

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ivermectin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2015
von 14.00 Uhr bis 14.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Galderma Laboratorium GmbH**:

Frau Dr. Rojo-Pulido
Herr Dr. Jäckel
Herr Stolskij
Herr Dr. Ecker

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)**:

Herr Burgardt
Herr Dr. Kortland

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

Frau Lietz
Herr Dr. Peters

Angemeldeter **Facharzt für Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Frankfurt**:

Herr Prof. Dr. Schöfer

Angemeldeter **Facharzt für Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**:

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14. 00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Stellungnahmeverfahren Ivermectin. Wir haben heute den Wirkstoff Ivermectin zur Bewertung anstehen. Der heutigen Anhörung liegt die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2015 zugrunde.

Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen im schriftlichen Stellungnahmeverfahren erhalten, zum einen von Galderma GmbH, vom BAH, vom BPI, vom vfa, von Herrn Professor Dr. Schaller, von Herrn Professor Dr. Schöfer, von Herrn Professor Dr. Augustin und von Herrn Professor Dr. Sunderkötter, Stellungnahmen, die sich zum einen mit der Frage beschäftigen, ob hier überhaupt eine Nutzenbewertung nach dem AMNOG angezeigt sei oder überhaupt rechtlich statthaft wäre. Hierzu hat es im Vorfeld zur Aufforderung zur Dossievorlage einen umfänglichen Schriftverkehr zwischen pharmazeutischem Unternehmer und dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegeben, in dem der Gemeinsame Bundesausschuss die Auffassung vertreten hat, dass trotz des Umstands, dass es sich hier um einen bereits seit längerem bekannten Wirkstoff handelt, eine Nutzenbewertung nach dem AMNOG angezeigt sei, weil es sich zum einen um ein Tierarzneimittel gehandelt habe und zum anderen als Humanarzneimittel die Verfügbarkeit in der Bundesrepublik Deutschland nur über Importregelungen gegeben gewesen sei und erst seit dem Zeitpunkt, an dem wir eben zur Dossievorlage aufgefordert haben, eine Verfügbarkeit durch Markteinführung hier in der Bundesrepublik gegeben ist. Eine förmliche Beschwerde – wenn man es so nennen will – wurde entsprechend mit diesen wesentlichen Argumenten und einer ganzen Reihe von Hilfsargumenten in entsprechender Art und Weise beschieden.

Dann werden wir uns, neben dieser Rechtsfrage, die sicherlich noch einmal adressiert wird, beschäftigen müssen mit den angegebenen Therapiedauern des hier in Rede stehenden Wirkstoffes und der Bestimmung der ZVTs, die von den Stellungnehmern als nicht angemessen beurteilt wird. Dann werden wir uns mit der Frage beschäftigen müssen, ob die alleinige Berücksichtigung von MetroGalen als Externum bei der Nutzenbewertung aufgrund unterschiedlicher Therapieschemata der fünf in Deutschland verfügbaren Externa möglicherweise kritisch beurteilt werden muss, und mit der Fragestellung, ob bei der Bestimmung der ZVT zu Recht keine Kombinationen berücksichtigt worden sind. – Das sind die wesentlichen inhaltlichen Punkte, über die gesprochen werden sollte.

Wir haben heute wie üblich die Regelung, dass wir Wortprotokoll über diese Anhörung führen. Deshalb meine ganz herzliche Bitte, dass jeder, der das Wort ergreift, das entsendende Unternehmen oder den entsprechenden Verband benennt, für den er spricht, und das Mikrofon benutzt. Ich muss für das Protokoll noch die Teilnehmer aufrufen. Wir haben für Galderma Herrn Stolskij, Herrn Dr. Jäckel, Frau Dr. Rojo-Pulido und Herrn Dr. Ecker, für den BAH Herrn Burgardt und Herrn Dr. Kortland, für den BPI Frau Lietz und Herrn Dr. Peters, dann Herrn Professor Dr. Schöfer, Herrn Professor Dr. Augustin und für den vfa Herrn Dr. Rasch.

Ich würde jetzt zur Einleitung dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde gehen. Wer macht das? – Herr Stolskij, bitte schön.

Herr Stolskij (Galderma): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank, dass wir heute noch einmal die Gelegenheit haben, über unser neues Arzneimittel Soolantra hier zu sprechen. Sie haben die Namen zwar schon genannt, aber ich möchte meine Kollegen trotzdem kurz vorstellen: zum einen Dr. Rojo-Pulido, die als Medical Advisor unsere verschreibungspflichtigen Produkte und damit auch Soolantra betreut, Dr. Jäckel zu meiner Rechten,

den Leiter der Abteilung Medizin bei Galderma und auch Facharzt der Dermatologie, und Dr. Ecker, der uns bei diesem Projekt unterstützt. Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich betreue die Bereiche Market Access und Gesundheitspolitik.

Bevor wir auf die Einzelheiten der Nutzenbewertung eingehen, würde ich Ihnen gerne und in aller Kürze erläutern, warum wir heute ohne Nutzendossier hier sitzen. Wir sind nicht davon ausgegangen, dass Ivermectin als ein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a SGB V angesehen werden könnte. Der Wirkstoff wurde 1999 in Frankreich zugelassen und in der Folge auch in den Niederlanden. Der Wirkstoff ist im Arzneimittel Stromectol erhalten, das gegen die Krätzmilbe eingesetzt wird. Dieses Arzneimittel wird nach Deutschland importiert und auch erstattet. Das ist alles unstrittig. Im Mai wurden wir dementsprechend aufgefordert, ein Nutzendossier einzureichen, weil der Wirkstoff erstmalig in Deutschland zugelassen wurde und daher neu im Sinne des § 35a SGB V sei. Die Neuheit eines Wirkstoffs wird in § 2 Abs. 1 AM-NutzenV definiert. Demnach ist ein Wirkstoff neu, wenn seine Wirkungen bei seiner erstmaligen Zulassung nicht allgemein bekannt sind. Ein Wirkstoff kann also bei seiner erstmaligen Zulassung bekannt oder nicht bekannt sein; die erstmalige Zulassung alleine führt ausweislich des Gesetzeswortlauts nicht zur Neuheit. Dies wird auch durch die Begründung zur Verordnung bestätigt, die besagt, dass die Regelung des § 2 Abs. 1 AM-NutzenV nicht gilt für Generika oder sonstige Arzneimittel, deren Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft bekannt sind. Und von der Bekanntheit von Ivermectin sind wir nach wie vor fest überzeugt.

Denn – um nur einige Quellen zu nennen –: Das Robert-Koch-Institut, die Landesgesundheitsämter, die Gesundheitsministerkonferenz der Länder, die WHO und zahlreiche nationale und internationale Fachpublikationen empfehlen den Einsatz von Ivermectin. In den Leitlinien gegen Skabies als auch gegen die Larva migrans wird auf die Möglichkeit des Imports von Ivermectin hingewiesen. Ivermectin ist dementsprechend in Deutschland seit langem durch Einzelimporte im Verkehr und wird dementsprechend jeden Tag an Patienten abgegeben, auch das ist unstrittig.

Bevor Sie uns fragen, warum wir uns vorab nicht bei Ihnen gemeldet haben: Der Gesetzeswortlaut in Verbindung mit der Begründung zur Verordnung war und ist in unseren Augen eindeutig. Die medizinische Wissenschaft kennt und verwendet den Wirkstoff jeden Tag. Die Frage muss also vielmehr lauten: Wie kann ein Wirkstoff, wenn er doch jeden Tag in Deutschland verwendet wird, nicht bekannt sein?

All das möchte ich vorweg erwähnen, damit nicht der Eindruck entsteht, wir hätten uns etwas ersparen wollen. Wir wissen auch, dass wir diese unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der Auslegung des § 2 AM-NutzenV heute nicht auflösen können, würden uns aber freuen, wenn die heute anwesenden Experten zumindest einmal kurz bestätigen könnten, dass sie Ivermectin in Deutschland seit Jahren anwenden, auch wenn es eben bis vor kurzem nicht zugelassen war.

Nun würde ich gerne ein paar Worte zum Produkt und zur Nutzenbewertung als solcher sagen. Soolantra mit dem Wirkstoff Ivermectin wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der papulopustulösen Rosazea. Die Rosazea ist eine chronische Entzündung der Haut, meistens im Gesicht, hat dementsprechend auch psychosoziale Effekte und ist bis heute nur symptomatisch zu behandeln. Die Krankheit hat unterschiedliche Ausprägungen, und bei der papulopustulösen Variante wissen wir, dass die Demodex- oder Haarbalgmilbe, die wir alle auf der Haut tragen, Einfluss auf Rosazea hat, da diese Milbe bei den Patienten stark vermehrt auftritt.

Ivermectin hat nun einen dualen Wirkmechanismus, der zum einen antientzündlich und zum anderen auch antiparasitär wirkt. Gerade durch die Entdeckung der Bedeutung der Milbe bei der Rosazea lag der Einsatz eines auch antiparasitären Wirkstoffs nahe. Unsere Studien zeigen, dass Ivermectin ge-

rade bei dieser Variante der Rosazea sehr gut wirkt, da keine der existierenden Therapiealternativen eine zusätzlich antiparasitäre Wirkung entfaltet.

Dies hat auch Bedeutung für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da antibakterielle Wirkungen von Arzneimitteln bei der papulopustulösen Rosazea gar nicht erforderlich oder gewünscht sind. Die hochdosierten Antibiotika, namentlich die Doxycycline, sind in diesem Bereich weder medizinisch sinnvoll noch regulatorisch zugelassen. Das ebenfalls von Ihnen genannte Oraycea ist zwar auch ein Doxycyclin, entfaltet aber durch die niedrige Wirkstoffkonzentration und retardierte Darreichungsform keine antibiotische Wirkung und darf entsprechend der Fachinformation unter Punkt 4.4 gar nicht bei infektiösen Krankheiten eingesetzt werden. Das ist in unseren Augen ein großer Unterschied. Eine schwer infizierte Rosazea ist etwas anderes als eine papulopustulöse Rosazea. Ich denke, auch hier ist sich die Fachwelt einig. Ich würde mich freuen, wenn wir auf diesen Punkt gleich noch einmal eingehen könnten.

Ebenso würden wir uns freuen, wenn wir – Sie hatten es schon angesprochen – noch einmal auf die Therapiedauer von Metronidazol eingehen könnten. Die verschiedenen Fachinformationen sind diesbezüglich sehr unterschiedlich, und es macht unseres Erachtens keinen Sinn, nur die Fachinformation eines Produktes heranzuziehen, da es ja um den Wirkstoff und nicht um ein bestimmtes Produkt gehen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Die Frage der Dossierpflichtigkeit ist eine Frage, die wir heute sicherlich nicht in extenso diskutieren. Ich hatte bereits gesagt, wir haben hierzu einen umfänglichen Schriftverkehr. Nach meiner Einschätzung ist es schon einigermaßen riskant, in Anbetracht dieses Schriftverkehrs trotzdem kein Dossier vorzulegen. Ich will an dieser Stelle nur sagen, dass wir im Beschwerdeverfahren an Herrn Rechtsanwalt Burgardt von Sträter und Kollegen doch sehr umfänglich ausgeführt haben, dass Einzelimporte nach § 73 Abs. 3 AMG weder eine zulassungsähnliche Verkehrsfähigkeit im Sinne des AMG noch eine Erstattungsfähigkeit im Sinne des SGB V begründen. Wir haben hierzu auch sehr umfänglich auf ein Urteil des Bundessozialgerichts rekurriert, in dem das BSG wörtlich ausführt:

Da das deutsche Arzneimittelrecht in Bezug auf die generelle Arzneimittelfreigabe ausschließlich die deutsche oder die EU-erweiterte Arzneimittelprüfung für maßgeblich erklärt und im Übrigen Vorbehalte gegen die Sicherheit und Qualität von im Ausland nach dortigen nationalen Vorschriften zugelassenen Präparaten zum Ausdruck bringt, ist die im Einzelfall mögliche rechtmäßige Arzneimittelbeschaffung aus dem Ausland nicht geeignet, eine zulassungsähnliche Wirkung herbeizuführen; denn damit würde letztlich das nationale arzneimittelrechtliche Zulassungserfordernis für den fast 90 % der Bevölkerung betreffenden Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung allgemein durch eine untergesetzliche Regelung außer Kraft gesetzt ...

Darum ranken sich noch eine ganze Reihe anderer Begründungen. Ich will das nur an dieser Stelle sagen, damit nicht der Eindruck im Raume stehen bleibt, dass wir hier so ganz salopp gesagt haben: Tierarzneimittel, okay, sprechen wir nicht darüber, aber Frankreich-Zulassung und „steht hier im deutschen Markt zur Verfügung“, und „damit überhöht der Gemeinsame Bundesausschuss möglicherweise die Anforderungen, die an eine Dossievorlage zu stellen sind“. Aber, wie gesagt, darauf wird im Folgenden sicherlich noch einzugehen sein. – Danke für diese Einleitung. Herr Kortland, bitte.

Herr Dr. Kortland (BAH): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Vielleicht kurz nach zum Anwendungsbereich und zur Frage, ob eine Dossierpflicht vorliegt. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch geht in § 35a schon in der Überschrift und im ersten Satz eindeutig von einem wirkstoffbezogenen Neuheitsbegriff aus. Es hat also keine produktbezogenen oder indikationsbezogenen Erfordernisse, sondern

es kommt ausschließlich darauf an, ob der Wirkstoff neu ist oder bekannt ist. Die Vorschriften sind schon von Herrn Stolskij zitiert worden. In § 35a SGB V, aber auch in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung wird eben klargestellt, dass Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen solche Arzneimittel sind, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Entscheidend ist die Begründung zu diesem Satz. Die amtliche Begründung zur Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sagt nämlich:

Allgemein bekannt ist ein Wirkstoff, wenn er seit mindestens zehn Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird.

Also für die Frage, ob ein Wirkstoff – wir haben einen wirkstoffbezogenen Neuheitsbegriff – neu, damit Nutzen zu bewerten ist oder ein bekannter Wirkstoff ist, kommt es ausschließlich darauf an, ob der Wirkstoff seit mindestens zehn Jahren in einem der Mitgliedstaaten der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird. Es kommt also nicht darauf an, ob das Arzneimittel in Deutschland bekannt ist oder die Indikation in Deutschland bekannt ist, sondern es kommt ausschließlich darauf an, dass das Arzneimittel, der Wirkstoff, in einem der 28 Mitgliedstaaten medizinisch verwendet wird. Hier ist durch Galderma beschrieben, dass die Substanz als Humanarzneimittel seit 1999 – die Frist ist längst abgelaufen – in Verkehr gebracht wird. Soolantra enthält also einen allgemein bekannten Wirkstoff, der seit mehr als zehn Jahren in der Europäischen Union allgemein medizinisch verwendet wird.

Der Normbefehl aus § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V und § 2 Abs. 1 Satz 1 der AM-NutzenV ist sehr eindeutig, denn es wird ausschließlich auf die allgemeine medizinische Verwendung in einem der Mitgliedstaaten der Europäischen Union abgestellt. Es ist nicht zulässig, dieses – eindeutige – AMG-rechtliche Kriterium durch sozialrechtliche Aspekte oder rechtssystematische Gründe auszulegen mit Blick auf eine Arzneimittelversorgung in Deutschland. Das lässt das Gesetz nicht zu. Dieses Gesetz hat der deutsche Sozialgesetzgeber – nicht der AMG- oder der Gemeinschaftsrechtsgeber – gemacht. Der AMNOG-Gesetzgeber hat in § 35a SGB V und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ausschließlich auf AMG-rechtliche Kriterien zur Feststellung, ob ein Wirkstoff neu ist oder bekannt ist, abgestellt. Diesen – eindeutigen – Normbefehl können wir nicht abändern und durch rechtssystematische Überlegungen verwässern.

Das wäre, so meinen wir, nichts anderes als eine Wiedereinführung des Bestandsmarkts, denn diese Arzneimittel sind seit mehr als zehn Jahren allgemein medizinisch in der Europäischen Union verwendet. Der Bestandsmarkt ist – das wissen Sie – mit der 14. SGB-V-Novelle abgeschafft worden. In der Begründung zur 14. Novelle ist ausdrücklich festgehalten, dass es nunmehr nicht mehr möglich ist, für Arzneimittel mit Wirkstoffen, die vor dem 1. Januar 2011 europaweit zugelassen worden sind, die Nutzenbewertung durchzuführen. Hier fehlt es an einer Aufrufungskompetenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kortland. Ich halte dem nur kurz entgegen – damit das auch im Protokoll steht; dann können wir uns vielleicht den inhaltlichen Diskussionen zuwenden –: Uns hat ein bisschen stutzig gemacht, dass der Wirkstoff Unterlagenschutz erhalten hat und wir unter Ziffer 11 den Hinweis finden: Verkaufsabgrenzung: Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Ivermectin, dessen Wirkung bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. – Das finden wir einfach, um auch das der guten Ordnung halber zu Protokoll zu geben. Da besteht sicherlich noch Aufklärungsbedarf, damit hier keine Aussagen apodiktisch im Raum bleiben. – Herr Kortland, bitte.

Herr Dr. Kortland (BAH): Es ist richtig, unstreitig, für Soolantra besteht Unterlagenschutz. Das ist auch richtig so. Aber es ist ein, der Jurist sagt: Circulus vitiosus. Es ist ein Zirkelschluss. Wenn Sie sagen, das Produkt hat Unterlagenschutz, mithin ist die Substanz neu, die zu beurteilen ist, wäre praktisch der bloße Unterlagenschutz die notwendige und hinreichende Voraussetzung für das noch zu Beweisende, nämlich dass die Substanz neu ist. Das ist ein Zirkelschluss. Der Unterlagenschutz ist in diesem Fall irrelevant, weil aufgrund von § 2 Abs. 1 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung feststeht, dass die Substanz europaweit seit mindestens zehn Jahren allgemein medizinisch verwendet wird. Auf die Fiktion des Unterlagenschutzes kommt es in diesem Falle gar nicht mehr an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, der Unterlagenschutz war auch nur ein Argument. Mich hat mehr die Aussage in der Fachinformation interessiert, dass der Wirkstoff in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Das ist ein Punkt; denn die Fachinformation ist ja ein amtliches Dokument, das hat nicht irgendeiner geschrieben. Daran hat auch der pharmazeutische Unternehmer mitgewirkt oder war an der Erstellung der Fachinformation beteiligt. Insofern erstaunt mich, dass hier ausgehend von der Verfügbarkeit in Frankreich und eingeschränkt in den Niederlanden dann gesagt wird: Ist ja eigentlich alter Wein in neuen Schläuchen. – Aber, bitte schön. Wer wollte?

Herr Dr. Jäckel (Galderma): Zunächst möchte ich die Gelegenheit nutzen, vielleicht einen kurzen Satz zum Thema Unterlagenschutz von Soolantra zu sagen. Es ist nicht richtig, wie Sie sagen, dass der Wirkstoff Unterlagenschutz genießt, sondern ist es richtig, wie auch hier eben festgestellt, dass das Fertigarzneimittel Soolantra Unterlagenschutz genießt. Es ist also mitnichten so, dass durch einen bestehenden Unterlagenschutz auf Wirkstoffebene eine Wettbewerbsbeschränkung bestünde. Jeder pharmazeutische Unternehmer kann heute hergehen und ein Ivermectin-haltiges Arzneimittel entwickeln und vermarkten. Insofern ist auch das Thema Unterlagenschutz auf den Wirkstoff bezogen an dieser Stelle falsch, weil er einfach nicht besteht.

Zum Hinweis unter Punkt 11 in der Fachinformation ist zu sagen, dass dieser Hinweis so zustande kommt, um eine Lücke bei der Zulassung eines Arzneimittels zu schließen, und zwar in der Form, dass Ivermectin als Humanarzneimittel bis dato in Deutschland nicht verfügbar war und insofern auch nicht verschreibungspflichtig sein konnte. Bis zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung steht dieser Satz unter Punkt 11 durch das BfArM hineinformuliert und nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer immer da drin. Wenn Sie sich Arzneimittel anschauen, die hier durch die Nutzenbewertung gegangen sind, sehen Sie zum Beispiel – auch um aus meiner Sicht die Absurdität des Arguments an dieser Stelle zu erwähnen –, dass sämtliche zentral zugelassenen Arzneimittel mit tatsächlich und nachweislich neuen Wirkstoffen, die hier durch die Nutzenbewertung gegangen sind, gerade diesen Hinweis nicht enthalten. Unserer Ansicht nach kann dieser arzneimittelrechtliche Hinweis unter Punkt 11 an keiner Stelle argumentativ und erst recht nicht arzneimittelrechtlich dazu herangezogen werden, um ein Arzneimittel der Nutzenbewertung zu unterstellen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, nehmen wir die Fachinformation dann einfach selektiv zur Kenntnis. – Herr Burgardt, bitte.

Herr Burgardt (BAH): Vielen Dank. – Zum Thema Verschreibungspflicht ergibt sich aus den Verordnungsmaterialien zur Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung etwas Wegweisendes. Da heißt es nämlich, dass neue Wirkstoffe solche sind, die nicht in dieser Weise allgemein bekannt sind und die daher der Verschreibungspflicht unterliegen. Das „daher“ bezieht sich also auf die Bekanntheit. Herr Dr. Kortland hat gerade umfangreich ausgeführt, dass Ivermectin in der medizinischen Wissenschaft hinreichend bekannt war, und nicht nur in der EU, sondern auch in Deutschland. Das Kriterium „da-

her“ ist also im konkreten Fall gar nicht gegeben, weil die Verschreibungspflicht nur indikationsbezogen erfolgte, und nicht, weil der Wirkstoff bekannt war. Wenn man sich immer wieder vor Augen führt, dass wir im Rahmen der Nutzenbewertung ein wirkstoffbezogenes Bewertungsverfahren haben, erklärt sich das von selbst, was Herr Dr. Kortland gerade dargestellt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich glaube, dann können wir die rechtlichen Erörterungen abschließen. Das wird jetzt so weitergehen, dass Sie Bewertungen, Preisverhandlungen bekommen, und dann können Sie klagen, und dann werden wir diese Fragestellung sicherlich vom Landessozialgericht beantwortet bekommen. Darauf freuen wir uns, weil das sicherlich eine rechtsgrundsätzliche Frage ist, die zu klären ist.

Nun zu den inhaltlichen Fragen. Gibt es Anmerkungen, Fragen seitens der Bänke? – Bitte schön, Herr Kunz.

Herr Kunz: Ich frage jetzt die Wissenschaftler. In den Stellungnahmen wird eine Spanne von 28 bis 56 Behandlungstagen angegeben. Welcher zeitliche Vorteil zur Erreichung einer Erscheinungsfreiheit ist mit dem Wirkstoff Ivermectin zu erzielen, und welche patientenrelevanten Vorteile bezüglich des Nebenwirkungsspektrums sind damit verbunden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Rojo-Pulido.

Frau Dr. Rojo-Pulido (Galderma): Ich weiß jetzt nicht, woher Ihre 28 bis 56 Tage rühren, wahrscheinlich eher von den generischen Doxycyclinen. Wenn wir beim topischen Ivermectin bleiben, so ist die Therapiespanne drei Monate bis zu vier Monate. Das rührt von den Studien her. Wir haben drei große aufgesetzte Studien, die über 12 bis 16 Wochen gingen. Sie fragten nach den patientenrelevanten Endpunkten. Dazu ist erst einmal zu sagen: Was sind die Vorteile von Soolantra gegenüber den bisherigen Therapiestandards? Vorteil, wie eingangs schon erwähnt, ist einmal der duale Wirkmechanismus, antiparasitär und antientzündlich, und außerdem die einmal tägliche Anwendung. Alle anderen Therapiestandards, Azelainsäure, Metronidazol, werden zweimal täglich angewandt, und Soolantra nur einmal täglich. Schon daraus ergibt sich ein Vorteil für die Adhärenz.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten. Die Rosazea ist eine Erkrankung, eine Gesichtsdermatose, die sich im Gesicht abspielt. Dadurch hat sie natürlich einen erheblichen psycho-emotionalen Einfluss auf die Patienten. Natürlich ist primäres Ziel einer Behandlung, die Papeln und Pusteln, die entzündlichen Läsionen zu reduzieren. Das ist das primäre Zielkriterium in den Studien. Das wurde erhoben einmal durch Zählen der Läsionen und durch Darstellung der Differenz nach Woche 12, Woche 16 gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert. Es wurde noch ein Score herangezogen. Das ist ein Score, der durch die Prüfarzte erhoben wurde, von null, keine Läsion, kein Erythem, bis hin zu vier, einer schweren Ausprägung der Rosazea. Darüber hinaus wurden natürlich auch die Patienten befragt. Die Patienten wurden befragt, den Behandlungserfolg einzuschätzen, von exzellent bis schlechter. Zudem wurde in den verschiedenen Studien auch die Lebensqualität über verschiedene validierte Lebensqualitätsfragebögen überprüft, wie zum Beispiel in DLQI oder RosaQoL, was etablierte Fragebögen sind, spezifisch für die Dermatologie oder auch Rosazea.

Sie fragten noch nach dem Verträglichkeitsprofil. Da wissen wir, dass Ivermectin-Creme sehr verträglich ist. Wenn Sie in die Fachinformation schauen, werden Sie dort nur vier Nebenwirkungen finden: als häufige Nebenwirkung brennendes Hautgefühl, als gelegentliche Nebenwirkung Hautirritation, Trockenheit und Juckreiz. Letztendlich wissen wir, dass im Verträglichkeitsprofil Soolantra gleichwertig gegenüber den anderen Therapiestandards ist. Wenn man sich die Rosazea-spezifische Sekundärsymptomatik anschaut – wir wissen, dass die Rosazea-Haut sehr trocken ist –, Brennen, Stechen,

Missempfindungsstörungen, dann gibt es hier sogar einen Vorteil gegenüber den Therapiestandards Metronidazol und Azelainsäure. – Hat das Ihre Frage beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt noch eine Wortmeldung von Herrn Augustin. Herr Augustin, vielleicht können Sie eine Frage von mir mit aufnehmen. Wir haben eben gehört, dass wir es hier mit einem in Deutschland durch die Importe aus Frankreich bereits seit langem bekannten und auch eingesetzten Wirkstoff zu tun haben. Findet der sich auch in irgendeiner Leitlinie? Sie haben in der Stellungnahme von Studien gesprochen. Aber ist das als Behandlungsoption in einer Leitlinie niedergelegt, wenn es denn auf dem deutschen Markt so verbreitet war?

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Zunächst einmal ist es korrekt, dass wir seit vielen Jahren den Wirkstoff Ivermectin einsetzen. Es gibt ein Konsensuspapier zum Beispiel zur Behandlung der Skabies. Da wird es ausweislich empfohlen und damit mit einem Leitliniencharakter versehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber keine S3-Leitlinie.

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Das kann vielleicht Herr Schöfer sagen, weil er daran mitgearbeitet hat.

Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Eine S1-Leitlinie. Es gibt noch zwei weitere. Es gibt noch eine Leitlinie zur Larva migrans, in der das als Therapieoption eingeführt ist, und im Grunde auch in der S1-Leitlinie zur Rosazea, die als Expertenleitlinie, glaube ich, hier in diesem Gremium einen geringen Stellenwert hat. Aber jede Leitlinie fängt mit einer S1-Leitlinie an und arbeitet sich dann langsam hoch zur S3-Leitlinie.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Die Frage von Herrn Kunz war: Ist es denn relevant für Patienten, eine Verbesserung in einer umschriebenen Zeit zu haben und weniger Therapieaufwand zu haben? Wir haben dazu vor einigen Jahren eine bundesweite Studie an und mit ungefähr 500 Patienten mit Rosazea im Zuge der Versorgungsforschung durchgeführt, und haben die patientenseitigen Bedürfnisse und Nutzen aus der Therapie erhoben. Unter den Top-10-Bedarfen auf der Patientenseite war, weniger Zeitaufwand mit der Behandlung zu haben – da ist zweimal täglich schon aufwendiger als einmal täglich –, eine Kontrolle über die Erkrankung zu gewinnen und eine schnelle Verbesserung der Haut zu erfahren. All diese Punkte, die hier auch in der klinischen Forschung beleuchtet wurden, sind fundiert durch Patientenbedarfe.

Darüber hinaus haben wir in der Studie gesehen, dass unter den Patienten, die praktisch alle Therapieoptionen bis dahin durchhatten inklusive topischer und systemischer Tetracycline, noch 40 Prozent einen Restbedarf hatten und mit den bisherigen Therapieoptionen nicht zufrieden waren. Insofern haben wir damals, vor einigen Jahren, daraus geschlossen, dass es noch weiteren Bedarf nach einer gut verträglichen, gut anwendbaren Therapieoption gibt.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte eine Frage. Sie, Herr Professor Augustin, haben eben im Nebensatz systemisches und topisches Doxycyclin ganz kurz erwähnt. Einfach zur ZVT: Die papulopustulöse Rosazea hat einen pustulösen Anteil. Gibt es eine pustulöse Form, die sozusagen einen sterilen Blaseninhalt hat, also nicht infiziert ist? Denn das würde das Unterscheidungsmerkmal zu den infizierten Formen der Rosazea ausmachen.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Der größere Teil der Patienten mit einer Rosacea papulopustulosa hat keine superinfizierte, also impetiginisierte Form dieser Erkrankung, wohl spielen die Demodexmilben eine gewisse Rolle, aber das ist nicht gemeint, wenn es um die Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie geht. Insofern muss man klar trennen. Das, was Zielindikation für das hier zur Diskussion stehende Präparat ist, beinhaltet nicht die Superinfektion und die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie, schon gar nicht systemisch.

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

Frau Dr. M. Urban: Auch ich habe eine Frage an die Kliniker zur Therapiedauer. Es gibt sowohl für Ivermectin als auch für Azelainsäure Studien, in denen die Therapie über 52 Wochen bis 24 Monate ging. Meine Frage generell bei der Therapie der Rosazea: Es ist ja keine Heilung. Der Patient bekommt die Therapie, die wird dann abgesetzt und fängt ja irgendwann wieder an. Er bekommt auch eine Re-Therapie nach einem Jahr. Wie ist die Therapiedauer generell einzuschätzen?

Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Die Therapiedauer ist bei der Rosazea einfach dadurch bedingt, dass es eine chronische Erkrankung ist, ähnlich wie bei Psoriasis oder Neurodermitis ist keine Heilung im eigentlichen Sinne erzielbar, sondern nur eine wesentliche Besserung des Befundes. Diese Besserung setzt in den meisten Studien nach drei bis vier Wochen gerade einmal ein. Das heißt, wir müssen deutlich länger behandeln als diese drei bis vier Wochen, die mit diesem einen Präparat, MetroGalen, aufgeführt werden. Die Studien mit anderen Metronidazol-Präparaten gingen davon aus, dass nach 10, 12 Wochen ein relativ guter Therapieerfolg erreicht wird. Dann, muss man sagen, braucht man eine Erhaltungstherapie. Da gibt es verschiedene Möglichkeiten. Man kann entweder das Medikament einfach so weiter geben, das wird von vielen Kollegen gemacht, oder man macht eine proaktive Therapie, das heißt, noch ein- bis zweimal in der Woche werden die vorher erkrankten Areale behandelt, auch wenn dort aktuell keine sichtbaren Hautveränderungen sind. Es gibt eine dritte Variante: Man wartet, bis es wieder sehr schlecht ist, und fängt von vorne an. Man kennt von anderen Diagnosen in der Dermatologie, dass das der schlechteste Befund ist, weil man dann eigentlich wieder sehr intensiv behandeln muss, um den Patienten wieder in den Normalzustand zu bringen.

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

Frau Dr. M. Urban: Ja, zur Erhaltungstherapie. Soweit ich es mitbekommen habe, gibt es für Metronidazol Daten, was die Wirksamkeit bei der Erhaltungstherapie betrifft.

(Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Da gibt es eine Langzeitstudie über ein Jahr!)

– Ja, genau. – Generell war meine Frage: Wie lange kann die dauern? Kann es auch sein, dass ein Patient das über ein Jahr lang bekommt,

(Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Ja!)

also nicht nur Metronidazol, sondern auch Azelainsäure?

Herr Prof. Dr. Schöfer (Facharzt): Im Grunde sage ich jedem Patienten, bei dem ich eine Rosazea-Therapie einleitete: Es wird dauern, bis es wirkt, und wir werden auf jeden Fall das nächste halbe bis ganze Jahr im Sinne der Erhaltungstherapie weiter behandeln müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schöfer. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Kunz.

Herr Kunz: Eine Frage an Herrn Augustin: Wie hoch ist der Kostenvorteil von Ivermectin zu Metronidazol, und wie hoch sind die indirekten und die intangiblen Kosten der Patienten für beide Wirkstoffe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (Facharzt): Herr Kunz, ich kann Ihnen das nicht beantworten, weil wir es noch nicht gerechnet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann jemand anderes etwas dazu sagen? – Herr Ecker.

Herr Dr. Ecker (Galderma): Grundsätzlich wurden die Kosten in der Nutzenbewertung berechnet, also im Prinzip können Sie da hineinschauen. Wir haben bei Galderma allerdings das Problem, dass wir denken, dass die Therapiedauern falsch angesetzt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ja einer der wesentlichen Punkte, die inhaltlich vorgetragen worden sind: die Kosten, die durch die aus Ihrer Sicht unzulänglichen Therapiedauern abgebildet werden. Damit werden wir uns vor der Beschlussfassung noch zu beschäftigen haben. – Weitere Fragen? ZVT, Kosten? – Bitte schön, Herr Jäckel.

Herr Dr. Jäckel (Galderma): Ich habe eine Anmerkung zur ZVT, eine ergänzende Antwort an Sie, Frau Müller, von der KBV. Ich denke, was Herr Augustin vorhin ausgeführt hat, spiegelt sich unserer Ansicht nach relativ eindeutig anhand der zugelassenen Fachinformation wider. Es ist so, dass Doxycyclin – ich zitiere aus der Fachinformation – angezeigt ist bei Infektionen, die durch gegen Doxycyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht sind. Dann heißt es, unter anderem bei Hauterkrankungen. Vordergründig sind die hochdosierten Doxycycline zugelassen für Infektionen zum Beispiel der oberen Luftwege, Pneumonie, Sinusitis, Bronchitis, Infektionen, bakterielle Infektionen des oberen Genitaltrakts. Im Gegensatz dazu ist es bei dem niedrigdosierten teilretardierten Doxycyclin mit dem Arzneimittelnamen Oraycea eben so, dass dieses Arzneimittel ausweislich der Fachinformation gerade nicht für bakterielle Infektionen verwendet werden darf, eben weil es nicht antibiotisch wirksam ist. Das wiederum schließt den Kreis zu den Ausführungen von Herrn Augustin. Das liegt einzig und allein daran, dass der Großteil der Rosazea-Patienten sterile Pusteln hat und keine bakteriell infizierten, superinfizierten Pusteln auf der Haut zeigt. Das liegt in der Pathophysiologie der Erkrankung begründet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? Keine mehr. Anmerkungen? – Bitte schön, Herr Ecker.

Herr Dr. Ecker (Galderma): Ich möchte zur Therapiedauer ausführen, wo wir das Problem sehen. Üblicherweise wird in der Nutzenbewertung die maximale Therapiedauer nach Fachinformation angesetzt. Ist in der Fachinformation keine maximale Dauer gegeben, dann wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angesetzt, also die Dauertherapie. Das kann man so in einer Vielzahl von Nutzenbewertungen nachlesen. In diesem Fall haben wir in der Fachinformation für Ivermectin als maximale Therapiedauer vier Monate. Entsprechend wurden auch vier Monate angesetzt. Für Doxycyclin 40 mg, also Oraycea, findet sich in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer. Entsprechend wäre also von einer Dauertherapie auszugehen. In der Nutzenbewertung wurden dagegen

sechs Wochen verwendet, und diese sechs Wochen finden sich wiederum in der Fachinformation, allerdings nicht als maximale Dauer, sondern als Zeit, nach der das Ansprechen des Patienten evaluiert werden soll und nach der gegebenenfalls die Therapie abubrechen ist. Das heißt, wir haben hier eine minimale Dauer. Patienten, die ansprechen, werden länger als diese sechs Wochen behandelt werden. In der Fachinformation von Azelainsäure ist ebenfalls keine maximale Therapiedauer gegeben. Es wäre also eigentlich wieder von einer Dauertherapie auszugehen. In der Fachinformation findet sich ebenfalls eine minimale Therapiedauer wieder, also eine Dauer, nach der das Ansprechen geprüft werden soll. Im Prinzip besteht also die gleiche Situation wie bei Oraycea, nur dass jetzt wieder eine andere Dauer herangezogen wurde, nämlich die Dauer der Zulassungsstudie.

Im Endeffekt haben wir also drei Wirkstoffe, und wir haben die Therapiedauer auf drei unterschiedliche Art und Weisen bestimmt. Unseres Erachtens passen die Ergebnisse nicht zusammen. Das Vorgehen ist auch inkonsistent zu dem üblichen Vorgehen in der frühen Nutzenbewertung.

Bei Metronidazol – auch das kann ich vielleicht noch kurz ausführen; Sie hatten das vorhin schon erwähnt – ist das Problem, dass wir unterschiedliche Fachinformationen mit sehr unterschiedlichen Texten haben, insbesondere bezüglich der Dauer. Es gibt eine Fachinformation, in der gibt es überhaupt keine Angabe einer maximalen Dauer, also wäre da eigentlich auch die Dauertherapie anzusetzen, in anderen Fällen findet man sieben Monate, und in einer einzigen Fachinformation ist als Therapiedauer vier Wochen angegeben. In anderen Fällen hat der G-BA in der Vergangenheit alle Therapieoptionen berücksichtigt. Hier in dieser Nutzenbewertung wurde dagegen eine einzige dargestellt, und das ist ausgerechnet die, die mit den vier Wochen so ungewöhnlich kurz ist. Dabei kann das zugrunde liegende Produkt kaum als repräsentativ gesehen werden, schon allein deshalb, weil auf das Produkt kaum Verordnungen entfallen, es sind weniger als zwei Prozent der Verordnungen, das heißt, 98 Prozent der Verordnungen entfallen auf Produkte, die auch länger verordnet werden können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich will nur der guten Ordnung halber für das Protokoll sagen, dass Sie auch ausgeführt haben, dass die angegebenen Werte zum täglichen Verbrauch nicht den von Ihnen auf schriftliche Anfrage genannten Werten entsprechen. Hier waren 0,5 g bis 1 g angegeben, und Sie hatten 0,64 g bis 0,75 g. In einer weiteren Studie werden 0,94 g genannt. Dann hatten Sie auch noch darauf hingewiesen, dass die Therapiekosten zu der Azelainsäure nicht nachvollziehbar sind, weil hier eine N3-Packung mit zweimal 50 g in der Kostendarstellung auftaucht. Sie haben ausgeführt, in der Praxis würde der Arzt die Therapie gemeinhin mit einer N1-Packung beginnen und dann weitere Verordnungen vom Ansprechen des Patienten abhängig machen. Ich sage dies einfach, damit die Punkte, die Sie gerade nicht referiert haben, im Protokoll entsprechend vermerkt sind.

Weitere Anmerkungen, Fragen? – Keine mehr. Dann gibt es für die Stellungnehmer Gelegenheit, aus Ihrer Sicht zusammenfassend zu würdigen, was in der letzten Dreiviertelstunde erörtert worden ist. Wer macht das? – Herr Stolskij.

Herr Stolskij (Galderma): Ich glaube, wir haben die wesentlichen Punkte gestreift. Wie gesagt, uns wäre sehr daran gelegen, wenn Sie noch einmal die hochdosierten Doxycycline anschauen könnten, die unseres Erachtens weder medizinisch sinnvoll noch regulatorisch zugelassen sind und somit als zweckmäßige Vergleichstherapie ausscheiden sollten. Auch wäre uns sehr daran gelegen, wenn die Berechnung der Therapiedauern vor allem bei den Metronidazolen eine größere Konsistenz hätte, und sind dementsprechend gespannt auf die Nutzenbewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Sie selbstverständlich vorwegstellen, dass Sie grundsätzlich davon ausgehen, dass hier eine Nutzenbewertung überhaupt nicht angezeigt, weil rechtlich nicht geboten wäre. Auch dies nur der guten Ordnung halber, damit nicht durch die Einlassung zur Sache der Eindruck entstehen könnte, als hätten Sie sich mit dem Ersten schon streitlos abgefunden.

(Herr Stolskij (Galderma): Das wollte ich Ihnen überlassen!)

– Danke, dass Sie mir das überlassen haben. – Dann bedanke ich mich, dass Sie hier waren. Wir können diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 14.43 Uhr