

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nalmefen

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2015
von 10.18 Uhr bis 11.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lundbeck GmbH**:

Herr Dr. Friede
Herr Kessel-Steffen
Herr Dr. von der Goltz
Herr Prof. Dr. Dierks

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer für das **Zentrum Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)**:

Herr Prof. Dr. Reimer

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)**:

Herr Prof. Dr. Kiefer
Herr Gerlinger (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Baethge
Frau Prof. Dr. Gundert-Remy

Angemeldeter Teilnehmer für das **Institut für angewandte Statistik GmbH**:

Herr Dr. Schnitker

Beginn der Anhörung: 10.18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Nalmefen.

Nalmefen hat uns ja im vergangenen Jahr schon sehr intensiv hinsichtlich der Frage, ob es sich hier um ein Produkt handelt, was in der GKV verordnungsfähig ist, beschäftigt. Wir haben eine entsprechende positive Entscheidung getroffen, die dann wiederum die frühe Nutzenbewertung ausgelöst hat, in der wir uns im Augenblick befinden. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. November 2014, die vom Ergebnis her keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht.

Wir werden uns heute in der Anhörung aus meiner Sicht intensiver mit der Fragestellung beschäftigen müssen, wie die Fachgesellschaften den Effekt von Nalmefen gegenüber Placebo sehen. Wir werden uns mit der Fragestellung beschäftigen müssen, wie zu bewerten ist, dass Effekte nur bei starken Trinkern relevant sind. Und wir werden, weil es hier unterschiedliche Stellungnahmen der Fachgesellschaften gibt, das Verhältnis von Nalmefen zu abstinenzorientierten Therapien diskutieren müssen. Was mich persönlich sehr erstaunt hat, als ich mir die Unterlagen angeschaut habe, ist die auffällig hohe Studienabbruchrate. Im Nalmefen-Arm liegt sie ja bei etwa 43 Prozent. Da stellen sich natürlich Fragen hinsichtlich der Ursachen der relativ niedrigen Therapietreue. Das sind aber nur so drei Punkte, die ich hier schon einmal adressieren möchte, weil ich glaube, dass wir über diese Fragen auf alle Fälle sprechen müssen.

Ich muss der guten Ordnung halber jetzt hier die Anwesenheit feststellen. Von den uns Gemeldeten für die heutige Anhörung sind Herr Dr. Friede, Herr Kessel-Steffen, Herr Dr. von der Goltz und Herr Professor Dierks von Lundbeck, Frau Orben und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie Herr Professor Dr. Reimer vom Zentrum Interdisziplinäre Suchtforschung an der Universität Hamburg da; statt Herrn Professor Maier, der nicht da ist, ist Herr Professor Kiefer von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde da, Herr Professor Baethge und Frau Professor Gundert-Remy von der AkdÄ sind beide da, und Herr Dr. Schnitker vom Institut für angewandte Statistik ist auch da.

Wir führen heute Wortprotokoll – das ist mein letzter technischer Hinweis –; deshalb bitte jeweils den Namen, Unternehmen bzw. entsendende Institution nennen, damit wir auch die einzelnen Wortbeiträge entsprechend einordnen können.

Mein Vorschlag wäre, zunächst dem pU hier die Möglichkeit zu geben, ein paar einleitende Worte mit Blick auf die Dossierbewertung abzugeben. Sie brauchen die komplette Stellungnahme nicht zu wiederholen; die haben wir alle gelesen und im Zuge der Vorbereitung auch hinreichend ausgewertet. Aber ich bitte darum, dass Sie hier noch einmal die Big Points aus Ihrer Sicht ansprechen. – Bitte schön, Herr Kessel-Steffen.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Erst einmal herzlichen Dank, Herr Hecken, für das Wort, und einen herzlichen guten Morgen an alle hier im Raum! – Wir bedanken uns für die Möglichkeit, jetzt ein paar einleitende Worte zu sagen; denn aus unserer Sicht ist es natürlich ganz wichtig, dass der im Dossier dargestellte Zusatznutzen auch bei der Bewertung durch den G-BA berücksichtigt wird.

Ich darf ganz kurz die Vertreter von Lundbeck vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. von der Goltz, der als Facharzt für Psychiatrie insbesondere auch alkoholabhängige Patienten behandelt hat,

daneben Herr Friede – er leitet bei uns den Bereich der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung – und zu meiner Linken Herr Professor Dierks, der für etwaige rechtliche Fragen natürlich kompetent zur Verfügung stehen wird. Ich bin bei uns im Hause für das Thema Nutzenbewertung und Zusatznutzen verantwortlich.

Wir reden heute über Alkoholabhängigkeit. Das ist eine sehr schwerwiegende psychiatrische Erkrankung und eine Erkrankung, die im Grunde jeden von uns hier betreffen kann. Wenn man die Prävalenzzahlen nimmt, dann ist es wahrscheinlich, dass zwei oder drei hier im Raum von dieser Erkrankung betroffen sind. Das bedeutet insgesamt aber, dass weitere therapeutische Optionen notwendig sind, um bestehende Versorgungslücken zu schließen. Mit der Zulassung von Nalmefen, Handelsname Selincro[®], ist eine solche Lücke geschlossen worden. Es war eine europaweite Zulassung; damit ist es erstmalig gelungen, ein Präparat für die Reduktion der Alkoholabhängigkeit in Europa zuzulassen. Die Basis war ein sehr komplexes und großes Studienprogramm in dieser Indikation, was in enger Abstimmung mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt wurde. In diesem Zusammenhang ist sicherlich wichtig, zu wissen, dass Rapporteur in diesem Verfahren das deutsche BfArM war. Durch die Zulassung konnte dann europaweit diese relevante Versorgungslücke entsprechend geschlossen werden. Hierauf sind wir insbesondere sehr stolz, weil in der Indikation Alkoholabhängigkeit seit vielen Jahren keine pharmakotherapeutische Entwicklung mehr stattgefunden hat.

Bereits im Dezember 2012 haben wir von Lundbeck den G-BA um ein Beratungsgespräch gebeten. Das fand dann im April 2014 statt, da ja zunächst, wie Sie es gerade angesprochen haben, Herr Hecken, die Arzneimittel-Richtlinie entsprechend angepasst werden musste; denn nur die Anpassung der Arzneimittel-Richtlinie überhaupt ermöglicht, dass GKV-Versicherte zulasten der jeweiligen Krankenkassen mit Nalmefen versorgt werden können. Durch diese Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie wurde letzten Endes anerkannt, dass Reduktion des Alkoholkonsums ein zweckmäßiges und relevantes Therapieziel ist.

Es hat dann ein Beratungsgespräch im April 2014 stattgefunden, bei dem Naltrexon als einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen bestimmt wurde. Basis unter anderem war, dass Studien in systematischen Übersichten seitens des G-BA gefunden wurden, die zeigen, dass es Studien in dieser Indikation mit Naltrexon gibt, mit denen Nalmefen verglichen werden kann. Und genau das haben wir letzten Endes im Dossier getan, indem wir den Zusatznutzen zwar über einen indirekten Vergleich, aber genau mit diesen Studien zu Naltrexon gezeigt haben.

Das Dossier wurde dann, wie Sie es gerade angesprochen haben, vom IQWiG bewertet. Da zunächst einmal, wenn man das ganz stark zusammenfasst, zum Thema Jahrestherapiekosten. Da hat das IQWiG einen eher theoretischen Ansatz gewählt; wir haben da eine andere Position. Das wird später noch angesprochen. Zum Zweiten insbesondere zu dem dem Zusatznutzenbeleg zugrundeliegenden indirekten Vergleich. Ich möchte meinen Kollegen, Herrn Friede, bitten, kurz Stellung zu dem indirekten Vergleich zu beziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Friede.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Guten Tag, meine Damen und Herren! Ich möchte Ihnen ganz kurz einen Überblick über die ausführliche klinische Differenzierung von Nalmefen gegenüber Naltrexon geben.

Es liegen ja keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor. Insofern musste da ein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Aus Gründen, die Herr Kessel schon angeführt hat, nämlich dass die Alkoholabhängigkeit eine sehr vielschichtige, komplexe Erkrankung ist und viele

verschiedene Studiendesigns und Varianten existieren, haben wir die Literaturrecherche, um die relevanten Studien zu identifizieren, sehr breit angelegt, um eben die vollständige Evidenz in diesem indirekten Vergleich mit zu berücksichtigen. Hinsichtlich dieses Vergleichs hat das IQWiG festgestellt, dass die Naltrexon-Studien zur Beantwortung der Fragestellung einer Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Lundbeck ist der Auffassung, sie sind sehr wohl geeignet, weil die Studienpopulationen bei den Nalmefen- und Naltrexon-Studien vergleichbar sind. Es sind jeweils alkoholabhängige erwachsene ambulante Patienten, die zumindest initial auf einem hohen Risikoniveau getrunken haben und auch vor Beginn der Nalmefen- bzw. Naltrexon-Studien jeweils trinkfreie Tage hatten. Auch die Studiendesigns sind vergleichbar. Es sind placebokontrollierte Studien gewesen. Sie sind randomisiert kontrolliert; insofern sind es vergleichbare Studiendesigns und vergleichbare Studienpopulationen, sodass der Vergleich durchgeführt werden konnte.

Basis des Vergleichs ist die Literaturrecherche. Hier gibt der G-BA vor, wie wir zu recherchieren haben. Wir haben zusätzliche Datenbanken berücksichtigt, und wir haben auch zusätzliche Studienregister berücksichtigt. Auch haben wir verschiedene Autoren noch einmal konsultiert, ob sie darüber hinausgehende Informationen haben – alles vor dem Hintergrund, dass wir die vollständige Evidenz mitberücksichtigen wollten. Bei der Literaturrecherche hat es ja auch keinen Konflikt mit dem IQWiG gegeben. Wir konnten dann auf diese Weise vier Studien unter Nalmefen und Naltrexon in den indirekten Vergleich einschließen. Das Ergebnis ist, dass wir hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit eine klinische Differenzierung durchgeführt haben.

Bei der Wirksamkeit haben wir die allgemein akzeptierten patientenrelevanten Endpunkte wie Trinkmenge, Trinkhäufigkeit und den Alkoholkonsum berücksichtigt. Wir haben jeweils eine Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon festgestellt. Die war in der Mehrzahl der Fälle – in zwei von drei Fällen – statistisch signifikant, sodass wir hier von einem beträchtlichen Zusatznutzen ausgehen.

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit haben wir festgestellt, dass sich beide Wirkstoffe nicht unterscheiden; das heißt, sie sind beide gleich gut verträglich. Insgesamt folgern wir daraus, dass es einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nalmefen in der klinischen Differenzierung gegenüber Naltrexon gibt.

Für die abschließenden Bemerkungen möchte ich jetzt wieder an Herrn Kessel übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kessel.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Danke. – Ich sagte vorhin, dass der zweite zentrale Kritikpunkt die Berechnung der Einnahmehäufigkeit ist. Die Besonderheit ist sicherlich, dass Nalmefen nur bedarfsweise an Tagen eingenommen wird, an denen entweder Patienten das Risiko laufen, Alkohol zu trinken, oder aber bereits mit dem Konsum begonnen haben. Hinsichtlich der Dosierung gilt: Es wird eine ganze Tablette eingenommen, und auch maximal eine Tablette. Das heißt, es gibt im gesamten Behandlungszeitraum entweder Tage mit der Einnahme einer Tablette oder Tage ohne Einnahme einer Tablette, sodass man diese Einnahmehäufigkeit zugrunde legen muss, um die Jahrestherapiekosten zu berechnen. Im Grunde gibt es drei Quellen, über die man das ableiten kann. Das ist zum einen die Fachinformation, das ist zum zweiten die Packungsgrößenverordnung, was die Vergabe der Messzahlen anbetrifft, und es ist zum dritten die vorhandene Evidenz, mit der sich tatsächlich auf Patientenebene Einnahmefrequenzen darstellen lassen.

Hinsichtlich der Fachinformation ist bereits ausgeführt, dass die Patienten ungefähr an der Hälfte der Tage – so das Zitat – Nalmefen einnehmen. Hinsichtlich der Packungsgrößenverordnung wird dieses bestätigt. Es gibt zwei Packungsgrößen von Nalmefen. Die eine Packung enthält 14 Tabletten, die andere 49. Die mit 14 Tabletten ist gekennzeichnet als N2, das heißt, sie entspricht einem Behand-

lungszeitraum von 30 Tagen gemäß der Packungsgrößenverordnung. Bei der Packung mit 49 Tabletten, die als N3 gekennzeichnet ist, sind es entsprechend 100 Tage. Auch daraus ergibt sich, dass in etwa nur an jedem zweiten Tag eine Tablette Nalmefen eingenommen wird. Und nicht zuletzt die Ergebnisse der klinischen Studien zeigen, dass in einem Therapiezeitraum von drei oder sechs Monaten – da haben wir uns an den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie orientiert – die Einnahmefrequenz nur etwa 58 bis 61 Prozent der Tage beträgt. Dieses haben wir im Weiteren auch noch einmal mit Patienten ausschließlich aus deutschen Studienzentren analysiert. Und auch da wird diese Einnahmefrequenz mit 55 bis 58 Prozent der Tage bestätigt.

Neben der Einnahmehäufigkeit muss bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden, dass im Versorgungsalltag nur ganze Packungen verordnet werden und dass, da es unterschiedliche Packungsgrößen gibt, im Regelfall mit der kleinen Packung die Therapie initiiert wird. Dies führt in Konsequenz dazu, dass unter Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon Kostenreduktionen von 21 bis 22 Prozent entstehen; das heißt, die Therapie ist entsprechend deutlich günstiger.

Wenn ich – das ist die Zusammenfassung – das kurz kondensieren darf: Nalmefen ist mit Naltrexon auf Basis der vorhandenen Evidenz vergleichbar. Der Zusatznutzen ist anhand patientenrelevanter Endpunkte im indirekten Vergleich dargestellt. Aus der bedarfsweisen Einnahme resultieren deutliche Kostensenkungen, sodass man eine klinisch relevante, überlegene Therapie für deutlich weniger Kosten hat. Der Zusatznutzen, basierend auf dem indirekten Vergleich, soll vom G-BA bewertet werden und in das Ergebnis bzw. die Zusatznutzenbewertung einbezogen werden.

Das sind so weit unsere Ausführungen zum Anfang. Ich bedanke mich erst einmal für die Aufmerksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Die Kosten und andere Dinge sollten wir, glaube ich, am Schluss behandeln. Jetzt eine grundsätzliche Frage, anknüpfend an das, was Sie sagen, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Fachgesellschaften.

Die AkdÄ geht ja im Ergebnis davon aus, dass kein Vergleich gegenüber der zVT möglich ist und deshalb eben kein Zusatznutzen ausgesprochen werden kann. Sie sagt, dass der Ausschluss der Studie CPH-101-0801 mit den flexiblen Dosierungsregimen für die Nutzenbewertung korrekt sei, dass die Kategorienbildung durch den pU keine etablierte Einteilung psychosozialer Begleittherapien enthält und dass deshalb unklar ist, ob alle wesentlichen Naltrexon-Studien in den indirekten Vergleich eingeschlossen worden sind. Weiter hat die Arzneimittelkommission in der schriftlichen Stellungnahme geäußert, dass aus der Kategorisierung der Begleittherapien und der entsprechenden Auswahl ein Verzerrungspotenzial resultieren kann, weil möglicherweise eine Auswahl nur schwach wirkender Begleitmaßnahmen hier zu entsprechenden Verzerrungen führen kann. Und sie sieht – das ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt – einen Unterschied in der Krankheitsschwere der Patientenpopulationen: Nalmefen-Daten von post-hoc-ausgewählten Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko und Konsum auf der einen Seite vs. Naltrexon-Daten, die eben auch Patienten enthalten, die möglicherweise weniger gut respondieren, weil sie eben leichter erkrankte Patienten sind.

Dieser Sichtweise der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft steht das entgegen, was einige Fachgesellschaften sagen. Die DGPPN sagt, dass die Trinkmengenreduktion ein erster Schritt zur Abstinenz sein kann, deshalb ein neuartiger Therapieansatz. Das haben wir durch die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt; sonst hätten wir es ja nicht getan. Sie sagt weiter, dass die indirekten Vergleiche mit Naltrexon auf Basis der verfügbaren Daten möglich seien, da die Studiencharakteristika und die Endpunkte eben auch vergleichbar seien, und dann – das ist ganz wichtig, weil das ja einer der zentralen Punkte ist –, dass die sehr kurzfristige Abstinenz in den Naltrexon-Studien

nicht unmittelbar zu einem erheblich unterschiedlichen Risikoniveau des Alkoholkonsums führt. Die unterschiedlichen Therapieziele in den Studien werden deshalb eher zu einer Verzerrung zugunsten von Naltrexon und nicht zugunsten von Nalmefen führen. Das ist eine Aussage, über die wir auch diskutieren sollten. Einzelstellungnehmer sehen das auch so.

Demgegenüber wird aber auch vorgetragen, dass der Nutzen von Nalmefen gegenüber anderen Medikamenten nicht beurteilbar sei, da hier unterschiedliche Therapieziele verfolgt würden. Das sagt VfS.

Deshalb lautet meine ganz herzliche Bitte, vielleicht zunächst einmal an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dann an die Praktiker, an die Stellungnehmer, diese unterschiedlichen Positionen hier noch einmal darzustellen, damit wir den Punkt von allen Seiten auf dem Tisch haben. Dann würden wir Fragen dazu stellen, und dann könnten wir uns noch kurz mit den Kosten beschäftigen. – Ich würde vorschlagen, die AkdÄ beginnt. Frau Professor Gundert-Remy.

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Möglichkeit, als AkdÄ hier eine Stellungnahme abzugeben. Wesentliche Punkte haben Sie schon in Ihren einführenden Bemerkungen adressiert. Ich will diese aufgreifen und sagen, dass in der Tat gegenüber anderen auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimitteln das Behandlungsziel einer Therapie mit Nalmefen eben nicht die Aufrechterhaltung einer Abstinenz bzw. Reduktion eines Rückfallrisikos ist, sondern die Reduktion der Alkoholaufnahme. Das war ein Punkt, über den wir intern sehr stark diskutiert haben, also darüber, inwiefern das einen Nutzen darstellt. Sie hatten gesagt, dass es hier ja anerkannt ist; deswegen will ich das nicht vertiefen.

Wir haben natürlich auch gesehen, dass die Studien, die vorgelegt worden sind, keine Head-to-Head-Studien sind, sondern dass über indirekte Vergleiche der Zusatznutzen von Nalmefen dargestellt werden sollte und musste. Das ist, wie wir alle wissen, immer ein sehr schwieriges Unterfangen, einfach deswegen, weil die Studien ja nicht so angelegt worden sind, dass man vergleichbare Patientengruppen hat. Wir haben hier ja schon mehrfach darüber diskutiert, wie schwierig es sein kann, retrospektiv solche vergleichenden statistischen Ansätze zu finden. Im Endeffekt haben Sie unsere Stellungnahme schon zusammenfassend dargestellt. Aber ich würde gerne Herrn Professor Baethge die Gelegenheit geben, zu einzelnen Aspekten aus klinischer Sicht Stellung zu nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Professor Baethge, bitte.

Herr Prof. Dr. Baethge (AkdÄ): Vielen Dank für die Gelegenheit, Stellung nehmen zu können. Zunächst einmal möchte ich sagen, dass das grundsätzliche Ziel der Nalmefen-Therapie von uns nicht infrage gestellt wird. Es gibt sicherlich eine Patientengruppe, die für Nalmefen eine interessante Indikation böte. Das ist aus unserer Perspektive die Gruppe der Patienten, die trotz verschiedener und lege artis durchgeführter Abstinenztherapien nicht abstinent werden kann. Interessanterweise ist das aber nicht die Patientengruppe, die in den Studien untersucht wurde. Von daher schränkt sich aus der klinischen Perspektive der Arzneimittelkommission die Bedeutung von Nalmefen etwas ein.

Sie hatten bereits kurz referiert, warum wir denken, dass es berechtigt ist, die Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich anzuzweifeln. Wir teilen hier die methodische Einschätzung des IQWiG. Ich darf vielleicht noch ergänzen, dass, wenn man sich die sehr enge Indikation, wie sie momentan für Nalmefen besteht, vor Augen führt, ein Zusatznutzen sehr unwahrscheinlich erscheint. Die Studien von Mann et al. und Gual et al. 2013 sind ja zwei der wesentlichen Zulassungsstudien gewesen. In diesen Studien wird auf eine Arbeit von Herrn Rehm aus Dresden Bezug genommen, um abzuschätzen bzw. um sozusagen anzudeuten, dass eine Trinkmengenreduktion zu einem Benefit auf

Seiten der Patienten führt. Wenn man aber diese Daten aus der Rehm-Studie tatsächlich zugrunde legt, um selber eine Abschätzung in Bezug auf die Mortalität zu versuchen, dann sieht man, dass bei lebenslanger Einnahme von Nalmefen und unter der Voraussetzung, dass die Patienten vorher gar nicht getrunken haben, was nicht der Fall ist – sie haben ja schon, bevor sie in die Studie gegangen sind, zehn Jahre getrunken –, 104 Patienten Nalmefen einnehmen müssten, damit ein Leben gerettet wird. Da sich aber die Indikation auf drei bis sechs Monate beschränkt, ist aus unserer Perspektive der Zusatznutzen als vernachlässigbar einzuschätzen.

Insgesamt sagen wir: Wir denken, die Naltrexon-Studien sind nicht vergleichbar. Wir haben die Befürchtung, dass die Auswahl der Studien durch den pharmazeutischen Unternehmer in seinem Dossier unvollständig ist und gegenüber Placebo erfolgreichere Naltrexon-unterstützende Therapien wie CBT, also kognitive Verhaltenstherapie, nicht berücksichtigt werden, dass die Intention-to-Treat-Analyse – dass verstehen wir nicht genau, ob das so ist – die Nalmefen-Studien bevorteilt, da die Nalmefen-Samples anders als die Naltrexon-Samples bereits eine Vorauswahl responsiver Patienten repräsentieren und auch die Vergleiche im Dossier selbst, wenn man die in den Zulassungsstudien angegebenen Hauptendpunkte zugrunde legt, in drei von vier Fällen keine signifikanten Unterschiede ergeben haben, und dass – abschließend – eben auch die vom pharmazeutischen Unternehmer postulierten Effekte, wenn überhaupt, auf vernachlässigbare Effekte in der Kürze der Zeit hindeuten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kiefer, Sie haben das anders gesehen. Vielleicht gerade dazu, damit wir die Positionen auf dem Tisch haben.

Herr Prof. Dr. Kiefer (DGPPN): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich darf für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie eine Stellungnahme vortragen, die gemeinsam verfasst worden ist von Herrn Professor Gründer, der auch externer Sachverständiger für den IQWiG-Report war und das Referat Psychopharmakologie leitet, von Herrn Professor Meyer-Lindenberg, der Direktor des Zentralinstituts für seelische Gesundheit in Mannheim ist, von Herrn Professor Heinz, dem Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie hier in Berlin, und von Frau Professor Havemann-Reinecke, die das Referat Sucht der DGPPN leitet.

Ganz wesentlich für uns als behandelnde Psychiater ist tatsächlich, diese große Gruppe von bisher unbehandelten Patienten, die über viele Jahre nicht berücksichtigt worden ist, in den therapeutischen Prozess hineinzubekommen. Das ist ein Prozess, den wir alle durchlaufen haben; denn tatsächlich sind, wie im Bericht ja klar wird, 90 Prozent der Patienten bisher unbehandelt, da das primäre Ziel einer Abstinenz aus unserer Sicht zum Teil auch eine abschreckende Wirkung gehabt haben kann. Deswegen ist es notwendig, Patienten frühzeitig in den therapeutischen Prozess hineinzubekommen, der nicht primär abstinenzorientiert sein muss. Das muss nicht mit Medikamenten sein, aber wenn es im ersten Schritt nicht funktioniert, können Medikamente eine zusätzliche Hilfestellung sein. Das ist ein neuartiger therapeutischer Ansatz. Daher liegen Kriterien für einen direkten Vergleich mit anderen Substanzen nicht vor. Das bedingt eben diesen neuartige Ansatz. Dennoch glauben wir, dass gerade die Studien zu Naltrexon – so hat es der G-BA auch vorgeschlagen – durchaus die Möglichkeit geben, hier einen indirekten Vergleich vorzunehmen.

Naltrexon wird in Deutschland, bedingt durch die alte Arzneimittel-Richtlinie, zwar immer noch hauptsächlich zur Abstinenzhaltung eingesetzt, aber es gibt viele internationale Studien, in denen trinkmengenreduzierende Outcome-Daten gesammelt worden sind. Deswegen glauben wir, dass es zwar schwierig ist, einen indirekten Vergleich vorzunehmen, dass aber, wenn man ihn vornehmen will, Naltrexon ein adäquater Komparator ist und man die vorliegenden Daten auch zu solch einem Vergleich nutzen kann.

Hauptkritikpunkte waren ja die unterschiedlichen Patientenpopulationen. Ein Aspekt war die Auswahl von Heavy Drinkern in den Nalmefen-Studien, also alkoholabhängigen Patienten, die einen Konsum von über 60 g pro Trinktag haben. Man muss sagen, dass sich diese Differenzierung „leicht erhöhter Konsum“, „mittelgradig erhöhter Konsum“ und „hochgradig erhöhter Konsum“ an den somatischen Alkoholfolgen wie bei der WHO orientiert ist. Dieser 60 g-Grenze pro Tag für Heavy Drinking entsprechen 0,6 l Wein. Das ist für einen alkoholabhängigen Patienten pro Tag keine sehr große Trinkmenge. Die Patienten, die wir in unserer Klinik behandeln, haben durchschnittliche Trinkmengen von 240 g pro Tag. Das erwähne ich nur, um das zu relativieren. Das ist nach WHO natürlich Hochkonsum in Bezug auf die körperlichen Folgen, die auftreten, wenn man regelmäßig trinkt, aber in einem alkoholabhängigen Kollektiv keine Spitze nach oben. Wir glauben, dass mit dem 60 g-Ziel keine sehr selektive Stichprobe erhoben worden ist.

Der zweite Faktor ist die Schwierigkeit, Patienten, die primär aus einer Abstinenz oder aus einer abstinenten Phase in ein Therapieprogramm gestartet sind, mit Patienten zu vergleichen, die primär trinkend in ein Programm starten. Das ist sicherlich eine Schwierigkeit. Ich denke, man muss darauf hinweisen, dass Abstinenz als Begriff nicht definiert ist. Es kann um einen abstinenten Tag gehen oder um eine längere abstinente Zeit. Also, das Abstinenzziel, das ja für uns bedeutet, einen alkoholabhängigen Patienten in eine langfristige Abstinenz hineinzubringen, ist eine andere Abstinenz als die Punktabstinenz, die vielen Alkoholabhängigen gelingt, indem sie mal ein, zwei, drei Tage nicht trinken. Deswegen sind Abstinenz bzw. abstinente Tage kein Kriterium für die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit und auch kein Schweregradkriterium. Wir können nicht sagen, dass Patienten, die drei oder fünf abstinente Tage hinkriegen, im Vergleich zu Patienten, die so etwas nicht hinkriegen oder in den letzten Monaten nicht hingekriegt haben, weniger schwer abhängig sind.

Auch die Trinkmenge ist ja bekanntermaßen kein Kriterium für den Schweregrad der Abhängigkeit. Der Schweregrad der Abhängigkeit, also die Abhängigkeitsdiagnose, macht sich im Wesentlichen daran fest, dass Patienten trotz der negativen Folgen des Konsums ihren Konsum langfristig nicht verändern können, also dass er trotz negativer Folgen schwer reduzierbar bleibt.

Von daher sehen wir, dass die Schwierigkeiten, diese Patientengruppen zu unterscheiden, zwar vorliegen, aber vom IQWiG überbewertet worden sind, weil einzelne Tage der Abstinenz kein langfristiger Prädiktionsparameter für langfristige Abstinenz, also als Therapieziel, sind. Einzelne Studien, die das untersuchen, zeigen eher einen gegenläufigen Effekt, indem festgestellt wird – diese Zitate sind im Bericht enthalten –: Patienten, die schon abstinent sind, haben eher eine Chance, längerfristig abstinent zu bleiben, als noch trinkende. – Aber das sind einzelne Studien, die in diese Richtung zeigen. Wenn man das neutral sieht, kann man sagen: Einzelne trinkfreie Tage sind kein Prädiktor für das Erreichen eines langfristigen Abstinenzziels.

Der dritte Punkt, der genannt worden ist, sind die psychosozialen Begleittherapien und die Differenzierungen, die da bei der Auswahl der Naltrexon-Studien vorgenommen worden sind. Das ist natürlich immer selektiv. Man muss sich fragen: Nimmt man alle Naltrexon-Studien als Vergleich oder die Studien, bei denen die begleitende psychosoziale Therapie vergleichbar ist? Bei den Naltrexon-Studien gibt es sehr deutliche Unterschiede: Mal ist Naltrexon mit einer manualisierten kognitiven Verhaltenstherapie kombiniert worden, mal mit psychosozialer Begleitung, oder es war noch undifferenzierter. Von daher finden wir es durchaus nachvollziehbar, dass man sagt: Wenn man Nalmefen-Studien mit einer manualisierten psychosozialen Therapie vergleichen will, dann sollte man das mit einer Naltrexon-Studie mit einer manualisierten psychosozialen Therapie vergleichen. Von daher ist diese Auswahl nachvollziehbar. Man kann es kritisieren; aber auch an anderen Selektionen hätte man – aus meiner Sicht sogar noch mehr – Kritikpunkte finden können. Ideal wäre eine Head-to-Head-Studie.

Wenn ich den IQWiG-Report lese, stellt sich mir allerdings noch eine Frage. Die Naltrexon-Studie, die aus meiner Sicht am besten vergleichbar ist, ist die Heinälä-Studie, in der ein As-needed-Naltrexon-Einsatz angewendet wurde. Sie ist aus diesem Grunde ausgeschlossen worden; es wird nämlich gesagt, der Naltrexon-Effekt könne unterbewertet worden sein, weil die Patienten nur in knapp unter 50 Prozent der Fälle Naltrexon eingenommen haben. Hier stellt sich die Frage: Wenn man einen direkten Vergleich von Naltrexon und Nalmefen vornehmen würde, macht man das nach den Therapieeinsatzkriterien von Naltrexon mit einem kontinuierlichen Konsum oder nach denen von Nalmefen? Wenn man die Substanzen vergleichen will, ist es auch wichtig, dass man den Einsatz der Substanzen aneinander anpasst.

Zusammengefasst: Es gibt Schwierigkeiten, anhand der vorliegenden Studien einen indirekten Vergleich vorzunehmen. Wir halten aber die Auswahl der Studien durchaus für adäquat, weil die Patienten in den Naltrexon-Studien, auch wenn sie einzelne Abstinenztage als Vorbedingung für den Einschluss hatten, aus klinischer Sicht hinsichtlich des Schweregrads ihrer Abhängigkeit trotzdem vergleichbar sind. Wir sehen von daher auf der Basis der Daten, die vorliegen, die Analyse, die offensichtlich eine Überlegenheit von Nalmefen zeigt, als nachvollziehbar an.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kiefer. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Kiefer. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gesagt, dass es sehr schwer zu greifen ist, was unter Abstinenz zu verstehen ist, ob die trinkfreien Tage oder die Alkoholmenge irgendwie eine Relevanz haben bzw. wie Alkoholkonsum zu definieren ist. Wie ist dann aber letztendlich eine Trinkmengenreduktion als relevant zu definieren bzw. wie ist eine Quantifizierung möglich? Sie sagen, dass eigentlich nicht bei jedem die gleiche Menge relevant ist, um zu definieren, ob er alkoholabhängig ist, und auch, dass die Mengen in der Realität viel höher sind. Wenn man die Reduktion im Trend als relevant ansieht, wie kann man da irgendetwas quantifizieren? Welche Trinkmenge ist denn dann relevant? Es müsste ja ein individuelles Responsekriterium erfüllt werden, das bei jedem Patienten, der eine bestimmte Ausgangslage hat, als relevant anzusehen ist.

Herr Prof. Dr. Kiefer (DGPPN): Patienten, die mit abstinenten Tagen in eine Therapie starten, sind in aller Regel nicht durchgehend abstinent, sondern haben immer wieder Trinktage, aus denen sie wieder in eine Abstinenz hineinfließen. Man muss der Vorstellung widersprechen, dass ein alkoholabhängiger Patient, der einmal Alkohol trinkt, sofort wieder in einen durchgängigen Heavy-Drinking-Konsum hineinkommt. In der Regel ist das ein Prozess. Alkoholabhängige Patienten haben einen Trinkrückfall, den sie oft am nächsten Tag wieder beenden oder so beenden, dass sie die Menge an mehreren Tagen reduzieren. Von daher sind in den Naltrexon-Studien immer – auch wenn Patienten abstinent gestartet sind – Trinkmenge, Trinkhäufigkeit und Trinkumfang im Vergleich zu der Placebo-Bedingung erfasst worden. Das heißt, der Vergleich, der aus meiner Sicht sinnvoll ist, ist, Patienten in den Naltrexon-Studien daraufhin zu untersuchen, wie viel sie im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe konsumieren, und in den Nalmefen-Studien zu untersuchen, wie viel sie im Vergleich zu der Placebo-Gruppe konsumieren, und zwar unabhängig davon, ob sie aus einer Abstinenz oder einer Trinkphase gestartet sind. Nach wenigen Tagen ist die Voraussetzung ohnehin die gleiche; denn ein alkoholabhängiger Patient, der die Voraussetzung zur Studienteilnahme hat, drei oder vierzehn Tage abstinent zu sein, kann nicht dauerhaft abstinent sein; sonst bräuchte er ja gar keine Therapie. Das ist ein Sicherheitskriterium oder gegebenenfalls ein Standardisierungskriterium gewesen. Aber natürlich konsumieren die Patienten auch weiterhin Alkohol. Die Therapie hat dann primär das Ziel, die Abstinenz zu halten, eine Abstinenz zurückzugewinnen oder aber über eine Trinkmengenredukti-

on eine Verbesserung der klinischen Symptomatik zu erreichen. – Muss ich das noch ergänzen, oder ist das deutlich geworden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Also aus meiner Sicht, ohne jetzt Herrn Mayer vorgreifen zu wollen, ist die Frage nicht beantwortet worden. Er hat gesagt: Sie haben in Ihrem Statement dargestellt, dass es jenseits von allgemeinen Klassifikationen durchaus Unterschiede gibt, was jetzt 80 g, 240 g, 180 g Alkoholkonsum pro Tag angeht. Sie haben gesagt, dass verschiedene Parameter auch in einem Mix letztendlich nicht in einer schematischen Art und Weise aufaddiert werden können, dass man sagen kann – jetzt wirklich im klinischen Bild –: Der Patient ist ein schwerer Trinker oder ist ein mittelschwerer Trinker oder ist ein leichter Trinker. – Daraus abgeleitet, hat Herr Mayer die Frage gestellt: Welche Trinkmengenreduktion ist denn relevant? Kann man das abstrakt sagen? – Ich sage, man kann es angesichts dessen, was Sie vorgetragen haben, nicht abstrakt sagen, sondern es muss vom Gesamtzustand des jeweiligen Patienten abgeleitet werden. Der eine ist mit 80 g jenseits von Gut und Böse, der andere mit 240 g.

Seine Fragestellung war: Wie würden Sie die Relevanzschwelle definieren, die für uns ja ganz wichtig ist, um hier eine Nutzenbewertung vornehmen zu können? Kann man sie abstrahieren, oder ist sie jenseits der Fragestellung, in welchem der Arme man sich bewegt, für den einzelnen Patienten individuell zu definieren? – Ich bin einfach mal dazwischen gegangen, Herr Mayer. Ich glaube, das war das, was Sie nachfragen wollten.

(Herr Dr. Mayer nickt)

Herr Prof. Dr. Kiefer (DGPPN): Dann entschuldige ich mich, dass ich die Frage unvollständig verstanden habe, und gehe darauf gerne noch ein. Für uns als Behandler von Patienten ist die Reduzierung der klinischen Folgen des Alkoholkonsums ja führend als Therapieziel, das heißt Rückgang der somatischen, sozialen, psychischen Folgen. Die sind für uns therapie relevant; sie lassen sich nicht an einzelnen Grammzahlen deutlich machen, sondern sind tatsächlich im Verlauf der Erkrankung zu erheben, und ein klinisch relevanter Effekt muss sich daran erweisen, dass psychosoziale Folgen reduziert sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schnitker, bitte.

Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik): Es sind zwei Aspekte. Einmal ist es die Frage der Abstinenz, das heißt, wenn die Patienten als abstinenten Patienten in die Studie kommen, gilt eben als Rückschlag, als Relapse das Wiedererreichen einer bestimmten Schranke. Die ist von Studie zu Studie in den Naltrexon-Studien unterschiedlich. Als Standard könnten sechs Standarddrinks gelten. Die Standarddrinks sind in den Ländern unterschiedlich definiert, das sind Mengen, sagen wir mal, wie sechs Glas Bier oder sechs Glas Wein. Das wäre das, was man noch einem „Abstinenten“ gestatten würde. Das Überschreiten dieser Schranke ist dann ein Relapse.

Die Relapse-Raten liegen in diesen Studien – gemessen jetzt an Wochen – vielleicht nach zwei Wochen bei 50 bis 60 Prozent und nach drei Wochen wie auch nach vier Wochen bei 70 bis 80 Prozent. Dabei kann die psychosoziale Therapie einen Einfluss haben; sie verändert das nach oben oder unten. Das heißt also, wir haben es mit hohen Relapse-Raten zu tun, die Patienten trinken auch weiter, bleiben aber in der Studie; sie werden also nicht rausgenommen, die Studie wird nicht beendet – in der Regel jedenfalls nicht. Das heißt, man führt dann die Behandlung bis zu zwölf Wochen oder länger weiter.

Eine andere Frage ist die der relevanten Menge. Da ist vielleicht das zugrunde zu legen, was in den Studien zur Fallzahlschätzung verwendet worden ist. Da wird immer eine standardisierte Differenz

gemacht. Es wird also die Menge, die man reduzieren soll, in Relation zur Standardabweichung gesetzt; und da sind in den Naltrexon-Studien standardisierte Differenzen von 0,5 durchaus an der Tagesordnung. Es gibt auch 0,4, die gemacht worden sind. Die, die 0,5 angeben, sind auf jeden Fall unterpowert. Das heißt, 0,5 ist schon ein anspruchsvolles Ziel; die mittlere Differenz ist da also die Hälfte der Streuung dieses Parameters. Das kann man dann umrechnen in Milliliter. Die Streuungen, die man hat – das kann man nachlesen –, sind unterschiedlich. Aber ein standardisiertes Maß von 0,5 ist schon viel. Ein standardisiertes Maß zwischen 0,3 und 0,4 ist das, was bei Nalmefen erreichbar ist. Das, was wir bei Naltrexon gesehen haben, sind standardisierte Differenzen in der mittleren Änderung, also standardisiert bezogen auf die Streuung von 0,15 l. Es gibt auch Situationen von 0,2, es gibt Situationen, wo bei Naltrexon auch weniger ist. Aber das sind so ungefähr die Mengen, die man hat, allerdings ist, wie gesagt, eine Anforderung an beide Präparate von 0,5 als standardisierte Veränderung für diese Indikation zu hoch angesetzt. Das wären irgendwelche zufälligen Subgruppen, in denen man einen solchen Effekt erzielen könnte.

Allerdings sollte man umgekehrt bedenken, gerade bei der Rezidiv- oder Relapse-Rate, dass diese Relapse-Schranke eine Schranke ist, die umgekehrt zum Einlass in diese Studie geführt hat. Das sind also oft die Schranken, die man mindestens in der Phase erwartet, bevor diese 14 Tage zwischen Screening und Randomisierung beginnen. Das heißt, in dieser Zeit vorher musste der Naltrexon-gleichermaßen wie der Nalmefen-Patient ein Alkoholiker gewesen sein mit einer ausgeprägten Alkoholmenge. Und diese Alkoholmenge war durch Schranken festgelegt, die in beiden Studien vergleichbar waren. Erst dann beginnen ja diese ominösen 14 Tage, wobei eine unterschiedliche Konditionierung der Patienten stattfindet: Einer bleibt auf einem hohen Level bzw. wird so selektiert, der andere kommt nur in die Studie, wenn er auf Null geht, das heißt, man hat dann wenigstens drei, vier oder fünf Tage keinen Alkohol. Das sind die, die für Naltrexon geeignet sind. Es ist eine Konditionierung von einer gleichen Ausgangsposition ausgehend. Das muss man wissen; das ist die Baseline. Die Baseline ist das, was am Ende der eigentlichen Vorperiode – die dauert ja 30 bis 90 Tage in diesen Studien – der Level ist, auf den man das beziehen muss. Auf diesem Level wird die Reduktion des Alkohols berechnet, natürlich nicht auf dem Level bei Beginn der Therapie. Das wäre ja für Naltrexon-Studien unsinnig. Da ist ja der Level Null. Was soll denn da noch reduziert werden? Das wird ja so auch nicht gemacht.

Deswegen ist entscheidend, unter den Naltrexon-Studien die Studien zu finden, die wirklich von einem definierten Ausgangslevel ausgehen, und das waren die, die wir jetzt drinhaben. Vom Ansatz her wären es sieben, aber davon haben zwei oder drei keine verwertbaren Parameter. Da ist also nichts gemessen worden, was man wirklich auswerten könnte. Da werden Grafiken gemacht oder so. Die waren jedenfalls nicht geeignet. Geeignet mit numerischen Angaben sind also vier Studien, und diese vier Studien sind herangezogen worden, um den Vergleich indirekt durchzuführen. Die Parameter sind völlig gleich definiert; da wird auch von gleichen Mengen ausgegangen. Der Naltrexon-Patient, der normalerweise in die Studie kommt, hat die Mengen derjenigen, die für Nalmefen selektiert wurden, auch erreicht; die Angaben bezogen sich nämlich nicht auf das Trinkrisiko der WHO, sondern es war in der Regel eine andere Standardisierung. Die haben dort mit Standarddrinks gearbeitet und dann einfach gesagt: So und so viele Standarddrinks sollte der Patient haben. – Das waren dann solche Angaben wie sechs oder sieben Drinks, wobei Frauen weniger haben durften.

Die Standardisierung umfasste echte Mengen, und die Trinkmenge pro Standarddrink kann man umrechnen. Ich will mich einfach einmal stur stellen und sagen, das haben die dann auch so gemacht. Da gibt es für die Länder unterschiedliche Definitionen der Standarddrinks. Besonders auffällig ist gewesen, dass Japan von einer hohen Zahl an Standarddrinks ausgeht; wo wir ungefähr 6 als Größenordnung haben, haben die Japaner 20. Allerdings sind japanische Patienten gar nicht in den Stu-

dien. Es entstand dadurch also kein Problem. Aber das sind diese Mengen; die Mengen sind auch numerisch vorhanden. Das sind also Angaben, die man umrechnen kann, zum Beispiel in Milliliter. Darum handelt es sich bei diesen Angaben.

Wichtig ist aber auch zu wissen, dass es die Abstinenz in den Naltrexon-Studien nicht in der Realität gibt. Bei den Naltrexon-Studien, die durchgeführt worden sind, ist es so zu verstehen: Du darfst oder musst abstinent sein, aber wehe, du bist zu lange abstinent. – Ein Patient, der über 10 Tage oder über 20 Tage abstinent gewesen ist, war für die Naltrexon-Studie schon nicht mehr geeignet, weil bei dem nämlich eben doch ein Bias zu befürchten ist, also dass der auch abstinent bleibt. Und wer vier Wochen als Alkoholiker nicht trinkt, der hat schon was geschafft. Dann ist man nicht geeignet für eine solche Prüfung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Was mich ein bisschen schockiert hat, war Ihr erster Satz, wo Sie gesagt haben: Sechs Standarddrinks gelten als abstinent. – Ich habe immer gedacht, wenn du sechs Bier oder sechs Glas Wein am Tag trinkst und das noch in der regional typischen Standardgröße, was in Bayern ein halber Liter ist, dann wird man Säufer in Hochpotenz. Aber okay, darauf werden wir ja sicherlich am Ende noch eingehen können.

Ich habe jetzt eine Reihe von Wortmeldungen: Frau Teupen, Frau Müller, Herr von der Goltz, Herr Vervölgyi und Herr Kessel-Steffen. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir hätten noch eine Frage zu der – das wird ja unterschiedlich bewertet – psychosozialen Begleitung, Unterstützung; es wird ja unterschiedlich benannt. Bei Naltrexon spricht man von einem umfassenden Therapieprogramm. Inwieweit haben sich denn die Studien hinsichtlich der psychosozialen Programme, die es gab, konkret unterschieden?

Daran würde sich auch gleich die Frage anschließen, ob das denn auch Auswirkungen auf die Verordnungsfähigkeit des Mittels hätte, also darauf, wer es letztendlich verordnen soll. Wäre es nicht sinnvoller, dies einen Facharzt machen zu lassen, um ein Gesamtkonzept gewährleisten zu können? Unter Nalmefen bekommen die Patienten ja irgendwann nach zehn Stunden keine Psychotherapie nach Psychotherapie-Richtlinie mehr; das ist dann ja ein Ausschlussgrund. Unter Naltrexon wäre es ja anders möglich. Vielleicht können Sie darauf noch einmal kurz eingehen.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Nalmefen als auch Naltrexon – und so hat es ja der G-BA bei der Festsetzung von Naltrexon als zVT festgelegt – müssen im Zusammenhang mit psychosozialer Intervention angeboten werden. Sie sprachen gerade von der Psychotherapie-Richtlinie. Gemäß dieser dürfen ja nur suchtmittelfreie Patienten mit Verhaltenstherapie oder Psychotherapie zulasten der GKV behandelt werden. Da unterscheiden sich ja gerade die Ansätze. Bei Nalmefen konsumieren die Patienten ja auch Alkohol. Deswegen ist genau diese psychosoziale Intervention keine Verhaltenstherapie,

(Frau Teupen: Richtig, genau!)

die zwingend gemäß der Psychotherapie-Richtlinie anzubieten ist.

Zu den Ärzten, die die Leistung erbringen oder erbringen können: Der G-BA hat ja bei der Bestimmung in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend geregelt, dass es bezüglich Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärzte sein sollen. Wir haben etwa 500.000 GKV-versicherte Alkoholabhängige, die regelhaft ambulant diagnostiziert sind, die zum überwiegenden Teil in der hausärztlichen Versorgung diagnostiziert sind. Deren Ärzte können unter anderem auch diese Therapie initiieren. Das steht allerdings auch vor dem Hintergrund der zeitlichen Befristung: bis zu sechs Monate.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen?

Frau Teupen: Sie haben meine Frage nicht ganz beantwortet. Was ist denn konkret psychosoziale Unterstützung? Kennen das alle? Ist das standardisiert? Das war im Prinzip die Frage. Das wäre ja gut. Die Psychotherapie-Richtlinie ist ja eindeutig, greift aber nicht mehr. Was ist das andere dann? Das ist ja im Prinzip mit der Verordnung kombiniert.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Das ist eine gute und nachvollziehbare Frage. Ich denke, man muss das so beantworten, dass die psychosoziale Unterstützung erst einmal ein Oberbegriff ist, der viele mögliche Ansätze zusammenfasst, die aber alle eine große gemeinsame Schnittmenge haben. Er umfasst, dass der Patient zusätzlich zu der Pharmakointervention eine motivationale Unterstützung erhält, dass auch regelmäßige Folgeuntersuchungen stattfinden, um zu überprüfen: „Reagiert der Patient auf die Behandlungsintervention? Was sind die Vorteile, was erlebt er, was hat sich verbessert, was könnte noch weiter verbessert werden, wie kann man ihn weiterhin noch stützen?“. Das ist im Grunde genommen auch sehr ähnlich zu anderen Pharmakotherapien, bei denen Patienten nicht einfach nur eine Tablette oder eine medikamentöse Therapie ausgehändigt bekommen, sondern darüber auch mit dem Arzt sprechen, die Therapie bewerten und sehen: „Was kann man verbessern, was habe ich schon erreicht und wo möchte ich hin?“. Das heißt, das kann durchaus auch von Nichtfachärzten angeboten, angewandt werden, und die tun das auch häufig, ohne dass man das nun gleich eine psychosoziale Unterstützung nennt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich ziehe angesichts der fortgeschrittenen Zeit zurück.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann Herr von der Goltz.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Danke schön. – Ich würde gerne erst noch einmal auf die Frage von Herrn Mayer eingehen, was es individuell für den Patienten bedeutet, und würde erst einmal natürlich Herrn Kiefer zustimmen, dass es schwer ist, das an Zahlen festzumachen oder zu definieren.

Andererseits, um den Zahlen auch ein bisschen ein Bild zu geben, bedeutet es für einen Patienten natürlich sehr viel, wenn er in etwa eine Flasche Wein weniger am Tag trinkt. Das kann verschiedene Auswirkungen für den Patienten haben, das ist individuell, aber die Risikolevel, die von der WHO dazu festgelegt sind, bieten, auf epidemiologischen Daten basierend, Maße, wie viel Schaden oder auch Risiko, Schaden zu nehmen, reduziert werden kann. Für den Patienten selbst ist es sicherlich ein großer Unterschied, ob er zwei Flaschen Wein oder eine Flasche Wein am Tag trinkt, also ob er seinen Alkoholkonsum um die Hälfte reduziert. Das festzulegen, was es genau für ihn bedeutet, das muss – das stimmt – mit dem Patienten besprochen werden. Das muss man dann sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht können Sie in die Frage, die Herr Vervölgyi jetzt stellen wird, eine kurze Replik auf das, was ich eingangs gesagt habe, einbeziehen: Wie erklären Sie sich die hohe Studienabbruchrate, die ja doch ins Auge springt, in dem hier in Rede stehenden relevanten Arm? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe erst einmal eine Anmerkung zu dem, was Herr Schnitker eben gesagt hatte. Sie hatten gesagt, dass für die Studien der Ausgangswert relevant ist, das heißt der Wert, wenn der Patient zum ersten Mal in der Studie vorstellig wird, und nicht der Wert zur Randomisierung. Habe ich Sie richtig verstanden?

Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik): Nein, das ist nicht der erste Wert bei Vorstellung, sondern das ist der erste Wert bei Beginn der Eingangsphase. Es gibt eine Phase, bevor überhaupt diese Konditionierungsphase von 14 Tagen beginnt, die 30 bis 90 Tage dauert. Da wird ein Tagebuch geführt, in der Regel ein standardisiertes Tagebuch. Da wird immer wöchentlich rückwirkend oder über eine gewisse Periode rückwirkend gesagt, wie viel man getrunken hat, und diese Zahlen werden erfasst. Das ist die Basis, also der Basiswert vor der eigentlichen Screeningperiode zu Studienbeginn.

Die Screeningperiode wird dann bei Naltrexon verwendet, um – bei Nalmefen ist ja die Situation gewesen, dass Patienten mit hohem Alkoholkonsum selektiert wurden – geeignete Patienten zu finden, die in der Regel – ich sage einmal – für drei oder fünf Tage auf Null gehen. Es gab dabei noch andere Bedingungen, aber die entsprechenden Studien sind gar nicht in die Auswertung gekommen, die wir jetzt gemacht haben. Das sind also sogenannte kurzfristige Abstinenzzeiten von wenigen Tagen.

Der Ausgangswert ist das Ende der Eingangsperiode, also nicht der Wert, wo jemand das erste Mal vorstellig wurde, sondern der Patient musste erst einmal hinreichend lange seine Tagebücher führen und ausfüllen. Ich würde sagen, ein Standardwert wäre, 30 Tage/einen Monat lang vorher zu beobachten, und das wird dann zur Baseline gemacht. Bei Nalmefen wird es genauso gemacht. Es ist also auch da so, dass es nicht ein punktueller Wert war. Der Wert, der festgestellt wurde, wurde vielmehr über eine Periode festgestellt, bezieht sich also nicht nur auf einen Tag.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. Darauf wollte ich aber gar nicht hinaus, sondern es geht darum, dass dann zur Randomisierung bei Nalmefen genau die Patienten eingeschlossen wurden, die auf einem hohen Trinkniveau sind, und bei Naltrexon genau die Patienten herausgenommen wurden, die im Abstinenzniveau sind. In der Studie von Balldin zum Beispiel sind es 14 bis 28 aufeinanderfolgende Tage. Man muss sich also überlegen, ob ein hohes Trinkniveau im Vergleich zu 14 bis 28 Tagen Abstinenz das Gleiche ist, wenn ich eine randomisierte Studie mache, bei der alle Patienten das gleiche Ausgangsniveau haben, aber zur Randomisierung in der einen Studie die genommen werden, die viel trinken, und im anderen Studienarm die, die gar nicht mehr trinken. Man müsste sich überlegen, ob das als relevante Evidenz angesehen werden kann.

Ich habe aber noch eine Frage an den Hersteller, und zwar in Bezug auf das Dossier, was Sie bei NICE eingereicht haben. Auch da haben Sie versucht, zur Bewertung von Nalmefen einen indirekten Vergleich gegenüber Naltrexon durchzuführen, und haben auch da eine systematische Literaturrecherche gemacht, die eigentlich, wenn man sich die Ein/Aus-Kriterien anguckt, breiter angelegt ist als die für das Dossier in diesem Verfahren, nämlich keine Einschränkung auf doppelblinde Studien und auch keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer zum Beispiel. Da haben Sie aber nur drei relevante Studien identifiziert. So wundert es mich doch sehr, dass hier eine sehr große Diskrepanz ist. Die Studie von Heinälä hatten Sie zum Beispiel eingeschlossen, die anderen sechs dagegen wiederum nicht. Ich möchte doch gerne wissen, wie diese Diskrepanz zustande kommen kann.

(Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik): Diskrepanz? – Da ist keine Diskrepanz!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Schnitker. Wir haben jetzt hier eine Wortmeldung vom pU. Der ist zuerst dran. Wir nehmen Sie gerne auf die Wortmeldeliste, aber gefragt war der pharmazeutische Unternehmer. – Bitte schön.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Im Hinblick auf die Bewertung oder die Einreichung bei NICE. Sie haben es selber gesagt: Es gibt einen Algorithmus gemäß NICE und einen gemäß G-BA, wie Literatur zu suchen ist. Gemäß des NICE-Algorithmus sind drei Studien gefunden worden, gemäß des Al-

gorithmus des G-BA sieben. Eine einzige ist nach beiden Algorithmen gefunden worden. Das ist die Studie von Heinälä, und diese hat Studienendpunktdaten, die verwendet werden können. Deswegen ist sicherlich ein indirekter Vergleich nur basierend unter anderem auf dieser Studie nicht darstellbar.

Das Zweite ist – das ist sicherlich noch viel wesentlicher –, dass zwar NICE initial Naltrexon im Zusammenhang mit psychosozialer Intervention als Vergleichstherapie vorgeschlagen hat, dass man dann aber gesehen hat, dass Naltrexon in England gar nicht zur Behandlung von Patienten mit dem Ziel der Reduktion zugelassen ist und darüber hinaus auch in England kein Therapiestandard ist. Das hat bei NICE die Einbindung der Experten ergeben, woraufhin dann NICE Naltrexon als Vergleichstherapie zurückgezogen hat und Verhaltenstherapie entsprechend den englischen Rahmenbedingungen als Vergleichstherapie festgelegt hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Heißt das, aufgrund des anderen Algorithmus in England haben Sie die Studien gar nicht in Ihrer Recherche gefunden, oder, dass Sie die beim Screening dann ausselektiert haben? Denn bezogen auf die Ein/Aus-Kriterien, die Sie auch im NICE-Dossier gemacht haben, hätten die eigentlich nach Ihrer Logik miteinbezogen werden müssen.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Ich kann nur vom Suchalgorithmus gemäß des G-BA sprechen. Entsprechend diesem sind diese sieben Studien gefunden worden, die nachher auch in den indirekten Vergleich eingegangen sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Friede.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Vielleicht noch einmal ergänzend und zurückkommend auf die Ausführung der AkdÄ, ob das eine unvollständige Recherche war: Es war ja genau der Ansatz, den Lundbeck hier durchgeführt hat, dass wir auf der einen Seite all diese Datenbanken und Studienregister checken, die in der Methodik des G-BA angegeben werden, ergänzt durch weitere Datenbanken, und auf der anderen Seite dadurch, dass man eben auch ein Handsearch zum Beispiel in Review-Artikeln gemacht hat, mehr oder vollständige Evidenz recherchiert hat. Insofern unterscheiden sich tatsächlich diese zwei methodischen Ansätze.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Kann vielleicht freundlicherweise noch jemand zwei, drei Takte zu der für mich auch exorbitant hohen Abbruchrate in der Studie sagen? Ich habe jetzt schon zweimal nachgefragt. – Bitte schön.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Ich bin dankbar, dass ich etwas dazu sagen darf. Ich habe schon in Ihrem Eingangsstatement oder -kommentar vernommen, dass Sie darüber überrascht sind. Das kann ich gut verstehen. Wenn man sich Studien mit alkoholabhängigen Patienten anschaut, dann überrascht das nicht mehr. Denn hohe Abbruchraten sind durchaus üblich. Mit diesen Abbruchraten muss statistisch umgegangen werden, und das tut man auch. Das heißt, im Grunde genommen würde ich nicht zustimmen, dass das eine Überraschung ist. Vielmehr ist es etwas, das man in Studien mit alkoholabhängigen Patienten durchaus beobachtet. Dies liegt an der Erkrankung selbst, es kann an Nebenwirkungen liegen oder auch andere Gründe haben. Im Endeffekt ist die Rate, wenn man sich die Studiendauer anguckt und den Erfolg, dass über die Hälfte der Patienten die Studie zu Ende gebracht hat, als durchaus positiv zu bewerten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich nehme das einfach einmal so zur Kenntnis, weil Sie ja auch verschiedene Ursachen oder verschiedene Kausalitäten hier in den Raum gestellt haben. Dass es mit Patienten, die alkoholabhängig sind, natürlich Probleme geben kann, ist klar. Nebenwirkungsprofile muss man sich aber auch anschauen, und für die Gesamtnutzenbewertung ist es natürlich auch ein relevanter Parameter, wenn 43 Prozent der Patientinnen und Patienten die Therapie abbrechen. Aber das sollen wir ja bewerten.

Jetzt haben wir Herrn Kessel-Steffen, dann Herrn Schnitker, Herrn Dierks, Herrn Vervölgyi und auch Frau Grell. Dann müssen wir uns noch über die Kosten unterhalten. – Herr Kessel-Steffen, bitte.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Danke. – Ich wollte nur noch ganz kurz etwas zur Stellungnahme der AkdÄ sagen. Sie haben sich ja einen relativ langen Therapiezeitraum angeschaut und sich überlegt, welche Effekte dort dargestellt werden. Aufgrund der Arzneimittel-Richtlinie, die diese Behandlung zulasten der GKV befristet, haben wir nur maximal sechs Monate angeschaut, sodass auch nur das Gegenstand des Zusatznutzens im Dossier war. Das wollte ich noch einmal kurz ansprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schnitker.

Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik): Es sind zwei unterschiedliche Methoden angewendet worden, um unter beiden Therapien solche Abbruchraten festzustellen. Bei Naltrexon ist der primäre Zielparameter ein Parameter, der mit dem Log-Rank-Test ausgewertet wird. Das ist ein Kaplan-Meier-Plot; bei dem gibt es im Grunde genommen keine Ausfallraten. Das heißt, die Patienten gehen raus, und wenn ein Patient sein Relapse erreicht hat, kommt er aus der Auswertung heraus und gilt nicht als Abbrecher.

Wenn man bei den Naltrexon-Raten die Patienten ansieht, die tatsächlich nach der Vorperiode Eingang gefunden haben und bis zu einem Endtag kommen, dann stellt man fest, dass dieser Endtag bei Naltrexon sehr oft nach 12 Wochen erreicht ist, während dieser Endtag bei Nalmefen nach 24 Wochen erreicht ist. Das spielt bei Alkoholkranken eine wesentliche Rolle. Es ist ein wesentlich größerer Zeitrahmen. Daraus resultiert auch die größere Zahl der Abbrüche. Aber primär gibt es bei Naltrexon wenige Abbrüche, weil alle Patienten, die nachbeobachtet werden können, nach dem Prinzip des Kaplan-Meier-Plots in die Auswertung kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dierks, bitte.

Herr Prof. Dr. Dierks (Lundbeck): Ich wollte auf zwei rechtliche Dinge hinweisen. Der G-BA hat hier unter Zugrundelegung der Kriterien aus der Verfahrensordnung eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zu diesen Kriterien gehört auch das gemeinsame Anwendungsgebiet. Er hat sechs Einschlusskriterien für die Patienten vorgegeben, die in einem solchen indirekten Vergleich zu berücksichtigen sind. Das hat der Hersteller auch gemacht. Von daher überrascht es, dass das IQWiG jetzt die Bewertung dieses indirekten Vergleichs abgelehnt hat mit Hinweis auf einen feingranulareren Maßstab der Auswertung bei den Patienten.

Ich bin der Ansicht, dass der indirekte Vergleich durchgeführt werden muss und dass dann das Ergebnis vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen zu bewerten ist. Also die Frage ist nicht: „Sind die Studien vergleichbar?“, sondern die Frage ist: „Besteht hier eine hinreichende Identität der Studiendesigns, der Endpunkte und des Anwendungsgebiets?“. Das halte ich für gegeben. Deshalb denke ich, es ist ein Präzedenzfall, wenn das IQWiG hier ein vom G-BA vorgegebenes Vergleichsverfahren unter Hinweis auf Unterschiede in der Patientenpopulation ablehnt und die Bewertung nicht durchführt.

Hinsichtlich der Verordnungsmenge möchte ich darauf hinweisen, dass das DIMDI nach der Vorgabe der Reichdauer davon ausgeht, dass die Patienten im Einklang mit der Fachinformation und im Einklang mit dem, was wir in den klinischen Studien gesehen haben, circa jeden zweiten Tag eine Tablette einnehmen. Der Ausschuss ATC/DDD beim DIMDI hat als pluralistisch besetztes Gremium getagt. Unter Juristen würde ich sagen: Das ist ein im Voraus erstelltes Sachverständigengutachten. Wenn man davon abweichen möchte, braucht man gute Gründe. Da sehe ich eine rein theoretische Betrachtung, das könne zwischen 1 und 180 sein, nicht als ausreichend begründet an.

Herr Hecken (Vorsitzender): Im letzten Punkt bin ich geneigt, Ihnen ohne weitere Kommentierung ein Stück weit eine Richtigkeitsvermutung für Ihre Aussage zubilligen zu können.

Hinsichtlich des ersten Teils bedanke ich mich für den Hinweis auf unsere Verfahrensordnung und die gemachte Einschränkung, dass wir immer noch darüber diskutieren müssen, ob das, was hier vom G-BA als zVT und als einzuschließende Patientenpopulationen festgesetzt worden ist, in adäquater Weise im konkreten Fall umgesetzt worden ist. Darüber diskutieren wir, Professor Dierks, und nicht über die Frage, was in unserer Verfahrensordnung steht. Was von uns als zVT festgelegt ist, ist dann am Ende auch für die Bewertungen des IQWiG ein Stück weit wegweisend. Insofern sehe ich den Präzedenzfall, den Sie hier skizzieren wollten, in diesem Falle nicht. Aber darauf weise ich nur hin, damit wir das im Protokoll nicht unwidersprochen stehen haben, so als wäre das eine Selbstverständlichkeit. Sie haben diese apodiktische Aussage ja selber zunächst eingeschränkt. Aber jeder Hinweis auf unsere Verfahrensordnung erfreut mich natürlich, weil das immer gut ist.

Herr Vervölgyi, dann Herr Reimer und dann Frau Grell.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte eine kleine Anmerkung zu der Recherche machen, von der Sie eben im Zusammenhang mit NICE gesprochen haben. Sie haben das darauf bezogen, dass Sie andere Datenbanken durchsucht hätten. Ich habe jetzt gerade ganz kurz in *Medline* gesucht und „Ballin 2003“ eingegeben. Diese Studie ist da natürlich gelistet. Von daher kann das nicht daran liegen, dass Sie unterschiedliche Datenbanken in den verschiedenen Verfahren durchsucht haben. Also muss es darüber hinaus andere Gründe geben, warum die Studien ausgeschlossen worden sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich bitte das, wenn Sie wollen, kurz zu beantworten. Ich sage nur für mich persönlich jenseits der Reinheit der Methodenlehre: Wenn hier mehr Studien vorgelegt worden sind als beim NICE, dann hat das NICE Pech gehabt und wir haben mehr zu lesen und mehr Möglichkeiten, eine Evidenz daraus zu generieren. Es ist sicherlich eine interessante Frage. – Bitte schön, möchte jemand etwas dazu sagen?

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Ich glaube, Sie haben gerade treffend zusammengeführt, worum es hier geht, nämlich um die Bewertung in Deutschland. Das ist mein Verständnis. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Reimer und dann Frau Grell.

Herr Prof. Dr. Reimer (ZIS): Ich wollte kurz auf Herrn Mayer rekurrieren. Er hatte nach der Relevanz der Trinkmengenreduktion und nach einer Mengenangabe gefragt. Ich möchte aus klinischer Sicht ergänzen, dass die frühe Erreichbarkeit der Patienten für uns sehr wichtig ist, weil wir die Patienten häufig erst nach 10, 15 Jahren in der Behandlung sehen. Hier ist es durch die Erweiterung des Therapieziels möglich, früher zu intervenieren. Im Weiteren ist es so, dass wir in der modernen Medizin eine partizipative Entscheidungsfindung haben, insbesondere auch hinsichtlich der Therapieziele. Auch dies würde durch eine derartige Intervention ermöglicht.

Sie hatten dann noch die Abbruchraten angesprochen. Die Alkoholabhängigkeit ist die psychische Erkrankung mit der höchsten Behandlungslücke. Nur 10 Prozent der Patienten befinden sich in spezifischer Behandlung. Daran sieht man, dass das Behandlungsziel nicht attraktiv ist. Insofern sind 43 Prozent Abbruchrate auf diesen Zeitraum wirklich nichts Ungewöhnliches.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich würde Lundbeck noch einmal bitten, mir zu helfen. Sie haben ja in der Stellungnahme auf Seite 15 eine Tabelle zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulation und zur Trinkmenge eingebracht. Sie geben da bei Balldin 81 bis 96 an. In der Studie ist ja in Tabelle 1 „Alcohol Consumption per Day“ in Gramm angegeben, und da findet sich für die CBT-Gruppe 81 bis 38 und für die SD-Gruppe 94 bis 41. Dann komme ich auf 43 bis 119 bzw. auf 53 bis 135. Da brauche ich noch mal Lesehilfe von Ihnen. Dann würde ich das gerne noch einen zweiten Punkt aufmachen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer gibt die Lesehilfe?

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Die Lesehilfe ist, dass ich im Moment keinen Computer vor mir habe und das so nicht nachvollziehen kann. Man wird diese Unterschiedlichkeit – wir schauen jetzt hier gerade in die Tabellen – wahrscheinlich erklären können. Ich kann das im Moment nicht. Ich weiß nicht, ob meine Kollegen dazu etwas sagen können.

Frau Dr. Grell: In der Stellungnahme von Ihnen haben Sie auf Seite 15 eine Tabelle, in der Sie die Alkoholmengen aufgeführt haben. Da haben Sie die verschiedenen Publikationen, die Sie zum indirekten Vergleich vorgelegt haben, soweit Trinkmengen enthalten sind – in etlichen Studien sind die gar nicht vorhanden –, aufgelistet. Bei Balldin geben Sie „Consumption per Day“ mit 81 bis 96 an. Balldin ist einer der wenigen, der auch ohne Umrechnung Daten angibt. Aber die matchen nicht das, was Sie in der Tabelle angegeben haben. Das muss ich einfach für mich entwirrt haben.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Die Daten, die hier in der Tabelle angegeben sind – sie sind unten noch einmal beschrieben –, sind kalkuliert auf der Basis „Gramm per Trinktag“. Sie sagen, das hat Balldin in seiner Arbeit auch gemacht?

Frau Dr. Grell: Tabelle 1 in Balldin.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Ich bin im Moment nicht ganz sicher, welchen Unterschied das machen würde. Wie gesagt, die methodische Herleitung kann ich im Moment jetzt hier ohne das Paper vor mir nicht beantworten. Ich kann nur sagen, dass das mehrfach durchgesehen wurde, auch von denjenigen, die nicht primär damit gearbeitet haben. Ich bin mir sicher, dass es dafür eine gute Erklärung gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Entwirrung kann man ja dann vielleicht später noch machen.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Ich würde gerne eine Gegenfrage stellen: Was würde denn dieser Unterschied Ihrer Meinung nach für eine Bedeutung haben? Was wäre denn die klinische Auswirkung dieses Unterschieds?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich denke, es ist schon ein Riesenunterschied, ob ich von 40 ausgehe oder von 80, 90. Aber das ist die zweite Frage. Zuerst müssten ja die Daten stimmen.

Damit komme ich zu meiner zweiten Frage. Morris 2001 gibt Standarddrinks an. Sie haben gesagt, Sie rechnen sie mit 14 um. Er gibt 89 als Standarddrinks pro Woche an. Ich komme dann auf 178; Sie geben da 106 bis 127 an. Auch das verstehe ich nicht. Ich würde Sie einfach bitten, mir das zu erklären.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Sie kommen auf – – Welches Maß nehmen Sie für einen Standarddrink?

Frau Dr. Grell: Das von Ihnen angenommene von 14. Ist doch relativ einfach, habe ich gedacht. Vielleicht denke ich aber zu einfach? Ich habe, wenn das pro Woche angegeben ist, die Anzahl mal 14 genommen und dann durch 7 geteilt. Ist das falsch?

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Ich weiß, dass es die Unterscheidung pro Trinktag oder im Durchschnitt aller Tage gibt. Aber, wie gesagt, ich bin im Moment hier nicht ausgestattet, um das beantworten zu können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Kann man ja noch prüfen und bei Bedarf nachlegen. Wir müssen jetzt mit Blick auf die sieben Anhörungen, die wir heute haben, zusehen, dass wir das irgendwie fokussieren. – Ich habe auf der Wortmeldeliste Herrn Friede.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Wir möchten noch einmal ganz kurz auf die Anfangsausführungen der AkdÄ eingehen, demzufolge ein vernachlässigbarer Effekt bei Nalmefen bzw. im Vergleich Nalmefen/Naltrexon zu beobachten ist. Dem widersprechen wir. Der Effekt von Nalmefen ist in Zulassungsstudien gezeigt worden. Deswegen gab es auch eine entsprechende Zulassung. Der Effekt ist in den Zulassungsstudien statistisch signifikant gewesen und klinisch relevant ausgedrückt anhand der Responderanalysen, die hier existieren. Hierzu wurden diverse unterschiedliche, von der EMA empfohlene Responderanalysen durchgeführt. Alle haben in dieselbe Richtung gezeigt, dass es eine Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo gab. Insofern gehen wir unter Zugrundelegung dieser primären Variablen davon aus, dass wir hier sehr wohl einen Effekt sehen.

Der zweite Punkt – und der ist vielleicht wichtiger – ist: Hier in diesem Rahmen geht es um die Zusatznutzenbewertung, das heißt um den Vergleich Nalmefen gegenüber Naltrexon, auch wenn wir uns hier in den patientenrelevanten Endpunkten wie Trinkhäufigkeit, Trinkmenge und Alkoholkonsum die Ergebnisse anschauen. Vor allen Dingen beim Alkoholkonsum, dem Konvolut aus den beiden primären Endpunkten, sehen wir, dass auch hier der Effekt statistisch signifikant ist. Wir haben einen zehnfach höheren Effekt unter Nalmefen als unter Naltrexon. Insofern folgern wir daraus, dass das sehr wohl ein bedeutender Effekt ist. Dieser hat uns dann auch dazu veranlasst, zu sagen, dass wir hier einen beträchtlichen Zusatznutzen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. – Herr Baethge, bitte.

Herr Prof. Dr. Baethge (AkdÄ): Wenn ich für die AkdÄ kurz darauf eingehen darf. Es besteht ja überhaupt kein Zweifel, dass es einen Nutzen gegenüber Placebo gibt. Das ist ja, wie Sie sagten, die Grundlage für die Zulassung. Aber da darf man vielleicht die Zahlen, die vorhin so eingeworfen wurden, kurz in Relation setzen. Herr von der Goltz sagte, es bestehe ein Unterschied, ob ein Alkoholabhängiger eine oder zwei Flaschen Wein am Tag trinke. Das ist zweifellos richtig. Allerdings sind die von Ihnen in Ihren Studien gefundenen Trinkmengenreduktionen nicht mit einer Flasche Wein zu vergleichen, sondern bewegten sich zwischen 10 und 18 g. Das ist deutlich weniger, als sich in einer Flasche Wein befindet. Wenn man die etwas weniger günstigen Sensitivitätsanalysen, die Sie publi-

ziert haben, zugrunde legt, dann sinkt die Trinkmengenreduktion auf 8 g. Das ist also deutlich weniger als eine Flasche Wein. Das ist das eine.

Das andere ist: Was den Zusatznutzen gegenüber Naltrexon angeht, ist es in der Tat sehr schwer, anhand der ja auch in diesem Zusammenhang als Surrogatparameter zu verstehenden Maße Trinkmenge und Trinktage tatsächlich den Nutzen zu bestimmen. Der pU hat meiner Meinung nach keine Daten vorgelegt, die darüber hinausgehen. Deswegen waren wir gezwungen, die von Ihnen in den Studien angegebenen Referenzen zu prüfen. Da kommen wir eben im Sinne der sehr kurzen Indikation – drei bis sechs Monate in der Bundesrepublik – tatsächlich auf einen vernachlässigungswerten Zusatznutzen in Bezug auf die Mortalität, wenn man davon ausgeht, dass, wie ich vorhin sagte, 104 Patienten ein Leben lang Nalmefen einnehmen müssten – ein Leben lang! – und vorher nicht hätten trinken dürfen, um zu erreichen, dass ein Leben gerettet wird. Wenn sich das auf drei bis sechs Monate bezöge, wäre das in der Tat ein Zusatznutzen; das würde ich angesichts des Endpunkts auch so sehen. Aber da es sich auf ein Leben bezieht, haben wir das in einer zweifellos subjektiven Einschätzung des Zusatznutzens für gering gehalten.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Davon ausgehend, dass die Patienten sofort wieder auf alte Trinkmengen zurückfallen, nachdem sie die Behandlung beendet haben?

Herr Prof. Dr. Baethge (AkdÄ): Nein, Ihre Referenz Rehm et al. 2010 voraussetzend, Mortalitätsreduktion durch Trinkmengenreduktion, die von Ihnen in dem Dossier angegebene Trinkmengenreduktion zugrunde legend und dann auf ein ganzes Leben projiziert, macht das 104.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir noch Herrn Friede. Dann müssen wir einmal kurz die Kosten und die Patientenzahlen abhaken. Dann machen wir hier einen Cut, weil das jetzt auch irgendwie immer nur noch zu Kreisdiskussionen führt.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Ich wollte nur noch einmal darauf eingehen, was eben hinsichtlich der Surrogatdiskussion ausgeführt wurde. Die erscheint mir sehr wichtig, weil wir als patientenrelevante Endpunkte Morbiditätsdaten verwendet haben und diese Daten zur Trinkmenge und zur Trinkhäufigkeit genau die Parameter sind, die von der EMA zur Durchführung klinischer Studien in diesem Indikationsgebiet angewendet und empfohlen werden; das heißt, es sind valide Endpunkte.

Darüber hinaus wird natürlich thematisiert, dass wir im Rahmen der Dossiererstellung eine Validierung entsprechend der G-BA-Methodik durchgeführt haben. Hier haben wir für beide Endpunkte, sowohl für die schweren Trinktage als auch für die Trinkmenge, eine Validierung durchgeführt, wo wir die wahren Endpunkte CDI sowie Skalen wie die Trinkskala verwendet haben oder auch Leberenzyme. Hier haben wir sehr gute Korrelationen festgestellt, sodass wir daraus folgern: Die Endpunkte, die wir hier untersucht haben, sind nicht als Surrogatparameter zu bezeichnen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage jetzt nach den Patientenzahlen. Werden die vom pU angegebenen Patientenzahlen hier als robust angesehen, oder gibt es dazu Diskussionsbedarf? GKV? – Ist okay. Dann zur Menge: eine alle zwei Tage. – Herr Nell, bitte schön.

Herr Dr. Nell: Dazu habe ich eine kurze Rückfrage. Kann es nicht möglicherweise im Widerspruch zur DDD stehen? Sie sagen, jeden zweiten Tag. Die DDD ist meines Wissens 18.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Sie haben recht. Die DDD ist definiert mit 18 mg. Quelle der DDD ist normalerweise die WHO. Die WHO hat auch 18 mg festgelegt mit dem Zusatz: an Tagen, an denen eine Tablette eingenommen wird. Das heißt logisch, ich muss eine ganze Tablette einnehmen,

sie ist nicht teilbar; das heißt, wenn ich eine Tablette einnehme, sind es 18 mg. Aber wenn ich keine einnehme, sind es 0. Auch in den Erläuterungen zum deutschen ATC steht entsprechend, dass ja die DDD nicht zwingend tatsächlich den therapeutischen Bedarf abbildet. Wir haben nun einmal, wenn man so will, die komfortable Lage, dass wir tatsächlich Evidenz auf dem höchsten Niveau haben und man das patientenindividuell untersuchen kann. Man kann hier wirklich in drei pivotalen Studien über die Zeiträume gemäß der Arzneimittel-Richtlinie die Einnahmefrequenzen messen bzw. bewerten und stellt fest: Sie sind etwas mehr als jeden zweiten Tag zwischen 58 bis 61 Prozent und damit weit von dieser theoretischen Annahme entfernt, wenn ich vorgehen darf, die das IQWiG zugrunde gelegt hat: theoretisch an ausschließlich einem Tag im Behandlungszeitraum oder aber theoretisch an jedem Tag. Ich glaube, hier sind wirklich Daten zur Evidenz vorhanden, mit denen wir das berechnen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Nell? – Dann Herr von der Goltz.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Ich möchte gerne noch einmal auf den wesentlichen Kommentar von Frau Grell eingehen, dass wir mit nicht korrekten Zahlen arbeiten. Ich habe jetzt noch einmal in die Tabelle der Arbeit von Balldin geschaut – da können wir jetzt endlich gemeinsam reingucken – und sehe, dass, wenn es um den Alkoholkonsum pro Tag geht, was ein durchschnittlicher Wert ist, dieser auch in unserer Tabelle mit 81 bis 96 g pro Tag angegeben worden ist. Die Zahl, die Sie verwendet haben – nachvollziehbarerweise, ich kann verstehen, dass einen das durcheinanderbringen kann – ist der Alkoholkonsum per Trinktag. Das sind wesentliche Unterschiede, und das sind dann 148 bis 155. In den Nalmefen-Studien ist das Maß Gramm pro Tag, was ein Durchschnittswert ist, und nicht Gramm pro Trinktag. Oder habe ich das immer noch nicht richtig verstanden?

Frau Dr. Grell: Dort steht plus/minus. Da steht 81 plus/minus 38, das heißt, es gibt diesen Range an. Und den Range haben Sie nicht genommen, sondern Sie haben dann den Range ohne plus/minus 38 genommen. Habe ich das richtig verstanden? Sie haben also nur 81 und 94 genommen, aber Sie geben 96 an. Deswegen habe ich das auch nicht verstanden.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Aber das Plus/Minus ist die Standardabweichung. Das ist nicht der Range, das ist die Standardabweichung.

Frau Dr. Grell: Aber was haben Sie denn dann als Wert genommen? 96 gibt es ja auch nicht.

Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck): Doch. Es gibt 96. Wir verlieren uns in Details. Ich sehe das auch an den Gesichtern des Restes der Runde. Aber ich wollte das trotzdem nicht so unkommentiert lassen. Ich meine, das ist die Standardabweichung und kein Range. Das ist ein Unterschied. Das passt. Sonst wäre es in dieser Tabelle auch nicht so dargestellt gelassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wenn jetzt kein Widerspruch seitens der Bänke kommt, sehe ich hinsichtlich dieser Fragestellung, jedenfalls im Augenblick, keinen Tatbestand, der für das Ergebnis der Nutzenbewertung von solcher Relevanz ist.

(Herr Dr. Von der Goltz (Lundbeck): Da haben Sie Recht!)

– Nein. Ob ich Recht habe, das müssen andere beurteilen; denn es entscheiden ja die Bänke und nicht Sie.

Aber nur der guten Ordnung halber würde ich einfach vorschlagen, dass man versucht, nachdem wir die Nummer hier durch haben, das vor der Tür vielleicht noch zu klären, damit eben die methodischen Dinge dann auch zwischen den Beteiligten klar sind.

Ich habe noch eine Wortmeldung von Herrn Gerber-Grote. Ich nehme an, zu den Einnahmemengen.
– Bitte schön.

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich denke, man muss hier schon konsistent bleiben, auch über Dossiers hinweg. Auch andere Hersteller haben schon versucht, hier Studien vorzulegen, die sie selber durchgeführt haben, anhand derer sie dann eben eine Menge bestimmt haben, wo sie also gesagt haben, da fließt entweder Überleben mit ein oder eben auch Therapieadhärenz oder Einnahmetreue, wie auch immer Sie es nennen wollen. Ich denke, wir sind nach wie vor über alle Dossiers hinweg konsistent geblieben, und deswegen werden wir auch dabei bleiben. Zum Beispiel haben wir auch bei Erkrankungen, wo Kortikosteroide eben zwischen gar nicht und täglich eingenommen werden können, eine Spanne bestimmt, und die ist dann nun mal eben zwischen Null und voller Ausschöpfung, also maximal eine Tablette pro Tag. Deswegen halten wir das im Vergleich mit anderen Dossiers für konsistent und für richtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Klarstellung mit Blick auf die Methodik des IQWiG, die jetzt wieder Gegenäußerungen provoziert. – Herr Kessel-Steffen, bitte.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Ich möchte nur ganz kurz sagen: Wir haben hier die Situation, dass wir Evidenz haben. Wir sind raus aus dem Theoretischen, denn wir haben wirklich diese Zahlen vor uns liegen. Der Appell ist nichts anderes, als die vorhandene Evidenz zu verwenden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis, der ja auch unserem gesetzlichen Auftrag entspricht, auf der Basis bestverfügbarer Evidenz die Entscheidungen zu treffen.

Ich gucke in die Runde. Gibt es noch weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen kurz noch einmal Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenfassend Stellung zu nehmen und die heutige Anhörung zu reflektieren. So kurz wie möglich, ohne Ihnen das Wort abschneiden zu wollen, weil wir jetzt schon eine Dreiviertelstunde über die Zeit sind. – Danke schön.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Herzlichen Dank für das abschließende Wort. – Ich denke, es war eine sehr faire, offene Anhörung. Was sehr gut war: Es sind unterschiedliche Argumente vorgetragen worden; auch wir hatten Gelegenheit, unsere entsprechend vorzutragen. Ich sehe unsere Position jetzt nicht widerlegt. Von daher ist unsere Position nach wie vor, dass die identifizierten Studien vergleichbar sind, ein Vergleich durchgeführt werden kann und dieser Gegenstand des eingereichten Dossiers war. Das IQWiG hat draufgeschaut, ist zu seinem Urteil gekommen. Ich denke, der G-BA steht nun in der Verantwortung, sich ebenfalls mit den eingereichten Daten auseinanderzusetzen, den Zusatznutzen auf Basis des indirekten Vergleichs zu bewerten und das dementsprechend in seine Entscheidungsfindung mit eingehen zu lassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank auch dafür, dass Sie hier waren, uns Rede und Antwort gestanden haben. In der Tat: Wir werden das jetzt zu gewichten und zu bewerten haben und dann entsprechend eine Entscheidung treffen.

Wir werden uns im Laufe des Jahres wahrscheinlich noch ein paar Mal sehen. Deshalb sage ich: Bis zum nächsten Mal!

Mir wäre wirklich daran gelegen, wenn man die Frage der Tabelle mit Frau Grell vielleicht doch noch klären könnte, weil ich das nicht so im Raum stehen lassen möchte. Ich will nur der Fairness halber die anderen nicht so lange vor der Tür stehen lassen, bis wir hier Tabellenkunde betrieben haben.

Danke schön, dass Sie da waren. Ich schließe damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11.46 Uhr