Tag der Operation häufig (30-50%) sind und auch in den ersten Wochen immer noch 7-10% moderate Schmerzen angeben.¹⁴ Weil die Ursachen häufig auch in Störungen der Hornhaut-Oberfläche begründet sein dürften, würde eine alleinige antiinflammatorische oder analgetische Therapie bei einem Teil der Patienten nicht ausreichend sein. So müssen Beschwerden wie Fremdkörpergefühl, Brennen und Jucken auch berücksichtigt werden, die eine Behandlung auch mit Tränenersatzmitteln sinnvoll erscheinen lassen.¹⁴</p> <p>Gegenüber Placebo war die analgetische Wirkung von Nepafenac mit der dreimal täglichen Dosierung bereits ab dem ersten Tag nachweisbar.¹⁵ Unklar ist allerdings, inwieweit theoretische Vorteile, eine geringe anästhesierende Wirkung gegenüber anderen NSAID wie Ketorolac bei multimodaler Analgesie, sich in der klinischen Anwendung niederschlagen.¹⁶</p> <p>Makulaödem nach Katarakt-Chirurgie</p> <p>Das zystoide Makulaödem in Folge und als Komplikation einer Katarakt-Operation geht häufig – aber nicht immer - auf konkrete Risikofaktoren zurück.¹⁷ Neben dem in der Fachinformation genannten Diabetes zählen hierzu u.a. intraoperative Komplikationen wie Glaskörperverlust im Rahmen einer Kapselruptur und verbliebene Linsenfragmente oder vorbestehende okuläre Komorbiditäten wie Uveitis, Retinitis pigmentosa oder Z.n. intraokularen Eingriffen wie Glaskörperentfernungen.¹⁸</p> <p>Die deutliche Verringerung der Rate mit einer prophylaktischen Gabe von Nepafenac (16.7 auf 3.2%) hat zu der Zulassung für dieses Anwendungsgebiet geführt.¹⁹ Während es für Ketorolac direkte vergleichende Studien mit kombinierter Gabe eines Steroids gibt, muss für Nepafenac angemerkt werden, dass vor allem der Vergleich zu einer rei-</p>	<p>SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen ist den Tragenden Gründen zum Beschluss zu entnehmen.</p> <p>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 Quali-</p>

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen Placebo-Behandlung untersucht wurde.²⁰ Insgesamt wurden niedrige Raten (<2%) eines relevanten Ödems oder Netzhautverdickung nach unkomplizierter Linsenoperation beobachtet, sodass eine prophylaktische Gabe für die mit Nepafenac behandelten Patienten vor diesem Hintergrund zu sehen ist.^{21,22}</p> <p>Kontraindikationen und Nebenwirkungen</p> <p>Für Nepafenac ist zu berücksichtigen, dass keine Zulassung für Kinder vorliegt (kongenitale oder juvenile Katarakt).¹ Außerdem wurden negative Effekte auf die Wundheilung beschrieben. Eine relative oder absolute Kontraindikation muss also für Patienten angenommen werden, die vorbestehende Epithel-Probleme, oder trophische Ulzera der Hornhaut haben.²³⁻²⁶ Im Rahmen von Warnungen durch die FDA wurde außerdem auf Kreuzsensibilitäten bei ASS-Allergie und eine verstärkte Blutungsneigung hingewiesen.</p> <p>Dauer der Gabe</p> <p>Grundsätzlich wird die Dauer der Gabe auch vom Verlauf und dem Ansprechen der Therapie im Einzelfall abhängig gemacht. Der IQWiG-Bericht beschreibt entsprechend der Fachinformation folgende Behandlungsdauern:</p> <p>* Indikation postoperative Schmerzen und Entzündungen: Nepafenac bis zu 21 Tage, Diclofenac bis zum Abklingen der Symptome, mindestens 1 Woche</p>	<p>tätsförderung 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) ausgegangen¹. 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 Erhebungen², 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 Gesundheitsberichterstattung 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.</p> <p>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</p>

¹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krankenhausstatistik-Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn.

² Statistisches Bundesamt: Gesundheit/ Fallpauschalen - bezogene Krankenhausstatistik (DRG - Statistik)/Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung – 2010

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>* Indikation Prophylaxe postoperatives Makulaödem: Nepafenc bis zu 60 Tage, Diclofenac 183 Tage</p> <p>Diese aus den Studien abgeleiteten Zahlen können nicht dazu verwendet werden, daraus einen Vergleich der medizinisch sinnvollen und erforderlichen Behandlungszeiten abzuleiten und daraus wiederum einen Kostenvergleich. Nach den klinischen Erfahrungen dürfte die Behandlungsdauer bei beiden Indikationen für beide Medikamente ähnlich lang sein. Ein durch eine Katarakt-OP induziertes Makulaödem tritt fast immer in den ersten 1 bis 4 Wochen nach der Katarakt-OP auf. Ob deswegen eine Diclofenac-Therapie im 3. bis 6. Monat noch notwendiger ist als eine Nepafenac-Therapie in diesem Zeitraum ist klinisch fraglich und aufgrund der fehlenden Vergleichsstudie aus der Literatur nicht unmittelbar abzuleiten.</p> <p>Bereits für die unmittelbare postoperative Gabe wurde ein Adhärenz-Problem nach Katarakt-Operationen beschrieben;²⁷ die Compliance nimmt nach Erreichen des Behandlungserfolgs, Rückgang des Ödems mit Erreichen der bestmöglichen Sehschärfe, weiter ab. Somit sind – sowohl für Nepafenac als auch das verglichene Diclofenac – die veranschlagten 60 bzw. 183 Tage eher nicht als realistisch zu bewerten.</p> <p>Die in Studien verwendete Behandlungsdauer stellt für den klinischen Einzelfall nicht notwendigerweise die bestmögliche Therapiedauer dar.²⁸⁻³¹ Insbesondere wurde in den Publikationen das Ansprechen nicht differenziert über verschiedene Untersuchungszeitpunkte dargestellt. Wenn zahlreiche Studien das Ansprechen der Behandlung mit Nepafenac über einen Zeitraum X untersuchen, ist anzumerken, dass das Eintreten des Therapieerfolgs nicht zeitlich definiert wurde, v.a. aber auch nicht sicher nachgewiesen wurde, ob und wie lange der Effekt über den Zeitraum X (z.B. 60 Tage) hinaus angehalten hat. Es gibt Hinweise, dass mit zunehmender Chronizität eines Ödems eine Not-</p>	<p>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.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist den Tragenden Gründen zum Beschluss zu entnehmen und basiert sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf den Angaben zur Dosierung laut Fachinformation.</p>

Stellungnehmer: siehe oben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wendigkeit für eine längere Gabe bestehen könnte.³²</p> <p>Zusammenfassend möchten wir feststellen, dass Nepafenac eine sinnvolle und hilfreiche Erweiterung des medikamentösen Spektrums für die postoperative Behandlung nach Operation des grauen Stars darstellt.^{33,34} Aus der Perspektive der behandelnden Augenärzte, die in ihrer Therapiefreiheit den einzelnen Patienten adäquat versorgen müssen, wird Nepafenac voraussichtlich andere Präparate nicht vollständig ersetzen. Die Studiendaten lassen keinen quantitativen Vergleich auf der Ebene einzelner Tropfflaschen oder die Bewertung unterschiedlicher Behandlungsdauern zu. Das Präparat Nepafenac wird sich voraussichtlich nicht als neue Standard-Therapie im Rahmen aller Kataraktoperationen in Deutschland etablieren, wird aber das therapeutische Armentarium sinnvoll und gezielt erweitern und eine Individualisierung der Therapie erlauben. Ein zu eindimensionaler Vergleich basierend auf den vorliegenden Studiendaten auch von Tropfenmengen oder Cent-Beträgen erscheint problematisch.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>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).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- ¹ Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V, Wirkstoff: Nepafenac, Veröffentlichung des GBA vom 01.10.2013
- ² Fachinformation Nevanac® 013997-F665, Datum der Zulassung: 11.12.2007, Stand der Information: August 2012, Inhaber der Zulassung: Alcon Laboratories (UK) Ltd.
- ³ O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(7): 1131-7.
- ⁴ The Royal College of Ophthalmologists. Cataract Surgery Guidelines. September 2010. [http://www.rcophth.ac.uk/eLibrary/Clinical Guidelines](http://www.rcophth.ac.uk/eLibrary/Clinical%20Guidelines)
- ⁵ Kohnen T, Baumeister M, Kook D, Klapproth OK, Ohrloff C. Cataract surgery with implantation of an artificial lens. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(43): 695-702
- ⁶ Fachinformation Inflanefran forte® 004480-B982, Datum der Verlängerung der Zulassung: 03.05.2005, Zulassungsnummer: 6514644.01.00, Stand der Information: September 2009, Inhaber der Zulassung: Allergan Pharmaceuticals Ireland.
- ⁷ Fachinformation Lotemax® 008626-B772, Datum der Verlängerung der Zulassung: 31.03.2008, Zulassungsnummer: 59337.00.00, Stand der Information: Juli 2008, Inhaber der Zulassung: Dr. Gerhard Mann / Bausch & Lomb.
- ⁸ Hirneiss C, Neubauer AS, Kampik A, Schönfeld CL. Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction: a prospective, randomized, double-masked study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(8): 768-73.
- ⁹ Fong R, Leitritz M, Siou-Mermet R, Erb T. Loteprednol etabonate gel 0.5% for postoperative pain and inflammation after cataract surgery: results of a multicenter trial. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 1113-24.
- ¹⁰ Rajpal RK, Roel L, Siou-Mermet R, Erb T. Efficacy and safety of loteprednol etabonate 0.5% gel in the treatment of ocular inflammation and pain after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39(2): 158-67.
- ¹¹ Chang DF, Tan JJ, Tripodis Y. Risk factors for steroid response among cataract patients. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37(4): 675-81.
- ¹² Rüfer U, Uthoff D. Klinik und Therapie des Steroidglaukoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013; 230(7): 692-696.
- ¹³ Porela-Tiihonen S, Kaarniranta K, Kokki H. Postoperative pain after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39(5): 789-98.
- ¹⁴ Porela-Tiihonen S, Kaarniranta K, Kokki M, Purhonen S, Kokki H. A prospective study on postoperative pain after cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1429-35.
- ¹⁵ Maxwell WA, Reiser HJ, Stewart RH, Cavanagh HD, Walters TR, Sager DP, Meuse PA. Nepafenac dosing frequency for ocular pain and inflammation associated with cataract surgery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008; 24(6):593-9.
- ¹⁶ Acosta MC, Luna C, Graff G, Meseguer VM, Viana F, Gallar J, Belmonte C. Comparative effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug nepafenac on corneal sensory nerve fibers responding to chemical irritation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(1): 182-8.
- ¹⁷ Jagow B, Ohrloff C, Kohnen T. Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1765-1771
- ¹⁸ Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003 Feb;14(1):39-43.

¹⁹ Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, Lehmann RP, Lim J, Reiser HJ, Sall K, Walters T, Sager D. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:1259-69.

²⁰ Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M; Acular LS for Cystoid Macular Edema (ACME) Study Group. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):554-560.

5.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V

Datum	22. Oktober 2013
Stellungnahme zu	Nepafenac/Nevanac®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Es ist positiv anzumerken, dass der G-BA im vorliegenden Bewertungsverfahren für Nepafenac - anders als in der Vergangenheit - mit der Festlegung von Diclofenac als zweckmäßige Vergleichstherapie ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAID) ausgewählt hat. Dies halten wir angesichts der vergleichbaren Wirkprofile für sachgerecht.</p> <p><u>Patientenzahlen/Notwendigkeit des Zugriffs auf Routinedaten</u></p> <p>Der BPI möchte an dieser Stelle anmerken, dass den pharmazeutischen Unternehmen die genaue und für das Frühbewertungsverfahren zielführende Berechnung der Patientenzahlen Probleme bereitet (vorliegend z.B. Anteil der Diabetiker), da für pharmazeutische Unternehmen die Nutzung von GKV-Routinedaten nicht vorgesehen ist.</p> <p>Da für pharmazeutische Unternehmen zukünftig – als Konsequenz und Zielsetzung des AMNOG – die Versorgungsforschung an Bedeutung zunehmen wird, sollte die Nutzung von GKV-Routinedaten durch pharmazeutische Unternehmen grundsätzlich ermöglicht werden, zumindest jedoch für die Dossiererstellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen ist den Tragenden Gründen zum Beschluss zu entnehmen.</p> <p>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) ausgegangen¹. Nach Schätzungen sind das 12 v.H. aller in Deutschland erbrachten Kataraktoperationen. Die Gesamtzahl der Kataraktope-</p>

¹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krankenhausstatistik-Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn.

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rationen 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 Erhebungen², 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.</p> <p>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.</p>

² Statistisches Bundesamt: Gesundheit/ Fallpauschalen - bezogene Krankenhausstatistik (DRG - Statistik)/Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung – 2010

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2013
Stellungnahme zu	Nepafenac (Nevanac®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 1. Oktober 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die eigene Nutzenbewertung für Nepafenac (Nevanac®) von Alcon Pharma GmbH veröffentlicht. Nepafenac wird eingesetzt zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Diclofenac Augentropfen festgelegt. Laut G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier vorgelegt, so dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der G-BA behält sich hier die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels mit Ausnahme von Orphan Drugs vor. Eine Beauftragung des IQWiG ist nicht erfolgt. Aus den zu Verfügung gestellten Informationen wird nicht eindeutig klar, wie sich die vom G-BA angeführte Unvollständigkeit der Einreichung erforderlicher Nachweise gestaltet. Hierdurch wird auch die Stellungnahme erschwert, da hinreichende Informationen zum Ausmaß der Unvollständigkeit der zu erbringenden Nachweise nicht geliefert wurden.</p> <p>Der G-BA nimmt in seiner Nutzenbewertung vom 1. Oktober Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, auf die Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen sowie auf die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und die Therapiekosten und</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Mit Beschlussfassung ist den Tragenden Gründen eine Herleitung der Patientenzahlen sowie der Jahrestherapiekosten zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beruft sich hierbei auf verschiedene Informationsquellen – u.a. die Bewertung von Bromfenac, den Kataraktoperation Abschlussbericht des AQUA aus dem Jahr 2010 und den Rapid Report V09-01C des IQWiG zur orientierenden Aufbereitung des Themas „Kataraktoperation“ aus dem Jahr 2010. Der vfa möchte in diesen Zusammenhang anmerken, dass die Quellen, auf die verwiesen wird, insbesondere der Rapid Report des IQWiG, nun über 4 Jahre alt sind und somit eine begleitende Aktualisierungsrecherche eventuell notwendig ist, um mögliche neue Evidenz zu identifizieren und sich somit auf belastbare Informationen zu stützen, die den aktuellen medizinischen und epidemiologischen Kenntnisstand reflektieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5.Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Nepafenac

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. November 2013
von 10.08 Uhr bis 10.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alcon Pharma:**

Herr Ender
Herr Dr. Ehret
Frau Dr. Fleps
Herr Dr. Hesse

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG):**

Herr Prof. Dr. Holz
Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Peters
Frau Dr. Breitkopf

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich zur heutigen Anhörung im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens nach § 35a SGB V, Nutzenbewertung. Grundlage der heutigen mündlichen Anhörung ist die entsprechende Auswertung des G-BA vom 1. Oktober 2013. Sie ist insofern relativ kurz ausgefallen, als der pharmazeutische Unternehmer kein Dossier vorgelegt hat und deshalb Prüfungen zum Zusatznutzen nicht stattgefunden haben, weil die gesetzliche Folge zwangsläufig ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Fragestellungen, die wir gleichwohl heute in der Anhörung erörtern müssen, sind diejenigen nach den Patientenzahlen. Hier gibt es Dissens in den Darstellungen. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass wir über eine Gruppe von 850.000 bis 1 Million Patienten reden. Der pharmazeutische Unternehmer geht eher von knapp 1.020.000 bis 1.186.000 Patienten aus.

Die zweite Frage, über die wir heute sprechen müssen, lautet: Wie sieht es mit den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Diclofenac, aus? Hier gibt es bei der Obergrenze keinen Dissens. Beide Seiten gehen – untechnisch gesprochen – von 175,84 Euro aus. In der Minimalkostenaufstellung sieht aber der pharmazeutische Unternehmer statt der vom G-BA angenommenen 87,92 Euro eine Grenze von 108,66 Euro als die richtige und relevante Grenze an. Das sind im Prinzip die beiden Fragestellungen, mit denen wir uns heute beschäftigen müssen.

Stellung genommen haben Alcon Pharma, die DOG, die DGII und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, BPI und vfa. Ich begrüße heute hier Herrn Ender, Herrn Dr. Ehret, Frau Dr. Fleps und Herrn Dr. Hesse von Alcon Pharma, Herrn Professor Holz und Herrn Professor Ziemssen von der DOG, Herrn Dr. Peters und Frau Dr. Breitkopf vom BPI sowie Herrn Dr. Rasch vom vfa. – Ich glaube, das sind alle. Oder ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich weise noch darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Wenn Sie sich äußern, nennen Sie bitte Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen, das Sie vertreten, und benutzen Sie bitte das Mikrofon.

Ich glaube, wir können die Fragen innerhalb einer Stunde ausdiskutieren. Wir können natürlich auch rundlaufen und die Patienten einzeln zählen. Dann müsste ich aber noch die Genehmigung eines Betriebsausflugs beantragen; das würde drei bis vier Tage dauern. Wir brauchen dazu nicht Grundsatzdiskussionen in epischer Breite über Sinn und Unsinn diverser Dinge zu führen.

Ich schlage vor, Alcon Pharma beginnt. Wollen Sie anfangen, Herr Hesse?

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Herzlichen Dank, Herr Vorsitzender, für die freundliche Begrüßung. Ich möchte ganz kurz meine Kollegen vorstellen. Frau Dr. Fleps ist heute hier für medizinische Fragen zu Nevanac, Leiter des Referats Produktzulassung ist Herr Dr. Ehret, der Leiter Market Access ist Frank Ender. Mein Name ist Ingo Hesse; ich bin Market Access Manager und hier für Sie der hauptsächliche Ansprechpartner für Fragen. Ich möchte die Gelegenheit zu einem kurzen Statement wahrnehmen, wenn Sie so freundlich wären.

Ich möchte ganz kurz einen Blick auf den Wirkstoff Nepafenac werfen, für die zugelassenen Anwendungsgebiete die zweckmäßige Vergleichstherapie ansprechen und schließlich unsere Änderungsvorschläge bezüglich der Nutzenbewertung ganz kurz vorstellen.

Der Wirkstoff Nepafenac ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, abgekürzt NSA, und wird topisch in Form von Augentropfen nach der Operation des grauen Stars, auch Katarakt genannt, angewendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zwischenfrage: Das NSA hier ist aber etwas anderes als die amerikanische NSA?

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Ja. Das eine ist sicherheitsrelevant.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sonst wäre die Nutzenbewertung nämlich relativ schwierig und fatal. Dann hätten wir Herrn Snowden vielleicht doch noch holen müssen.

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Ich habe auch innerlich schmunzeln müssen. – Wir sprechen also über den grauen Star, Katarakt genannt. Nepafenac beugt im Anwendungsgebiet Entzündungen und Schmerzzuständen wirksam vor und behandelt sie. Bei Nepafenac handelt es sich im Gegensatz zu anderen NSA um ein Prodrug, welches sehr schnell ins Auge penetriert und im Auge in den aktiven Metaboliten Amfenac umgewandelt wird. Im Auge kommt es zu einer Hemmung von Entzündungsreaktionen. Dadurch werden neben Entzündungsreaktionen auch Schmerzzustände wirksam verhindert. Nepafenac ist zugelassen zur Risikoreduktion eines zystoiden Makulaödems bei Diabetikern. Gerade Diabetiker sind alters- und krankheitsbedingt sehr häufig Patienten mit grauem Star. Rund ein Viertel der gut 1 Million Kataraktoperationen pro Jahr zulasten der GKV entfallen auf Diabetiker. Genau genommen sind es 28,1 Prozent, wie wir in unserem Report auch dargelegt haben. Die 28,1 Prozent Diabetiker basieren auf den GKV-Routinedaten, die Ihnen vorliegen.

Die Risikogruppe der Diabetiker entwickelt nach einer Kataraktoperation häufiger ein Ödem an der Netzhaut, was zu einer verminderten Sehfähigkeit des Patienten führt. Für beide Anwendungsgebiete hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Einklang mit Alcon Diclofenac-Augentropfen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Kein anderes zugelassenes Arzneimittel kann die Anwendungsgebiete von Nepafenac vollständig abdecken, was auch das BfArM im Rahmen der Frühbewertung nach § 35a SGB V so bestätigt hat.

Nevanac ist zum 1. Juli dieses Jahres in Deutschland eingeführt worden, aber seit vielen Jahren in den USA und Europa in der Versorgung von Kataraktpatienten bekannt und auch gern eingesetzt, weil es gut wirksam und zudem sehr verträglich ist; es brennt nämlich nicht im Auge. Die sichere Anwendung seit 2008 spiegeln auch die als PSUR Reports bekannten Nebenwirkungsberichte wider, die Alcon Pharma halbjährlich an die Zulassungsbehörde übermittelt. Bisher mussten aufgrund dieser Berichte keine Änderungen am Sicherheitsprofil der Fachinformationen vorgenommen werden. Die Risk Benefit Ratio blieb damit unverändert gut.

Bei Nepafenac handelt es sich um einen neuen Wirkstoff im Sinne von § 1 Abs. 2 Satz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Damit ist Nevanac in Deutschland dossierpflichtig. In der Tat war die Dossiererstellung zunächst auch die Intention von Alcon Pharma, zumal es für Nevanac keinen Mangel an klinischen Studien gibt. So wurden im Rahmen der Zulassung für beide Indikationen sechs Studien mit 1.261 Patienten durchgeführt.

Als Fazit der Datenlage wurde allerdings geschlussfolgert, dass die relevanten Studien innerhalb der Anwendungsgebiete nicht geeignet sind, um unter Nepafenac gegenüber der ZVT eine Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zeigen zu können,

so wie es für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gefordert ist. Aus diesem Grund hat sich Alcon Pharma entschieden, kein Dossier einzureichen.

Zum Abschluss möchte ich gern kurz auf die Nutzenbewertung des G-BA und unsere schriftliche Stellungnahme eingehen. Hier gehen wir in der Frage nach der ZVT völlig konform. Wie schriftlich dargestellt, schlagen wir lediglich vier Änderungen bzw. Ergänzungen zu der Nutzenbewertung vor. Das eine ist die Anzahl der operierten Augen aufgrund eines Katarakts. Wie Sie, Herr Hecken, schon gesagt haben, gehen wir hier von etwas anderen Zahlen aus, und zwar basierend auf den tatsächlichen Versorgungsdaten der deutschen Forschungsdatenbank. Wir sehen hier die Anzahl der operierten Augen bei 1.018.954 bis 1.186.701. Zweitens sehen wir den konkreten Anteil der Diabetiker bei Kataraktoperationen, auch wieder basierend auf der vorgenannten deutschen Forschungsdatenbank, bei 20,5 bis 28,1 Prozent. Die 20,5 Prozent basieren auf der Auswertung von Literaturquellen, die Ihnen auch vorliegt.

Drittens schlagen wir die Anpassung des unteren Bereichs der benötigten Diclofenac-Fläschchen von sechs auf sieben bei der Prophylaxe der CME vor, weil hier laut der Fachinformation ein Fläschchen nur 28 Tage verwendet werden kann. Somit reichen sechs Fläschchen nicht für sechs Monate aus. Man bräuchte sieben.

Sozusagen als eine Folgeabhängigkeit würden wir vorschlagen, die Jahrestherapiekosten anzupassen, und zwar auf den Bereich, wie Sie ihn angegeben haben, von 108,66 Euro bis 175,84 Euro.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hesse. – Fragen dazu? – Keiner? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur eine kurze Frage wegen der Mindesthaltbarkeit und des Verbrauches. Sie haben gesagt, es wären sieben Flaschen. Rein rechnerisch wären es 6,5; Sie haben das sozusagen aufgerundet. Vielleicht können Sie das noch kurz sagen. 83 Therapietage durch 28.

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Es ist so: Laut der Fachinformation ist es nicht gestattet, ein Fläschchen länger als 28 Tage anzuwenden. Ich muss es also nach 28 Tagen, selbst wenn noch einige Tropfen drin wären, verwerfen. Das bedeutet, dass ich beispielsweise bei zwei Monaten Therapiedauer – ein Monat hat mehr als 28 Tage – mehr als zwei Fläschchen bräuchte. Das ist der Grund, weswegen man auf die rechnerischen sieben Fläschchen kommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ender, bitte

Herr Ender (Alcon Pharma): Vielen Dank. – Wir haben zunächst Nevanac überprüft und festgestellt, dass der G-BA auf drei Flaschen kam. 62 Tage, 28 Tage Haltbarkeit, somit war der Schluss: drei Flaschen. Diese Regelung haben wir einfach auf die untere Verbrauchsmenge für Diclofenac angewendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist klar. Was machen wir mit der Hauptflasche, Frau Müller? Die nehmen wir in unser Schränkchen?

(Frau Dr. Müller: Es werden damit sieben Flaschen!)

– Ja, ist doch klar. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht kann man dazu anmerken, dass wir uns in der klinischen Alltagssituation natürlich weniger als Tröpfchenzähler verstehen, als es bei einer solchen formellen Festlegung der Fall sein muss. Im klinischen Einzelfall kann man anders als in der Studie durchaus variieren: Ist ein klinisches Ansprechen da, und muss man die Behandlung fortsetzen? Aber wir müssen hier von einem Mittelwert ausgehen.

Eine Frage hätte ich noch an den pharmazeutischen Unternehmer. Das Nepafenac ist von der FDA im Prinzip schon 2005 zugelassen worden. Wieso gab es diese Verzögerung mit der europäischen Zulassung?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Das ist richtig. Das Produkt gibt es seit 2005 in den USA, und es ist seit dem Jahr 2008 auch in Europa verfügbar. Für uns in Deutschland war Nevanac nicht an erster Stelle in der Priorität der zur Verfügung stehenden Produkte gesehen worden. Wir haben dann aber gesehen, dass die Nachfrage sehr groß war. Deutschland war mittlerweile eines der letzten Länder, in denen das Produkt noch nicht zugelassen war. Der Ruf aus der Klinik hat eigentlich dazu geführt, dass wir es tatsächlich schneller eingeführt haben, als wir es ursprünglich wollten. Sie sehen aufgrund der Zulassungsdaten, dass Nevanac eine sehr gute Wirksamkeit und auch eine sehr gute Verträglichkeit hat. Wir haben das Produkt schlussendlich mit der erweiterten Indikation zur Verfügung gestellt, die etwas Zeit in Anspruch genommen hat. Wir hatten die erweiterte Indikation noch abgewartet. Das war, wie Sie wissen, die Zulassung zur Reduktion des Risikos eines zystoiden Makulaödems für Diabetiker. Das ist erst Ende 2012 erfolgt. Wir haben recht schnell in 2013 das Produkt eingeführt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte eine Frage zum Grundsätzlichen. Sie sagten gerade, Sie hätten kein Dossier eingereicht, weil Sie anhand von patientenrelevanten Endpunkten keinen Zusatznutzen hätten nachweisen können. Können Sie das kurz ausführen?

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Das kann ich gerne. Es gibt für Nevanac in der Tat sehr viele Studien, Safety- und Efficacy-Studien, zum Teil Studien gegen Vehikel. Vehikel allein ist schon ein bisschen problematisch, hier überhaupt einen Zusatznutzen darstellen zu können. Ich kann Ihnen, wenn Sie das wünschen, an dieser Stelle einen genauen Überblick geben. – Herr Hecken schüttelt den Kopf. – Wir haben etliche Studien gegen Komparatoren, die nicht für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgesucht wurden; ich möchte Ketorolac ansprechen. Es gibt hier sehr viele Studien, auch als Bestandteil der EPAR-Unterlagen einsehbar, in denen durchaus Vorteile für Nevanac dargestellt sind. Man muss dazusagen: Die Endpunkte, die in sämtlichen Studien gezeigt wurden, egal ob gegen Vehikel, ob gegen Ketorolac, gegen Diclofenac oder gegen Steroide, sind häufig nicht die Endpunkte gewesen, die in einer Nutzenbewertung gefragt sind, also patientenrelevante Endpunkte sind. Man hat es hier eher mit Surrogatparametern zu tun wie zum Beispiel der Makuladicke. Wir sehen, die Inzidenz der CME wurde ganz oft abgefragt und in einigen Fällen auch Visual Acuity; das wäre interessant gewesen. Die Daten, die wir aber hier in dem Bereich der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen können, das heißt gegen Diclofenac, entstammen aus einer anderen Indikation. Damit sind sie wieder nicht vergleichbar.

Die Datenlage ist also gut. Der Nutzen ist durch die Zulassung auch bestätigt. Aber hier geht es um den Zusatznutzen, und da krankt es an dem richtigen Powerment der verschiedenen Patientenarme, der richtigen Indikation, den richtigen Komparatoren mit den richtigen Endpunkten. Wenn man sieht, wie lange das Produkt schon auf dem Markt ist – ich sagte, seit 2005 –, kann man sich leicht vorstellen, dass zur damaligen Zeit zum Teil auch andere Schwerpunkte gegolten haben. Wir würden das jetzt sicher besser zu machen versuchen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Aus der Tatsache, dass Sie patientenrelevante Endpunkte gar nicht gemessen haben und kein Dossier eingereicht haben – für uns als Patientenvertretung sind natürlich patientenrelevante Endpunkte von besonderer Bedeutung –, kann für uns nur der Eindruck entstehen: Es ist offen, ob Ihr Präparat keinen Zusatznutzen hat oder ob es sogar einen schlechteren Nutzen hat. Das können wir aus dem, was Sie vorgelegt oder nicht vorgelegt haben, gar nicht erkennen.

(Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Darf ich darauf antworten?)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Wie ich eben versucht habe darzustellen, gibt es eine Vielzahl von Daten auch zu Endpunkten, aber jeweils zu anderen Komparatoren als dem Komparator, der hier ausgesucht wurde, zum Beispiel gegen Ketorolac. Gegen ein Steroid, Fluorometholon, gab es große Studien, auch mit signifikant besseren Ergebnissen für Nevanac, die wir hier aber nicht einreichen können. Ich darf vielleicht sagen: Es gibt gegen Diclofenac drei Studien. Die erste Studie ist die C 9752; die ist leider post LASIK gemacht worden, ist also nicht im selben Anwendungsgebiet, mit je 20 Patienten Diclofenac und Nevanac, allerdings immer mit einer Behandlungsdauer von zwei Tagen. Wir sehen, dass hier die Pain Scores für Diclofenac schlechter waren. Aber bei zwei Tagen Anwendungsdauer ist die Bewertung eines Zusatznutzens schwierig.

Die zweite Studie, C 0703, ist post Katarakt mit je 238 Patienten und 14 Tagen. Diese Studie wäre schon eher interessant, ist allerdings auf Non-Inferiority ausgelegt, deswegen auch anders gepowert. Wir sehen hier um 2 Prozentpunkte bessere Heilungsraten mit Nevanac als unter Diclofenac. Was die Safety angeht, gibt es Vorteile für Nevanac und keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das heißt, Daten versus Diclofenac sind schon gemacht worden, aber sie sind unserer Meinung nach nicht als patientenrelevante Endpunkte zu werten, so wie es bisher die Nutzenbewertung vorgesehen hat.

Die dritte Studie ist eine reine Safety-Clinical-Pharmacology-Studie mit 24 Patienten, wo einfach gezeigt werden konnte, dass es keine Safety Issues gibt.

Dann haben wir eine Studie gegen Fluorometholon, auch nicht der richtige Komparator, aber mit statistisch signifikant besseren Ergebnissen, was die Inzidenz einer CME angeht; das ist das, was sich ein Patient wünscht, würde ich sagen. In der Folge ist Visual Acuity sicher ein patientenrelevanter Endpunkt. Wir sehen Unterschiede in der Inzidenz der CME, die auch statistisch signifikant sind, zum Beispiel auch in der Verbesserung der BCVA.

Wir haben drei Studien gegen Ketorolac. Das ist zum einen die C 0465 – das wurde von 2007 von Nahdi et al. auch veröffentlicht –, die über 23 Tage ging; in jeder Gruppe waren etwa 77 Patienten. Diese Studie ist ebenfalls auf Non-Inferiority ausgelegt worden; es gab

statistisch signifikant mehr schmerzfreie Patienten unter Verum, also unter Nevanac. Sicher auch wichtig für Patienten ist, zu wissen: Es hilft bei Schmerz, auch gegen Ketorolac. Aber Ketorolac ist nicht unsere zweckmäßige Vergleichstherapie. Da ist wieder dieses Dilemma. In der nächsten Studie, in der C 0441, mit jeweils 133 Patienten, auch gegen Ketorolac, bis 30 Tage untersucht, sieht man, dass Nevanac gleichwertig zu Ketorolac war; es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch diese Studie ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen zu bewerten. Dafür gab es signifikant weniger Photophobie, weniger Entzündungsparameter und die gleiche Schmerzwirkung.

Als letzte Studie möchte ich eine Studie für CME anführen, die C 0520, auch gegen Ketorolac, mit 50 und 51 Patienten unter Nevanac und Ketorolac. Diese Studie ging über 92 Tage. Die Inzidenz der CME wurde hier untersucht als Adverse Event. Das war eine Studie, die auch gegen Vehikel gemacht worden ist, und zwar kam es unter Vehikel zu 8,3 Prozent zu CME-Inzidenz, unter Ketorolac zu 4 Prozent und unter Nevanac zu 0 Prozent.

Ich hoffe, dass meine Ausführungen ein bisschen das Dilemma beleuchten konnten, dass es tatsächlich gute klinisch relevante Ergebnisse gibt, die aber in einem solchen Verfahren, wo es um den Zusatznutzen geht, der in der richtigen Indikation sein muss, patientenrelevant sein muss, der gegen den richtigen Komparator erwiesen sein muss, nicht genommen werden können. Es ist schwierig, wenn man so früh Daten angelegt hat wie Alcon, also vor 2005, das genau zu treffen. Das ist unsere Situation. Ich hoffe, ich konnte das Feld für Sie ein bisschen darlegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Faber nochmals.

Frau Dr. Faber: Ja, Sie haben viel dargelegt. Ein Zitat von Ihnen: Daten wurden gemacht. Diesen Eindruck haben Sie bestätigt. Nochmals: Unsere zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht aus dem Handgelenk geschüttelt, sondern beruht auf einer Evidenzanalyse. Ihre Ausführungen bestätigen mich darin, dass wir nicht wissen, ob Ihr Präparat nicht sogar schlechter wäre als die Vergleichstherapie. Das wissen wir nicht.

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Nochmals dazu. Ich habe eben sechs Studien zitiert, die mindestens eine Gleichwertigkeit zu in der Praxis üblichen Medikamenten NSA oder auch Steroiden oder sogar einen Vorteil aufgezeigt haben, allerdings nicht gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich möchte an dieser Stelle nur ganz banal auf das Gesetz hinweisen. Im Gesetz steht, dass dann, wenn der pharmazeutische Unternehmer kein Dossier vorlegt, der Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Nun mag es hochspekulativ sein, aus welchen Gründen der pharmazeutische Unternehmer kein Dossier vorlegt, ob er es nicht vorlegt, weil er sagt, Aufwand und Ertrag stehen in keinem angemessenen Verhältnis, weil die ZVT so bepreist ist, dass er damit ganz gut leben kann, ob er sagt, er will dem G-BA und dem IQWiG ersparen, Dossiers zu bewerten, die am Ende zu der Aussage kommen, es gibt keinen Zusatznutzen gegenüber der ZVT, oder ob er dies tut, weil er möglicherweise die Gefahr sieht, dass das Ergebnis ist, dass ein geringerer Nutzen festgestellt wird. Wir haben schon mehrfach adressiert, dass diese generelle Fiktion des Gesetzes, dass der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, möglicherweise zu kurz greift und man sagen müsste: Es muss eine Möglichkeit bestehen, zu sagen, es ist schlechter als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das ist aber nicht Basis, sondern die gesetzliche Regelung gilt. Solange wir keine konkreten Anhaltspunkte haben, die uns in irgendeiner Form zu Nachforschungen Anlass geben könn-

ten, sollten wir uns auf diese gesetzliche Regelung, egal ob wir sie für gut oder schlecht halten, besinnen. – Herr Holz, Sie hatten sich gleichwohl noch dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Holz (DOG): Vielleicht nochmals an Frau Dr. Faber gerichtet, zur Frage Patientennutzen ganz kurz zwei Aspekte. Wir als Behandler und Operateure wünschen uns ein Präparat wie Nepafenac als nichtsteroidales Antiphlogistikum. Warum? Einmal wurde gezeigt – Herr Hesse hat es ausgeführt –: Bei den Diabetespatienten ist die Evidenz sehr gut, dass man die Schwellung, die Ödementwicklung wirklich verhindert. Im Moment wird Makulaödem bei Diabetikern mit dem zugelassenen Lucentis in intravitrealen Injektionen behandelt, mit viel höheren Kosten, mit viel höherem Aufwand. Es ist vorherzusagen, dass das bei sinnvoller Anwendung von Nepafenac verhindert werden kann, weil die klinische Unterscheidung, Makulaödeme nur bei Diabetes oder im Zusammenhang mit der Operation des grauen Stars, oftmals sehr schwierig ist.

Der zweite Aspekt. Im klinischen Alltag kommen immer noch sehr häufig kortisonhaltige Augentropfen zur Anwendung, und die sind aus Patientensicht nicht unkritisch, weil sie den Augeninnendruck erhöhen können. Das macht diese Substanzklasse nicht. Deswegen wünschen wir uns als Behandler und seitens der Fachgesellschaft in unserem Therapiearmamentarium ein solches Präparat, für das auch die Sicherheits- und Datenlage so ist wie dargestellt.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht auch, um im Interesse der Zeit weiterzuleiten und auf die Thematik zu sprechen zu kommen: Wie groß ist das Patientenkollektiv, das wir sinnvollerweise annehmen oder von den Zahlen her zugrunde legen müssen?, wollte ich noch kurz auf das Präparat Bromfenac hinweisen. Denn ich denke, es ist auch für diesen Kreis interessant, welche weitere Entwicklung ein Präparat, das diesen Prozess durchlaufen hat, genommen hat. Das Präparat Yellox – das ist der Wirkstoff Bromfenac – hatte, obwohl auch nichtsteroidales Antiphlogistikum, als Vergleichstherapie die Steroide, die im einstelligen Euro-Bereich eingepreist wurden. Das hat inzwischen dazu geführt, dass es formell seit 01.01.2013 in Deutschland aus dem Handel ist. Das wird dementsprechend einfach aus dem europäischen Ausland oder der Schweiz oder Österreich importiert. Sprich: Es macht aus unserer Sicht fachlich sehr wohl Sinn, dass wir die nichtsteroiden Antiphlogistika, in diesem Fall das Nepafenac, mit dem Diclofinac, sprich: Voltaren, vergleichen. Aber man muss berücksichtigen, dass von der großen Zahl an Patienten, die operiert werden – es gibt trotz wissenschaftlicher Erhebungen sogar in Deutschland immer noch eine gewisse Dunkelziffer, wie viel Kataraktoperationen wir wirklich genau haben –, selbstverständlich nur eine gewisse kleinere Gruppe für das Präparat infrage kommt. Allein wegen des starken wirtschaftlichen Anreizes, des Medikamentenbudgets des verordnenden Arztes, spielt sicher eine Rolle, dass es beim einzelnen Patienten ein harter Wettbewerb zwischen dem kostengünstigen Steroid und dem dann höherpreisigen nichtsteroidalen Antiphlogistikum werden wird. Darüber sollten wir uns im klaren sein, wenn wir hier von Zahlen sprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Herr Holz, Sie haben den Eindruck erweckt, dass dieses Mittel der Entwicklung eines Makulaödems vorbeugen könnte. Gerade dafür hat der Hersteller keine Zulassung bekommen. Wenn man den EPAR liest, stellt man fest: „Prevention“ war das Ziel, Risikoreduktion war das Ergebnis. Das muss man in Relation setzen, damit hier kein falscher Eindruck entsteht. Die Frage: Ist es besser oder schlechter?, beantwortet in einer gewissen Art und Weise der Versuch der Ausweitung des Datenverwertungsschutzes aufgrund einer

therapeutischen Verbesserung, dem die EMA nicht stattgegeben hat. Insofern reiht es sich in die Gruppe der vorhandenen Präparate ein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Holz, bitte.

Herr Prof. Dr. Holz (DOG): Vielleicht direkt dazu. Es ist in der Tat nachgewiesen, dass die Inzidenz des Makulaödems bei Diabetespatienten unter Anwendung des Präparats reduziert ist. Das ist aus den eben genannten Gründen klinisch sehr relevant und verhindert den oft unnötigen Einsatz von sehr viel teureren intravitrealen Präparaten. Die Inzidenz ist von 16,7 auf 3,2 Prozent reduziert worden. Das würden wir als Kliniker als relevant einstufen.

(Zuruf: Auch signifikant?)

– Auch signifikant.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bei der Anzahl der operierten Augen wird vom pU auf die Zahlen der Forschungsdatenbank verwiesen, gleichzeitig auf den Anteil der Diabetiker. Gibt es dazu Fragen zur Relevanz, zur Belastbarkeit dieser Forschungsdatenbank, oder können wir das einfach so stehen lassen? – Sieben Flaschen statt sechs Flaschen, gibt es dazu noch Fragen? – Auch okay? – Herr Gehrig, bitte.

Herr Gehrig: Ich habe eine Frage zur Dauer der Anwendung im Indikationsbereich Vermeidung des postoperativen Makulaödems bei Diabetikern. Bei Nepafenac wurde meines Wissens eine Behandlungsdauer von 60 Tagen empfohlen, für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlungsdauer von bis zu einem halben Jahr. Das hat unmittelbar Auswirkungen auf die Ermittlung der Therapiekosten. Welche Evidenz liegt für die unterschiedliche Dauer der Nachbehandlung vor? Wie sieht das der Hersteller, wie sehen das die Vertreter der DOG?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten?

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Ich kann gerne beginnen. – Die geltende Evidenz ist das, was in den Zulassungsunterlagen steht und damit Eingang in die Fachinformation gefunden hat. Da haben Voltaren Ophtha, also Diclofenac, und Nepafenac in der Tat unterschiedliche Daten. Bei Nepafenac wurde 90 Tage lang untersucht, in der Zulassungsstudie nachzulesen, aufgrund dessen dann die SMC die Indikation zur Prävention oder zur Risikoreduktion der CME gegeben hat. Das ist im Wording ein Unterschied. Aber ich möchte betonen, dass die Indikation auf jeden Fall gegeben ist und auch nicht in Zweifel steht. Man hat über 90 Tage therapiert. Die Zulassungsbehörden haben aber nach 60 Tagen keinen erheblichen Zusatznutzen in der Inzidenz der CME mehr gesehen und es dann bei 60 Tagen belassen.

Man muss auch sehen, dass es Unterschiede zwischen den beiden Wirksubstanzen Nepafenac und Diclofenac gibt. Nepafenac penetriert sehr viel schneller in das Auge und ist im Auge in den relevanten Zielgeweben in sehr viel höherer Konzentration verfügbar, hat eine sehr hohe Bioverfügbarkeit. Es gibt Studien, die zeigen, dass sich zum Beispiel der Prozentsatz der Inhibitionen bei Diclofenac und Nevanac um 50 Prozent zugunsten von Nevanac unterscheidet. Es ist möglich, dass der Unterschied in der Anwendungsdauer einmal durch die entsprechenden Zulassungsstudien bedingt ist, die damals für das Voltaren eingereicht worden sind, und auch in Produktunterschieden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Holz, bitte, für die DOG.

Herr Prof. Dr. Holz (DOG): Herr Gehrig, zu Ihrer Frage: Jeder Eingriff im Auge macht einen Entzündungsreiz, und der hält nicht ad infinitum an. Meistens gibt es die Makulaödemproblematik zwischen ein und vier Wochen nach dem Eingriff. Das heißt, man ist mit zwei Monaten aus Sicht der Kliniker im guten, sicheren Bereich. Letztlich ist es immer eine individuelle Therapie. Das heißt, wir schauen uns den Patienten an. Sollte einer später etwas entwickeln oder früher alles ganz ruhig sein, dann würde die Therapiedauer individuell modifiziert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Fragestellung? – Ja. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Möchten Sie noch ein paar warme Worte zum Schluss sagen, oder haben wir alles hinlänglich geklärt?

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich möchte mich im Namen von Alcon für die Stellungnahme bedanken. Wir waren gerne in Berlin bei Ihnen. Insofern vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann ist irgendetwas schiefgelaufen. Wenn Sie gerne hierhin gekommen sind, haben wir einen Fehler gemacht.

(Frau Dr. Nahnauer: In Berlin war er gerne!)

– Ich habe es so wahrgenommen, dass nicht die Bundeshauptstadt, sondern der G-BA und dieser Unterausschuss der Reiz waren. An dieser Sache müssen wir noch etwas nachschärfen.

Danke, dass Sie da waren. Bis zum nächsten Mal! Irgendwann sieht man sich wieder. Danke.

Schluss der Anhörung: 10.46 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-07-01-D-070 Nepafenac

Stand: April 2013

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nepafenac

1. postoperative Schmerz-u. Entzündungszustände bei Kataraktoperationen,
2. Verminderung des Risikos postoperativer. Makulaödeme in Zusammenhang mit Katarakt-operationen bei Diabetikern

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Ketorolac Diclofenac Flurbiprofen Indometacin siehe Übersicht " Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet" (steroidale Antiphlogistika sind nicht zur Therapie von Schmerzen zugelassen und werden deshalb nicht aufgeführt)</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nicht vorhanden
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	siehe systematische Literaturrecherche
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Nepafenac	
ATC S01BC10	1. postoperative Schmerz-u. Entzündungszustände bei Kataraktoperationen,
Nicht steroidale Antiphlogistika	
S01BC11 Bromfenac: Yellox ® 0,9 mg/ml Augentropfen, Lösung	Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen. <i>Nutzenbewertung durch G-BA erfolgt</i>
S01BC03 Diclofenac: Voltaren ophtha ® 1 Augentropfen, Eindosispupetten;	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z. B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen (präoperativer Behandlungsbeginn). - Zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei operativen Eingriffen am Auge (präoperative Anwendung). - Zur Prophylaxe von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach (Katarakt-) Staroperationen (präoperativer Behandlungsbeginn). - Zur schmerzhemmenden, entzündungshemmenden und abschwellenden Behandlung bei allen nicht infektiösen Entzündungen des Auges, die mit einer Erhöhung der Prostaglandin-Konzentrationen im Gewebe oder Kammerwasser verbunden sind. - Bei chronischen nicht infektiösen Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, wie z. B. der Bindehaut (Konjunktivitis), der Horn- und Bindehaut (Keratokonjunktivitis) und der Lederhaut (Episkleritis).
DICLO VISION sine 1mg/ml Augentr. Single-Dose Unit	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome nach einer Kataraktoperation. - Zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei Kataraktoperationen. - Zur Behandlung von Augenschmerzen bei photorefraktiven Operationen über bis zu 24 Stunden nach der Operation
DIFEN Stulln UD Augentropfen	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Aufrechterhaltung der Mydriasis bei operativen Eingriffen, - postoperative Entzündungssympt., z. B. nach Star-OPs od. Laserbehandlung. - Prophylaxe von Veränderung. am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach (Katarakt-)Star-OPs. - -Bei allen nicht infektiösen Entzündungen. des Auges zur entzündungshemmenden, abschwellenden u. analgetischen Be-

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	<p>handlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronischen. nicht infektiöse Entzündungen des vorderen Augenabschnittes (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis, Episkleritis).
DIFEN UD Augentropfen	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Aufrechterhaltung der Mydriasis bei operativen Eingriffen, postoperative Entzündungssymptome., z. B. nach Star-OPs od. Laserbehandlung. - Prophylaxe von Veränderungen. am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach (Katarakt-)Star-OPs. - -Bei allen nicht infektiösen Entzündungen. des Auges zur entzündungshemmenden, abschwellenden u. analgetischen Behandlung. - Chron. nicht infektiöse Entzündung. Des vorderen Augenabschnittes (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis, Episkleritis).
S01BC04 - Flurbiprofen- Natrium: OCUFLUR O.K®. Augentropfen	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Vermeidung einer Miosis während operativer Eingriffe. - Entzündungen nach Lasertrabekuloplastik. - Entzündungen des vorderen Augenabschnittes nach Augenoperationen
S01BC01 Indometacin: INDO EDO Augentropfen; INDOCOLIR Augentropfen	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht infektiöse Entzündungen des vorderen Augenabschnittes nach Augenoperationen. - Zur Vermeidung einer Miosis während operativer Eingriffe. - Behandlung von Schmerzzuständen am Auge unmittelbar nach einer photorefraktiven Hornhautexzision und in den ersten drei Tagen nach dem Eingriff
S01BC05 Ketorolac- Trometamol: ACULAR® Augentropfen	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe und Therapie nicht-infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitige Implantation einer intraokularen Linse.

2. Verminderung des Risikos postoperativer. Makulaödeme in Zusammenhang mit Katarakt-Operationen bei Diabetikern

<p>S01BC03 Diclofenac: Voltaren ophtha ® 1 Augentropfen, Eindo- sisipupetten;</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z. B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen (präoperativer Behandlungsbeginn). - Zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei operativen Eingriffen am Auge (präoperative Anwendung). - Zur Prophylaxe von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach (Katarakt-) Staroperationen (präoperativer Behandlungsbeginn). - Zur schmerzhemmenden, entzündungshemmenden und abschwellenden Behandlung bei allen nicht infektiösen Entzündungen des Auges, die mit einer Erhöhung der Prostaglandin-Konzentrationen im Gewebe oder Kammerwasser verbunden sind. - Bei chronischen nicht infektiösen Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, wie z. B. der Bindehaut (Konjunktivitis), der Horn- und Bindehaut (Keratokonjunktivitis) und der Lederhaut (Episkleritis).
<p>DIFEN Stulln UD Augen- tropfen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Aufrechterhaltung der Mydriasis bei operativen Eingriffen, postoperative Entzündungssymptome., z. B. nach Star-OPs od. Laserbehandlung. - Prophylaxe von Veränderungen. am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach (Katarakt-)Star-OPs. - -Bei allen nicht infektiösen Entzündungen. des Auges zur entzündungshemmenden, abschwellenden u. analgetischen Behandlung. - Chron. nicht infektiöse Entzündung. Des vorderen Augenabschnittes (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis, Episkleritis).
<p>DIFEN UD Augentropfen</p>	<p>Präoperative Anwendung und Behandlungsbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei operativen Eingriffen - zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z.B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen - zur Vorbeugung (Prophylaxe) von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem) nach Kataraktoperationen. - Bei allen nichtinfektiösen Entzündungen des Auges, die mit einer Erhöhung der Prostaglandinkonzentrationen im Gewebe oder Kammerwasser verbunden sind, zur entzündungshemmenden, ab-schwellenden und schmerzhemmenden Behandlung. Bei chronisch nichtinfektiösen Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, wie z.B. der Konjunktivitis, der Kerakonjunktivitis und der Episkleritis.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-010 Nepafenac

Auftrag von: Abt. Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 10. April 2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	83
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	83
Systematische Recherche:	83
Literatur:	91

Indikation für die Recherche:

Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen

1. postoperative Schmerz- u. Entzündungszustände bei Kataraktoperationen,
2. Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Katarakt- operationen bei Diabetikern

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: ophthalmologische nichtsteroidale Antiphlogistika wie *Ketorolac*, *Diclofenac*, *Flurbiprofen*, *Indometacin*, ophthalmologische steroidale Antiphlogistika

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Kataraktextraktion“ und „cystoid macular edema“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.04.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), Medline (PubMed), Medline (OVID), EMBASE (OVID), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC sowie Fachgesellschaften. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **238** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **19** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **3** Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Leitlinien

<p>American Academy of Ophthalmology, 2011</p> <p>Cataract in the Adult Eye - Preferred Practice Pattern [1]</p>	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum bis 2011 (als Update Recherche zu einer älteren Version der Leitlinie)</p> <p>Die Bewertung der gefundenen Evidenz (LoR) erfolgte nach SIGN- und GRADE-Kriterien. Die Empfehlungen werden unterteilt in „strong“ und „discretionary recommendation“ unterteilt.</p> <hr/> <p>Anwendungsgebiet 1 Postoperative regimens of topically applied antibiotics, corticosteroids, and NSAIDs vary among practitioners. There are no controlled investigations that establish optimal regimens for the use of topical agents; therefore, it is the decision of the operating surgeon to use any or all of these products singly or in combination. Complications of postoperative medications include elevated intraocular pressure with corticosteroids and allergic reactions to antibiotics. Significant corneal reactions, including epithelial defects and stromal ulceration and melting, have rarely been reported with topical ocular NSAIDs.</p> <p>Anwendungsgebiet 2 Because CME is generally associated with postsurgical inflammation, topical anti-inflammatory medications are used to prevent and to treat established CME. There is evidence that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) alone or in combination with corticosteroids are more effective than topical corticosteroids alone in preventing and treating acute and chronic CME. The use of intravitreal antiangiogenesis agents for treatment of CME is being investigated, but there is insufficient evidence to support their use at this time.</p> <p>At present, there is no firmly established protocol for preventing postsurgical CME. Although perioperative prophylactic use of NSAIDs for prevention of CME has been advocated for high-risk eyes based on a number of studies, there is no published evidence that the final visual outcome is improved with routine use of prophylactic NSAID.</p> <p>(keine Angaben zum LoE oder GoR)</p>
<p>Canadian Ophthalmological Society, 2008</p> <p>Evidence-based clinical practice guidelines for cataract surgery in the adult eye [2]</p>	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum 2002 bis 2007.</p> <p>Bewertung der Evidenz und Formulierung einer Empfehlung entsprechend Richtlinien „<i>Canadian Medical Association Handbook on Clinical Practice</i>“ und „<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument</i>“.</p> <hr/> <p>Anwendungsgebiet 1</p> <p>As all intraocular surgery results in intraocular inflammation (a risk factor for corneal, trabecular, and retinal complications), steroids, NSAIDs, or both are recommended in the perioperative period [Consensus].</p>

	<p>Steroid therapy Steroid drops are usually started the day of surgery and then tapered down over 3–4 weeks. However, concern exists about serious problems with steroid responders... The choice of specific additional steroid or anti-inflammatory treatment must be individualized based on the type of uveitis and the degree of postoperative inflammation and risk of potential systemic side effects from oral versus IV steroids. Such patients must be monitored more frequently and inflammation must be controlled aggressively in the postoperative period. More studies are needed to define the ideal regimen.</p> <p>Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs NSAIDs are often used perioperatively to prevent intraoperative miosis, ocular inflammation, and CME and to enhance analgesia. Despite those benefits, NSAIDs have been associated with some adverse events, including burning and irritation, superficial punctate keratopathy, and delayed wound healing (e.g., corneal melts).</p> <p>Consensus on therapeutic ophthalmic NSAID use has not been established. Studies have shown decreased angiographic CME and better visual outcomes when NSAIDs are started 2 or 3 days before surgery and continued for 3 or 4 times a day for 3–4 weeks.</p> <p>The decision to use NSAIDs with current phacoemulsification techniques must balance risks and benefits and surgeon's preference.</p>
	<p>Anwendungsgebiet 2</p> <p>Cystoid macular edema (CME) is the most common cause of decreased visual acuity after uncomplicated cataract surgery. The incidence is likely in the range of 1%–2% using modern cataract extraction techniques. Many risk factors have been suggested including type of cataract surgery, light toxicity, vitreomacular traction, inflammatory mediators, age, iris colour, vitreous loss, integrity of posterior capsule, hypertension, and diabetes.</p> <p>Pseudophakic CME typically takes 6–8 weeks to develop after cataract surgery. The diagnosis of clinical CME can generally be made on clinical examination with evidence of perifoveal cystic spaces and can be confirmed with use of fluorescein angiography to document the classic petaloid pattern of leakage mainly into the outer retina. It can also be diagnosed with optical coherence tomography. The vast majority of cases from uncomplicated surgeries show spontaneous resolution. Topical NSAIDs have a positive effect on chronic CME.</p> <p>Addition of topical or periocular steroids may augment the effectiveness of topical NSAIDs. Steroids are effective in treating pseudophakic CME in uveitis patients who experience rebound inflammation. Periocular steroids, systemic steroids, and surgical intervention (e.g., Nd:YAG laser vitreolysis/vitreotomy) have been used when this occurs. Prophylaxis with topical NSAIDs reduces the rate of early angio-</p>

	<p>graphic CME, but this difference is not significant at long-term follow-up periods.</p> <p>It is unknown whether prophylactic treatment with NSAIDs translates to a decrease in the development of late-onset CME once the NSAIDs have been discontinued.</p>
<p>The Royal College of Ophthalmologists, 2010</p> <p>Cataract Surgery Guidelines [3]</p>	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum: „last 10 years“ (Update der Leitlinie aus 2004)</p> <p>Bewertung der Evidenz nach dem Vorgehen, das von SIGN empfohlen wird.</p> <hr/> <p>Anwendungsgebiet 1 Keine Angaben</p> <p>Anwendungsgebiet 2 Surgery in patients with Diabetes (keine Angaben zum LoE oder GoR) If patients are at increased risk of cystoid macular oedema (CMO) (eg. diabetes, previous CMO, previous retinal vein occlusion, epiretinal membrane and prostaglandin use), the use of a topical non-steroidal medication before and following surgery should be considered. As yet the literature does not allow an exact regimen to be determined however.</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 25.03.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Cataract Extraction] explode all trees	2092
2	"cataract":ti,ab,kw and ("extraction" or surgery):ti,ab,kw	3224
3	#1 or #2 from 2008 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	54

Cochrane Reviews [31] | Other Reviews [15] | Clinical Trials [0] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [8] | Economic Evaluations [11] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 31 Cochrane Reviews, 15 Other Reviews, 8 Technology Assessments

SR, HTAs OVID am 03.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
DB	Embase 1974 to 2013 April 02, Embase Daily Alerts 2013/02/04-2013/04/02, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
1	exp Cataract Extraction/	61687
2	cataract/co, dt, su, th [Complication, Drug Therapy, Surgery, Therapy] Embase <1974 to 2013 April 02> (13764) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (4911) Embase <1974 to 2013 April 02> (13764) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (4911)	18675
3	Cataract Extraction/co [Complication] Embase <1974 to 2013 April 02> (181) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (185)	366
4	retina macula cystoid edema/ Embase <1974 to 2013 April 02> (3089) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (42) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (0) Embase <1974 to 2013 April 02> (3089) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (42) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (0)	3131
5	Macular Edema/ Embase <1974 to 2013 April 02> (5155) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (3767) Embase <1974 to 2013 April 02> (5155)	8922

	Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (3767)	
6	cataract.ab,ti.	75376
7	(Extraction* or surger*).ab,ti.	1991046
8	6 and 7	42809
9	(retina and macula* and cystoid and edema).ab,ti.	487
10	1 or 2 or 3 or 8	78638
11	cystoid macular edema.ab,ti.	714
12	CMO.ab,ti.	921
13	4 or 9 or 11 or 12	4747
14	10 and 13	1419
15	(practice guideline or guideline).pt.	23433
16	(practice guideline or guideline).ti.	15983
17	10 and 15	16
18	10 and 16	21
19	17 or 18	35
20	remove duplicates from 19 Embase <1974 to 2013 April 02> (11) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (20)	31
21	limit 20 to yr="2008 -Current" Embase <1974 to 2013 April 02> (2) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (5)	7
→	zu #21 20130403_LL_7_Ovid_Teilfrage1	
22	limit 10 to (meta analysis or "systematic review") [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were re- tained] Embase <1974 to 2013 April 02> (181) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (2) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (77)	260
23	limit 22 to (meta analysis or systematic reviews or technical report) [Limit not valid in Embase,Embase Weekly Alerts; records were re- tained] Embase <1974 to 2013 April 02> (121) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (2) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non- Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (77)	200
24	limit 23 to yr="2008 -Current" Embase <1974 to 2013 April 02> (65) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (1) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (52)	118
25	limit 24 to (embase or medline) [Limit not valid in Embase Weekly Alerts,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained] Embase <1974 to 2013 April 02> (65) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (1) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (52)	118

26	(HTA or technology assessment or technology report* or (systematic* and review*) or (systematic* and overview*) or meta-analy* or (meta and analyz*) or (meta and analys*) or (meta and analyt*)).ab,ti.	240653
27	10 and 26	303
28	limit 27 to yr="2008 -Current"	159
29	25 or 28 Embase <1974 to 2013 April 02> (116) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (1) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (83)	200
30	remove duplicates from 29 Embase <1974 to 2013 April 02> (59) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (1) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (77)	137
→	zu #30 20130403_SR_OVID_137_Teilfrage1	
31	14 and 15	0
32	14 and 16	0
33	14	1419
34	limit 33 to (meta analysis or "systematic review") [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained]	16
35	limit 34 to (meta analysis or systematic reviews or technical report) [Limit not valid in Embase,Embase Weekly Alerts; records were retained]	10
36	limit 35 to yr="2008 -Current" Embase <1974 to 2013 April 02> (2) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (1)	3
37	limit 36 to (embase or medline) [Limit not valid in Embase Weekly Alerts,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained] Embase <1974 to 2013 April 02> (2) Embase Daily Alerts <2013/02/04-2013/04/02> (0) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (1)	3
38	remove duplicates from 37	2
→	zu #38 20130403_SR_2_Teilfrage 2	
→	→ #21 0 von 7, #30 101 von 137, #38 0 von 2 importiert nach Dublettenkontrolle importiert: 101 von 146 Treffer	

SR, HTAs PubMed am 04.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
2	cystoid macular edema[Title/Abstract]	1850
5	cystoid macular edema[MeSH Terms]	3702
6	(#2) OR #5	4692
7	#6 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	115
8	#6 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) Filters: Publication date from 2008/04/04 to 2013/04/04	69

→	nach Dublettenkontrolle importiert: 60 von 69 Treffer	
---	---	--

Leitlinien in PubMed am 25.03.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Cataract Extraction"[Mesh]	26556
2	cataract*[Title/Abstract]	40245
3	(#1) OR #2	49423
5	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	25
6	(#3) AND guideline*[Title]	66
7	(#5) OR #6	78
8	(#7) AND ("2008/03/01"[PDAT] : "2013/03/25"[PDAT])	18
→	nach Dublettenkontrolle importiert: 17 von 18 Treffer (20130325_PM_LL_Katarakt_18)	

Literatur:

1. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern: Cataract in the Adult Eye. Stand: 2011. San Francisco (USA): AAO 2011.
2. Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for cataract surgery in the adult eye. Can J Ophthalmol 2008; 43 Suppl 1, S7-57.
3. The Royal College of Ophthalmologists. Cataract Surgery Guidelines. Stand: September 2010. <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>, Zugriff am 03.04.2013.