

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Mai 2015
von 11.02 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santen GmbH**:

Herr Ernst
Herr Prof. Dr. Neubauer
Herr Dr. Schmöller
Herr Dr. Schwenke

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

Herr Prof. Dr. Erb (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Ziemssen

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

Frau Lietz

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens von Taptiqom®. Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30.03.2015, zu der Stellungnahmen eingegangen sind.

Wir werden uns heute auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, in der das IQWiG zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht belegt sei, vor allen Dingen mit der Fragestellung befassen müssen, inwieweit hier im konkreten Fall die Konservierungsmittelfreiheit ein Tatbestand sein kann, aus dem ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Wir haben auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG den Sachverhalt zu diskutieren, dass bei keinem der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zutage getreten ist. Wir werden uns – das hatte ich bereits gesagt – damit beschäftigen müssen: Ist die Konservierungsmittelfreiheit für sich genommen ein Tatbestand, aus dem ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann? – Wenn man das bejahen würde, dann stellte sich immerhin noch die weitere Frage, ob daraus hier im konkreten Fall ein Zusatznutzen abgeleitet werden könnte; denn die Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit wäre hier im konkreten Fall problematisch, weil beide Behandlungsarme in letzter Konsequenz konservierungsmittelfreie Präparate beinhalten. – Das sind aus meiner Sicht die zentralen Punkte, über die gesprochen werden muss.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung – ich muss die Namen für das Protokoll abfragen – zunächst Herrn Ernst, Herrn Professor Neubauer, Herrn Dr. Schmöller und Herrn Dr. Schwenke – heute unter anderem Firmennamen – vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Herrn Professor Ziemssen, dann Frau Lietz vom BPI sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Herr Professor Erb ist nicht anwesend.

Zum Ablauf: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Institution benennen, bevor Sie hier Ihre Wortbeiträge abgeben.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, hier zu den aus seiner Sicht relevanten Punkten kurz Stellung zu nehmen. Dann würden wir in die Frage- und Antwortrunde einsteigen. Wer möchte beginnen? – Herr Ernst, bitte schön.

Herr Ernst (Santen): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einleitung zu dieser Anhörung, in der Sie schon einige Punkte angesprochen haben, die auch wir gerne mit Ihnen gemeinsam diskutieren möchten. Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, mit Ihnen heute persönlich in Kontakt zu treten. Wir freuen uns sehr, hier zu sein, zumal auch das Unternehmen Santen das erste Mal im Rahmen eines AMNOG-Verfahrens an einer Anhörung beteiligt ist.

Gerne möchten wir die Gelegenheit nutzen, das Unternehmen Santen kurz vorzustellen. Santen Pharmaceutical ist ein forschendes pharmazeutisches Unternehmen, 1890 in Japan gegründet, und hat sich auf die Entwicklung und den Vertrieb von ophthalmologischen Medikamenten spezialisiert, unter anderem auch für sehr seltene Erkrankungen. Der Hauptsitz in Europa befindet sich wie die Niederlassung in Deutschland in München.

Gerne möchte ich Ihnen auch kurz unsere Teilnehmer vorstellen – Sie hatten die Namen ja bereits erwähnt –: Neben mir sitzt Herr Professor Neubauer, der uns als Augenarzt bei den medizinischen Fragestellungen unterstützt. Dann kommt Herr Dr. Schmöller, als Manager Market Access Europa tä-

tig. Herr Dr. Schwenke, der Ihnen bereits bekannt ist, unterstützt uns im Bereich der statistisch-methodischen Fragestellungen. Mein Name ist Frederic Ernst, und als Leiter Market Access Europa freue ich mich, heute das Unternehmen hier repräsentieren zu können.

Einer unserer internen japanischen Leitgedanken heißt: Tenki ni sanyo suru. – Das bedeutet so viel wie: Wir fokussieren uns auf die wesentlichen Dinge. – Von daher möchte ich auch die Gelegenheit nutzen, im Nachgang zu unserer Stellungnahme die drei wesentlichen Punkte zusammenzufassen.

Erstens. Taptiqom[®] ist ein wirksames und sicheres Arzneimittel. Den Nutzen von Taptiqom[®] haben wir mit der klinischen Studie 201051 nachgewiesen. Diese liegt ebenfalls unserer Stellungnahme bzw. auch dem Nutzendossier zugrunde. Natürlich haben wir uns mit der IQWiG-Dossierbewertung im Detail auseinandergesetzt und sind auf sämtliche Punkte in unserer Stellungnahme eingegangen. Unter anderem haben wir auch Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, die spezifisch auf die vom IQWiG definierte Teilpopulation der mit Monotherapie vorbehandelten Patienten eingehen. Auch hier sehen wir zur Gesamtpopulation konsistente Ergebnisse.

Zweitens. Den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen begründen wir mit der Konservierungsmittelfreiheit von Taptiqom[®]. Den Nutzen haben wir aus der klinischen Studie 201051 hergeleitet. Für die Herleitung des Zusatznutzens haben wir die klinische Praxis, weitere publizierte klinische Studien und relevante Leitlinien herangezogen, sodass wir aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit von einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgehen.

Drittens. Das Glaukom ist eine chronisch progressive Erkrankung und bedarf einer topischen Dauertherapie; auch das ist ein wichtiger Punkt. Bei der Daueranwendung besteht aufgrund von Konservierungsmitteln die Gefahr des Auftretens von patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen wie zum Beispiel der Augenerkrankung, auch Ocular Surface Disease genannt, abgekürzt OSD, oder sonstiger irreversibler Schädigungen am Auge. Die Patientenrelevanz der Ocular Surface Disease steht außer Frage. Taptiqom[®] enthält keine Konservierungsstoffe, sodass die gerade genannten irreversiblen Schädigungen am Auge vermieden werden. Grundsätzlich profitieren alle Glaukom-Patienten von einer konservierungsmittelfreien Therapie, insbesondere aber diejenigen, die bereits Augenerkrankungen entwickelt haben oder entsprechende Risikofaktoren hierzu aufweisen. Diese Patientenpopulationen haben wir in unserem Nutzendossier als „Populationen von besonderem Interesse“ bezeichnet. Der überwiegende Teil der Literatur beziffert die Prävalenz hierbei mit etwa 50 Prozent, was in der Gesamtschau bedeutet, dass etwa jeder zweite Patient, der an Grünem Star leidet, hiervon betroffen ist.

Wir hoffen natürlich, dass wir mit der Stellungnahme schon bereits offene Fragen klären konnten. Selbstverständlich stehen wir Ihnen im Rahmen der Anhörung gerne für weitere Fragen zur Verfügung. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Ernst. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie eine konservierungsmittelfreie Fixkombination jeweils mit konservierungsmittelfreien Monosubstanzen verglichen. Also können Sie einen Zusatznutzen für Konservierungsmittelfreiheit in dieser Studie natürlich nicht nachweisen, da ja auch diese Monosubstanzen konservierungsmittelfrei sind. Das heißt, es ist also die konservierungsmittelfreie Fixkombination Ihres Medikaments, die Sie möglicherweise als Innovation ansehen. Aber wäre es dann nicht von Vorteil gewesen, wenigstens die Lebensqualität zu untersuchen, also Einmalgabe vs. Zweimalgabe zu vergleichen und zu schauen, wie sich beides auf die Lebensqualität auswirkt? Aber wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie Lebensqualität ja nicht untersucht.

Herr Ernst (Santen): Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt an. Lebensqualität ist aus unserer Sicht natürlich auch ein zentraler Parameter und ein zentraler Endpunkt, den wir, wie Sie richtig erwähnt haben, in der Studie 201051 nicht als Endpunkt integriert haben. In puncto Lebensqualität sehen wir in der Konservierungsmittelfreiheit hinsichtlich Vermeidung von Langzeitfolgen, insbesondere auf der Augenoberfläche, natürlich einen Anhaltspunkt bzw. einen für die Lebensqualität wichtigen Parameter. Aber in der Studie konnten wir aufgrund von nicht vorliegenden validierten Instrumenten, die auch in dieser Indikation geeignet sind, keinen entsprechenden Endpunkt integrieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Die Konservierungsmittelfreiheit gibt es ja schon bei den Monosubstanzen. Ich verstehe jetzt nicht, wo Sie da den Zusatznutzen ableiten. Eigentlich müsste die Argumentation doch folgende sein: Die Kombination muss man, auch wenn sie zwei Medikamente beinhaltet, nur einmal tropfen, während man das andere zweimal tropfen muss. – Das würde ich nachvollziehen können. Aber die Konservierungsmittelfreiheit gab es ja schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Das ist ein absolut richtiger Punkt. Allerdings haben wir in der eingeschlossenen Studie, die in die Nutzenbewertung eingegangen ist, die Gabe Kombimittelpräparat vs. die Gabe von Einzelpräparaten verglichen, jeweils konservierungsstofffrei. Insofern ist dieser Zusatznutzenaspekt darüber abgedeckt. Nicht abgedeckt ist damit sozusagen die Frage Konservierungsstofffreiheit vs. Nichtkonservierungsstofffreiheit. Das sind zwei verschiedene Sachen. Der eine Aspekt ist über die Studie abgedeckt.

Das Problem, das man dabei bedenken muss, ist, wie so eine Studie gemacht wird. Sie müssen sie komplett verblinden; das heißt, Sie werden ein Problem haben, Einmal- vs. Zweimalgabe in einer RCT gut abzubilden. Denkbar sind solche Designs natürlich, sie sind aber schwierig. Diese Studie ist nicht darauf fokussiert gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen hatte sich gemeldet und wird jetzt hoffentlich auch etwas zum Zusatznutzen sagen, den er aufgrund der Fixkombination ableitet. Sie haben ja doppelt argumentiert. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich wollte vorab kurz Stellung zur Rationale dieser Studie nehmen. Hintergrund war wahrscheinlich auch, dass den klinischen Anwender natürlich erst einmal primär interessiert: „Funktioniert beides gleich gut?“, da der Endpunkt „Senkung des Augeninnendrucks“ noch mit ins Spiel kommt, der ja in der bisherigen Nutzenbewertung nach vorheriger Vereinbarung ganz außen vor geblieben ist. Das ist natürlich etwas, was im klinischen Alltag durchaus von Relevanz ist. Bei allen Problemen mit diesem schwer zu validierenden Endpunkt interessiert es uns natürlich sehr wohl, ob bestimmte Augentropfen besser oder schlechter senken.

Zur Bewertung: Es werden jetzt zwei Kriterien diskutiert. Das eine ist Fixkombination vs. freie Kombination. Man würde eigentlich erwarten, dass da auch ein Nutzen in Bezug auf die Lebensqualität gegeben ist. Dabei ist allerdings, wie Sie sich vorstellen können, der Unterschied einer zweimal täglichen Gabe – im klinischen Alltag morgens und abends, ob das jetzt im Schlafzimmer oder im Bad aufbewahrt oder getropft wird oder woanders – gegenüber der einmal täglichen Gabe noch relativ gering. Jedenfalls würde es sehr große Fallzahlen erfordern, um ihn wirklich zu validieren.

Für uns im klinischen Alltag ist natürlich der Punkt der Adhärenz bei der Fixkombination von viel entscheidenderer Bedeutung. Da spielt die Exposition der Augenoberfläche während der jahrelangen Therapie eine Rolle. Man darf da nach unserer Auffassung durchaus die Erfahrungen berücksichtigen, die in anderen Studien gemacht wurden, dass nämlich die Adhärenz mit zunehmender Anzahl von Präparaten oder zunehmender Häufigkeit der Tropfapplikation in die Knie geht. Es gibt da aus den unterschiedlichsten Bereichen Studien, aber natürlich keine gezielten Versorgungsdaten für dieses Präparat zu diesem Zeitpunkt.

Das zweite Kriterium, das hier diskutiert wird, ist die Frage der Konservierungsmittelfreiheit. Trotz aller Schwierigkeiten, das zu quantifizieren und auf diesen konkreten Fall mit den zur Verfügung stehenden Vergleichspräparaten zu übertragen, würden wir hier ganz klar aus der wissenschaftlichen Evidenz heraus einen Vorteil in der klinischen Anwendung sehen, weil die betroffenen Patienten wirklich über Jahre tropfen. Deshalb ist es auch Teil der europäischen Guidelines, dass in dem Moment, wenn eine Dauertherapie erwartet wird, in der Regel konservierungsmittelfreie Präparate empfohlen werden. Es gibt den ganz klaren Zusammenhang: Sollte ein Patient dann doch mal operationsbedürftig werden – ich nehme an, Professor Erb ist gerade bei einer Glaukom-Operation aufgehalten worden –, ist die Erfolgsrate deutlich höher, je geringer die Exposition mit Konservierungsmitteln – hier ist Benzalkoniumchlorid das am häufigsten verwendete – in der Vergangenheit war. Deshalb ist es für uns als klinische Anwender durchaus wichtig, konservierungsmittelfreie Präparate zur Verfügung zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächstes habe ich Frau Urban.

Frau Dr. Urban: Sie haben ja versucht, den Vorteil Ihrer Konservierungsmittelfreiheit anhand einer Literaturrecherche zu zeigen. Meine Frage ist nun, ob Sie auch mal geschaut haben, ob nicht vielleicht ein indirekter Vergleich möglich wäre.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Wir haben uns das tatsächlich angesehen. Der eine Punkt ist: Für das Dossier hatten wir einen Head-to-Head-Trial zur Verfügung, der letztendlich auch gegenüber der freien Kombination aus Einzelwirkstoffen angesetzt war. Das heißt, wir haben letztendlich die höchstmögliche Evidenzstufe gehabt und sie dementsprechend auch ins Dossier aufgenommen.

Wir haben zusätzlich überlegt, wogegen man einen indirekten Vergleich machen müsste. Das wäre eventuell ein anderes Fixdosis-Präparat. Hier bestanden einige Probleme. Das hat dazu geführt, dass wir das nicht durchgeführt haben. Insbesondere stellt sich natürlich die Frage, inwieweit der Vergleichskomparator in den jeweiligen Studien vergleichbar ist. Ein direkter indirekter Vergleich wäre hier nicht möglich gewesen. Das heißt, man hätte einen adjustierten indirekten Vergleich führen müssen, was natürlich insgesamt zu einer Situation geführt hätte, von der wir uns nicht erhofft hätten, einen Zusatznutzen nachweisen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Her Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Zurückkommend auf das, was Frau Bickel gesagt hatte, habe ich eine Frage zum Zusatznutzen aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit. Sie argumentieren im Dossier und auch in den Stellungnahmen ja, dass Konservierungsmittelfreiheit per se ein Zusatznutzen ist. Herr Ziemssen hat gerade klargestellt, dass man heutzutage maßgeblich eher konservierungsmittelfreie Präparate geben würde. Mich interessiert: Wie leiten Sie den Zusatznutzen der Fixkombination Tafluprost/Timolol vor dem Hintergrund ab, dass es tatsächlich konservierungsmittelfreie Alternativen gibt?

Auf welcher Basis soll das passieren, wenn das eigentlich kein Alleinstellungsmerkmal für dieses Präparat ist?

Herr Dr. Schmöller (Santen): Es ist tatsächlich so, dass der Zusatznutzen, den wir für Taptiqom® sehen, ausschließlich auf der Konservierungsmittelfreiheit basiert. Das heißt, wenn wir uns andere konservierungsmittelfreie Fixdosiskombinationen ansehen, sehen wir durchaus, dass es hier in dem Sinne keinen Zusatznutzen gibt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die einzelnen Prostaglandin- oder Prostamid-Wirkstoffe hinsichtlich der Wirksamkeit und auch der Sicherheit vergleichbar sind. Es geht wirklich um diesen Zusatznutzen, der sich gegen die Konservierungsmittelhaltigkeit richtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vor der Nachfrage von Herrn Vervölgyi will ich für mich zur geistigen Strukturierung folgende Frage stellen: Wenn es konservierungsmittelfreie Behandlungsalternativen gibt, Sie aber zugleich sagen, Ihr Vorteil leite sich aus der Konservierungsmittelfreiheit ab, liegt der Vorteil dann in der Kombination von Konservierungsmittelfreiheit und niedrigerer Tropffrequenz, also der Einmalgabe, die Herr Professor Ziemssen eben hier adressiert hat, oder worin liegt der? Es könnte ja nur der Punkt sein, dass man sagt: Es gibt eine Behandlungsalternative, die auch konservierungsmittelfrei ist, aber da muss ich morgens und abends tropfen, also die hinsichtlich der Compliance der Patienten – wir wollen dabei einmal außen vor lassen, ob es auf dem Nachtkomödchen steht, ob ich morgens oder abends tropfe – in bestimmten Fällen, wie Herr Ziemssen eben sagte, bei einer Langzeitanwendung zu nachteiligeren Wirkungen führen könne. – Leiten Sie also aus der Einmalgabe plus Konservierungsmittelfreiheit den Zusatznutzen ab? Ansonsten verstehe ich es nämlich nicht.

Es ist hier ja schon dreimal die Frage ist gestellt worden: Wenn konservierungsmittelfreie Behandlungsalternativen da sind und auch Ihr Produkt konservierungsmittelfrei ist, was soll es da – andere haben es auch hübsch –, dass es ein neues Produkt gibt, das konservierungsmittelfrei ist? – Also muss es noch einen Add-on-Faktor geben. Das könnte nur das sein, was Herr Ziemssen hier eben dargestellt hat. Alles andere trägt für mich jetzt einfach, ohne ein Ergebnis vorwegzunehmen, aber jedenfalls nach der Parallelwertung in der Leidenssphäre, die ich bislang angestellt habe, nicht. – Herr Vervölgyi, bitte, Sie wollten eine Frage stellen.

Herr Dr. Vervölgyi: Das, was Sie gerade gesagt haben, fasst zusammen, was ich fragen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann haben wir uns ja von der Parallelwertung in der Leidenssphäre an die fachliche Sphäre angenähert. – Herr Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Ich darf zumindest den Versuch starten, das zu erklären. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in keiner Weise zwischen konservierungsmittelhaltig und konservierungsmittelfrei unterschieden. Entsprechend war da keine Differenzierung möglich. Wenn wir unterscheiden würden zwischen konservierungsstofffreier Klasse und konservierungsstoffhaltiger Klasse – ich würde es, zumindest im Kopf, wirklich so als Klassen bezeichnen –, dann würden wir innerhalb der konservierungsmittelfreien Klasse nicht den Zusatznutzen begründet sehen, wobei heute etwa 75 Prozent – je nach Quelle schwankt es ein bisschen – konservierungsmittelhaltig sind. Uns geht es um die Unterteilung in konservierungsmittelhaltig und konservierungsmittelfrei. Fixdosis und Einmalgabe bzw. Zweimalgabe ist eine andere Geschichte. Das ist etwas, was auch im Rahmen der IQWiG-Bewertung – – Dafür gibt es Studiendaten, auch wenn die für Adhärenz natürlich in der kurzen Zeit nicht abbildbar sind. Aber diese Unterteilung konservierungsmittelhaltig vs.

nichtkonservierungsmittelhaltig halten wir für essenziell. Da sehen wir auch die Unterschiede, die sich gegenüber der konservierungsmittelhaltigen Therapie herausstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Fragen, Anregungen, Wünsche? – Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Von mir kommt noch folgender Wunsch: Sollte es noch einmal ein ähnliches Beispiel geben, dass es einen so schwierig zu validierenden primären Endpunkt wie den Augeninnendruck gibt – das hat ja verschiedene Gründe, Messungenaugigkeiten oder auch, dass innerhalb der Krankheitsprogression der Augenwert unterschiedlichen Stellenwert hat –, würde ich trotzdem dafür plädieren, diesen quasi beschreibend mit aufzunehmen. Sonst haben wir das Problem, dass wir uns sehr stark von der klinischen Anwendung trennen. Was diskutieren wir denn konkret mit dem einzelnen Patienten? – Wir diskutieren Therapieziele wie den Zieldruckbereich. Das ist so ähnlich, wie wenn Sie in einer Autozeitschrift eine Bewertung vornehmen, sich aber den Benzinverbrauch gar nicht ansehen und sagen, man könne ihn ja nicht bewerten. – Das, was man hinterher daraus macht, ist, wie ich meine, eine zweite Sache, aber es ist wichtig, glaube ich, dass man auch den eigentlichen Wirkmechanismus trotz aller methodischer Probleme nicht ganz außen vor lässt. – Das nur als Wunsch für die Zukunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Neubauer, dann Herr Schwenke.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Ich denke, das ist ein wichtiger Punkt: Der IOD ist aus klinischer Sicht und auch im Zulassungsverfahren der zentrale Endpunkt, letztlich ist er aber ein Surrogat; man kann das vielleicht mit PFS in der Onkologie vergleichen. Er lässt sich schwer validieren; deswegen haben wir ihn in unser Dossier, auch nach der vorangegangenen Diskussion mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss und in Kenntnis der IQWiG-Methodik, eben nicht eingeschlossen. Wir sind uns aber einig, dass er ein primärer, sehr wichtiger klinisch relevanter Faktor ist.

Wir haben stattdessen andere Endpunkte eingeschlossen. Wir haben versucht, einen klinisch relevanten Endpunkt „Ocular Surface Disease“ zu etablieren, basierend auf der anerkannten Nebenwirkungseinteilung, um hier eben auch die Patientenrelevanz und die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten. Das IQWiG hat ja mit „Gesichtsfeld“ und „Lebensqualität“ noch zwei weitere Endpunkte eingeschlossen.

Das Gesichtsfeld ist ohne Zweifel sehr wichtig, kann uns aber aufgrund der kurzen Zeiträume und unter Berücksichtigung der hohen Varianz des Gesichtsfeldes – die Leitlinien sprechen von drei bis fünf Gesichtsfelduntersuchungen, die man braucht, um überhaupt einen Trend vernünftig aussagen zu können – in den typischen Studienzeiträumen von einem halben Jahr/einem Jahr leider nicht wirklich weiterhelfen.

Sehschärfe kommt beim Glaukom erst in sehr späten Stadien zum Tragen, weil die Sehschärfe als zentrales Sehen erst am Ende betroffen ist; die Gesichtsfelddefekte kommen deutlich vorher vor. Insofern kann uns in den typischen Populationen, die man untersucht und die auch klinisch überwiegend vorherrschen, die Sehschärfe nicht wirklich weiterhelfen. Wir haben trotzdem die Analysen nachgereicht, erwartungsgemäß ist jedoch kein Unterschied zu sehen.

Also ich denke, IOD ist ein zentraler Punkt; er wird berichtet. Für uns zentral in dem ganzen Verfahren sind aber wirklich die Oberfläche und die Konservierungsstofffreiheit. Hier ist in der Diskussion die Unterscheidung zu machen.

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

Herr Dr. Schwenke (Santen): Um noch einmal methodisch heranzugehen: Bei den klinischen Studien ist eben das Hauptproblem, dass die Endpunkte, die patientenrelevant sind, relativ spät auftreten, weil es eine langsam progrediente Erkrankung ist. Diese sind eben relativ schwierig in den Studien abzubilden, seien es Gesichtsfeld, Sehschärfe oder auch Adhärenz. Selbst wenn man die Adhärenz untersuchen wollte, müsste man Jahre warten, was in klinischen Studien relativ schwierig zu machen ist. Das kann man eben nur im Nachgang tun, aber nicht in den zulassungsrelevanten Studien, sodass man hier ganz grundsätzlich immer ein Problem haben wird. Das sieht man – Herr Neubauer hat es ja angesprochen – zum Beispiel auch bei PFS in der First Line, wo man auch lange warten muss, bis das Event „Tod“ eintritt. Hier ist es so: Man muss relativ lange warten, bis das Gesichtsfeld eingeschränkt ist, bis die Sehschärfe eingeschränkt ist, sodass man das in Studien schlecht abbilden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking: Ich nehme das zum Anlass für eine Frage – ich weiß nicht, wer sie beantworten will, Herr Professor Neubauer oder Herr Ernst –: Haben Sie die Absicht, Langzeitstudien zu diesen Themen aufzusetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ernst, bitte.

Herr Ernst (Santen): Mit Sicherheit ist das ein sehr interessanter Punkt, aber aktuell haben wir keine Langzeitstudien in der Planung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Nur noch als Anregung: Adhärenz kann man relativ schnell messen. Klassisch wurde in Studien nur mit berichteter Adhärenz gearbeitet, oder es wurden die Tropffläschchen nachher gewogen oder ausgewertet. Heutzutage gibt es aber natürlich auch gechipte Tropfflaschen, die, wenn man erst einmal die Hürden mit der Ethikkommission überwunden hat, durchaus relativ schnell und zuverlässig zeigen, wie gut oder schlecht innerhalb klinischer Studien getropft wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das habe ich zum ersten Mal gehört: gechipte Tropfflaschen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Big brother is watching you.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Katze ist gechipt, das weiß ich.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Aber die Patienten wissen, dass sie überwacht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar, danke schön. – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Wo wir jetzt schon einmal in die Diskussion zum Surrogat IOD eingestiegen sind, würde ich Herrn Ziemssen gerne etwas fragen. Sie sagen, IOD ist in der Praxis im Prinzip das anerkannte Therapieziel, und Sie messen ihn ja auch, soweit ich das sehe. Wie schätzen Sie denn die Validität des Endpunktes IOD ein? Wenn wir jetzt nach Langzeitstudien fragen: Gibt es denn schon entsprechende Langzeitstudien?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es gibt diverse große Glaukom-Studien, aber das große Problem ist, wie ich vorhin so ein bisschen versucht habe anzudeuten, dass es sehr stark davon abhängt, in welcher Population Sie eine Studie durchführen. Bei einem Augeninnendruck von 70 oder 80 ist man vielleicht in einer halben Stunde oder einer Stunde blind. Es gibt aber Menschen, die trotz eines Augeninnendrucks von 20 oder 25 dadurch ihr Leben lang keine funktionelle Einschränkung erleiden, wohingegen es Menschen gibt, für die schon ein Augeninnendruck von 18 zu hoch wäre. Das heißt, wir unterscheiden unterschiedliche Glaukom-Formen, die auch eine unterschiedliche Progression zeigen, und auch der Zieldruckbereich ist davon abhängig, innerhalb welches Glaukom-Stadiums ich mir das anschau. Bei einer frühen Erkrankungsform hat man eine große Reserve und mehr Toleranz, wenn ich schon sehr viel zerstörtes Gewebe habe, wenn also nur noch wenige Neurone erhalten sind, muss ich die Ziele strenger setzen. Deshalb sind funktionelle Parameter wie Visus oder Gesichtsfeld – das Gesichtsfeld ist am Anfang ja nur außen eingeschränkt, ohne dass im Lebensalltag sofort eine Beeinträchtigung auftritt – relativ schwer zu quantifizieren, gerade wenn ich Endpunkte in der Form haben möchte, wie sie sich das IQWiG wünscht. Von daher würde ich schon sagen: Es ist natürlich sinnvoll, das im klinischen Alltag als den entscheidenden objektivierbaren Wert zu nehmen und ihn auch mit den Patienten zu diskutieren. In dem Moment, in dem ich aber in Studien reingehe – das sind ja meistens Langzeitstudien – ist die Übertragbarkeit auf eine Gesamtpopulation recht schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Eine kurze Anmerkung. Die Diskussion zu Beginn der Anhörung drehte sich um den Anspruch des Zusatznutzens aus der Konservierungsmittelfreiheit. Die Frage ist nur: Die Definition der Vergleichstherapie seitens des G-BA sieht im Grunde genommen klar ein Alternativverhältnis für konservierungsmittelhaltige und -freie Mittel vor. Inwiefern hier ein Ergänzungsverhältnis dieser Präparate zweckmäßig wäre oder nicht, das ist noch einmal zu bedenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen? – Herr Schmöller, bitte.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Danke. – Wir haben noch ein Thema auf der Agenda, das wir bisher noch nicht diskutiert haben, das wir aber gerne diskutieren würden, nämlich das Thema Kosten. Wir hatten in unserem Dossier die Jahrestherapiekosten sowohl für unser Produkt als auch für die Produkte in der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnet. Das IQWiG kam zu anderen Ergebnissen. Insbesondere in der freien Kombination haben wir unterschiedliche Unter- und Obergrenzen. Wir haben versucht, das nachzurechnen, sind aber nicht ganz auf die gleichen Ergebnisse gekommen. Deswegen wollten wir das hier ganz kurz ansprechen. Aus unserer Sicht haben wir drei Themen, wo wir unterschiedliche Annahmen getroffen haben.

Erstens. Das IQWiG hat für die Berechnung der Jahrestherapiekosten einen pauschalen Herstellerrabatt von 10 Prozent für Festbetragsarzneimittel genommen, wohingegen wir uns vor allem auf die berichteten Herstellerabgaben in der Lauer-Steuer fokussiert haben. Hier ist die eine Diskrepanz zu sehen.

Der zweite Punkt, der aus unserer Sicht sehr wichtig ist und den wir auch in der Stellungnahme recht ausführlich beschrieben haben, ist: In der Vergleichstherapie kann man im Bereich der Betablocker eine niedrigere Wirkstoffkonzentration nutzen als die 0,5 Prozent, die aus unserer Sicht sowohl in der freien als auch in der Fixkombination in der Second Line angesagt sind. Das heißt – das haben wir auch in der Stellungnahme beschrieben –: Sobald wir einen Patienten in der Second Line haben, ge-

hen wir davon aus, dass man nicht zu der bei einem Betablocker möglichen niedrigeren Wirkstoffstärke von 0,1 oder 0,25 Prozent zurückswicht, sondern dass man eben konstant bei der 0,5-prozentigen Wirkstoffstärke bleibt, die ja in der First Line Therapie schon erreicht worden ist, um überhaupt in die Second Line zu kommen.

Der dritte Punkt, den wir noch ansprechen wollen: Das IQWiG hat in der Dossierbewertung angemerkt, dass man nicht grundsätzlich von einer Zwei-Augen-Therapie ausgehen könne, sondern dass es durchaus auch möglich wäre, eine Ein-Augen-Therapie durchzuführen. Hierzu haben wir anzumerken, insbesondere auch basierend auf Leitlinien usw., dass beim Glaukom bei der weit überwiegenden Anzahl der Patienten wirklich beide Augen betroffen sind; das heißt, beide Augen müssen gleichzeitig behandelt werden. Also hier zu sagen, dass die Jahrestherapiekosten generell niedriger werden, weil auch die Ein-Augen-Therapie möglich ist, ist aus unserer Sicht wenn überhaupt, dann nur in ganz seltenen Fällen möglich.

Vielleicht noch ein Kommentar zur Berechnung: Es ist so, dass insbesondere beim Betablocker in den Multidosisflaschen 5 ml enthalten sind. Diese reichen bei einer DDD von 0,2 ml pro Tag bei einer Zwei-Augen-Therapie für 25 Tage. Angenommen, man würde eine Ein-Augen-Therapie durchführen, dann müsste sich dementsprechend die Dauer der Therapie mit einer Multidosisflasche verdoppeln; das heißt, wir würden theoretisch von 50 Tagen sprechen. Das würde natürlich zu einer Reduktion der Jahrestherapiekosten führen. Allerdings haben die meisten Timolol-Produkte oder auch Betablocker-Produkte eine Haltbarkeit nach Öffnung von 28 Tagen. Sprich: Wir haben maximal einen Unterschied von drei Tagen bei der sehr kleinen Patientengruppe, bei der nur ein Auge therapiert wird, so dass, wenn überhaupt, nur leichte Änderungen bei den Kosten auftreten würden.

Insgesamt haben wir das Thema Kosten nicht ganz nachvollziehen können, möchten deshalb diese Punkte anmerken und eventuell auch zur Diskussion stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, möchten Sie dazu Stellung nehmen? – Nein. Wir nehmen das zur Kenntnis und werden das nachprüfen. Also, dass wir das zur Kenntnis nehmen, bedeutet nicht, dass das jetzt zu den nicht zu berücksichtigenden Tatbeständen wandert.

Zu Punkt eins: Die Rabatte preisen wir immer ein. Über den zweiten Punkt – Betablocker 0,5 Prozent konstant – müssen wir diskutieren. Punkt drei: Ein-Augen-Therapie und Haltbarkeit von 28 Tagen leuchten mir als Gesichtspunkt jedenfalls ein. Ob dieser hier dann allgemein konsensfähig ist, ist eine völlig andere Frage; aber sei es drum. Dann wäre noch die Frage relevant, wie viel Prozent nur eine Ein-Augen-Therapie brauchen, wenn man maximal zwei oder drei Tage Unterschied hätte, was die Haltbarkeit angeht. Wir werden das zu diskutieren haben. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Eine Frage an die Fachgesellschaft. Ich habe Sie gerade nicken sehen, Herr Professor Ziemssen, als gesagt wurde, dass meist zwei Augen betroffen sind. Ist das so richtig? Können Sie das bestätigen?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Von den Glaukom-Formen sind weit über 95 Prozent bilateral, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

(Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht noch etwas!)

– Ja, Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Wir haben uns zu den Kosten relativ zurückgehalten, nicht umsonst ist der Begriff „Tröpfchenzähler“ fast genauso negativ besetzt wie „Erbsenzähler“. Man könnte aber vielleicht noch einen Gesichtspunkt einbringen. Wir müssen daran denken, dass wir es bei diesem Patientenkollektiv durchaus mit Menschen zu tun haben, die die Tropfen nicht mehr unbedingt selbst applizieren können. Es wäre noch ein relevanter Punkt für den klinischen Alltag, dass die Fixkombination gegenüber einer freien Kombination von Tropfen auch für ambulante Pflegedienste natürlich insgesamt weniger Kosten verursacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anregungen? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen, wenn Sie es wünschen, die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was Ihr Eindruck der hier geführten Diskussion ist. Danach können wir die Anhörung schließen. – Herr Ernst, bitte.

Herr Ernst (Santen): Vielen Dank, Herr Hecken. Dass wir schon durch sind, wundert uns ein bisschen.

Jedenfalls, meine sehr geehrten Damen und Herren, vielen herzlichen Dank für die angeregte Diskussion heute. Zum Abschluss möchten wir natürlich noch einmal betonen, dass wir sehr zuversichtlich sind, dass der G-BA davon überzeugt ist, im Einklang mit der EMA, aber auch mit den EGS-Leitlinien, dass konservierungstofffreie Arzneimittel in der Ophthalmologie eine bestehende medizinische Lücke füllen und alle Glaukom-Patienten hiervon profitieren. Insbesondere möchten wir auch noch einmal betonen, dass die konservierungsmittelfreien Arzneimittel Langzeitfolgen auf der Augenoberfläche vermeiden. Ferner sind wir zuversichtlich, dass der G-BA mit uns übereinstimmt, dass wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sehen. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, die mich fast zu einer Replik reizen würde. Dass konservierungsmittelfreie Produkte hilfreich sind, segensreich sind, ist klar. Die Frage ist, ob es hier um eine Lückenfüllung geht, oder ob wir hier diskutieren, was eigentlich am Ende im Rahmen des § 130b diskutiert werden muss. Das ist nämlich der Aufsetzpunkt für Preisverhandlungen. Konservierungsmittelfreie Produkte oder nichtkonservierungsmittelfreie Produkte – die Lücke ist erkennbar aufgrund der von Ihnen gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorhanden, sonst hätten wir keine, die konservierungsmittelfrei sind. Aber das nur als letzte Bemerkung mit Blick darauf, dass Sie sicher sein können, dass wir den Wert konservierungsmittelfreier Produkte hier schon erkennen. Die Fragen sind eben: Ist das ein Alleinstellungsmerkmal, das Sie hier haben, oder haben das andere Produkte auch? Ist die einmal tägliche Gabe in dieser Kombi ein zusätzliches, additiv hinzuzurechnendes Merkmal, das möglicherweise einen Zusatznutzen generieren kann?

Damit sind wir an dieser Stelle durch. Es gibt keine weiteren Fragen mehr.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Ich sage: Bis zum nächsten Mal! Sie hatten heute ja Ihre Premiere. Wir sehen uns mit Sicherheit noch häufiger. Danke, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 11.42 Uhr