

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Levofloxacin/Dexamethason D-636

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 15:00 Uhr bis 15:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santen GmbH**:

Herr Dr. Schmöller
Frau Dr. Langhorst
Herr Prof. Dr. Neubauer
Frau Böhm

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken
Herr Ernst

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben 15 Uhr und können fortfahren. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, jetzt im nicht onkologischen Therapiefeld, nachdem wir bislang fünf onkologische Anhörungen hatten, Levofloxacin und Dexamethason zur Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Santen GmbH, keine Fachgesellschaft, aber der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein Herr Dr. Schmöller, Frau Dr. Langhorst, Herr Professor Dr. Neubauer und Frau Böhm, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Ernst und für den vfa Herr Dr. Rasch. Dann die Frage, ob noch jemand zugeschaltet ist, der nicht aufgerufen wurde. – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu adressieren, die sich im Nachgang zur Dossierbewertung des IQWiG ergeben haben. Dann würden wir, falls Bedarf besteht, in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? Herr Dr. Schmöller, bitte schön.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einladung und die einführenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Für Santen ist es das zweite Mal, dass wir ein Produkt in der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA haben und dementsprechend an einer Anhörung teilnehmen. Santen ist ein japanisches forschendes Pharmaunternehmen mit einer mehr als 130-jährigen Geschichte. In Deutschland sind wir schon seit Ende der 1990-er Jahre auf dem Markt. Santen legt bewusst einen klaren Fokus auf die Entwicklung und die Vermarktung von ophthalmologischen Therapien.

Bevor wir in die Punkte zur Nutzenbewertung einsteigen, würde ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier im Raum sitzen und mit uns die Anhörung bestreiten. Das ist zum einen Herr Professor Dr. Aljoscha Neubauer. Er ist selbst Ophthalmologe und hat uns in medizinischen Fragestellungen bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Frau Doris Böhm ist unsere Expertin für statistische Fragestellungen und hat mit ihrem Team ebenfalls wesentlich zum Dossier beigetragen. Neben mir sitzt Frau Dr. Hanna Langhorst. Sie ist Managerin für Pricing und Market Access in Deutschland und hat dieses Projekt intern vorangetrieben. Mein Name ist Michael Schmöller. Ich bin Director für Pricing und Market Access bei Santen auf europäischer Ebene.

Lassen Sie mich nun einige Punkte zu unserem Produkt sagen. Santen sieht Ducressa sehr stark im Kontext der steigenden Antibiotikaresistenzen und auch des zunehmenden Problembewusstseins zu diesem Thema. Die WHO sieht die antibiotische Resistenz als eine der größten globalen Bedrohungen für die Menschheit. Das heißt, die Notwendigkeit, Patienten neue antibiotische Wirkstoffe bei der Behandlung und Prophylaxe von Infektionen anbieten zu können, ist aus unserer Sicht unbestritten. Ducressa ist ein Präparat zur Vorbeugung und zur Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen. Es handelt sich um Augentropfen, die als Fixdosiskombination das Antibiotikum Levofloxacin und den Entzündungshemmer Dexamethason beinhaltet. Das Antibiotikum Levofloxacin ist bislang nicht in Form von Augentropfen in dieser Indikation verfügbar.

Folgende drei zentralen Punkte zu unserem Produkt möchte ich ganz kurz hervorheben: Erstens: Ducressa bietet mit Levofloxacin ein effektives Antibiotikum, das im Kontext einer zunehmenden Resistenzbildung mit bisherigen Antibiotika einen klinischen Bedarf nach neuen effektiven Antibiotika adressiert. Als Fixdosiskombination kann Ducressa außerdem helfen, die Gefahr von Fehldosierungen, die wiederum eine Auswirkung oder im Zusammenhang mit der Resistenzentwicklungen zu sehen sind, zu reduzieren, aber auch die Adhärenz zu verbessern. Vor allem aber kann Ducressa die Dauer der postoperativen Infektionsprophylaxe verringern. Die zurzeit standardmäßige Zweiwochengabe wird auf sieben Tage verkürzt, was sich wiederum positiv auf die Resistenzproblematik auswirken kann. Wir halten daher die Ableitung eines Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten aufgrund von verkürzter Behandlungsdauer und antibiotischer Resistenzsituation für richtig.

Mein zweiter Punkt bezieht sich auf den Zusatznutzen für Diabetespatienten. In unseren Subgruppenanalysen konnten wir nachweisen, dass die Patientengruppe Diabetes mellitus signifikant besser auf die Gabe von Ducressa hinsichtlich der konjunktivalen Hyperämie reagiert, als mit Tobramycin/Dexamethason. Diese Subgruppenergebnisse bestätigen sich in den Resultaten zur patientenberichteten Symptomatik, die wir auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht haben. Für diese Patienten, die durch ihre chronische Erkrankung einem erhöhten Risiko für Infektionen und andere Komplikationen ausgesetzt sind, sehen wir ebenfalls einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Drittens möchten wir noch einmal betonen, dass innerhalb der zVT im Anwendungsgebiet von Ducressa ausschließlich solche Präparate relevant sind, die in kombinierter Anwendung das Anwendungsgebiet von Ducressa hinsichtlich der folgenden Kriterien abdecken: erstens die Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, zweitens die Vorbeugung von Infektionen und drittens die Anwendung nach Augenoperationen. Auf Basis dieser Kriterien entsprechen bei den Fixkombinationen die Präparate Tobradex und ISOPTO-MAX sowie weitere freie Kombinationen dem Anwendungsgebiet von Ducressa.

Auch der G-BA hat in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass zum einen die zVT in kombinierter Anwendung das Anwendungsgebiet von Ducressa abdecken muss, und zum anderen, dass innerhalb der Fixkombination gegebenenfalls einige Fertigarzneimittel dem AWG nicht vollständig entsprechen. Die Kostenangaben für alle Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vollumfänglich dem Anwendungsgebiet von Ducressa entsprechen, wurden dementsprechend vollständig und korrekt von uns im Dossier angegeben. – Diese Punkte sind aus unserer Sicht zentral. Vielen Dank, dass wir die vorab kurz vorstellen durften. Wir freuen uns jetzt darauf, diese und weitere Themen mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank schon jetzt für die Aufmerksamkeit

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmöller. – Ich warte auf Wortmeldungen der Bänke oder Patientenvertretung. Wer möchte? – Keiner? Alle Fragen beantwortet? – Frau Bickel, dann Frau Kratel vom IQWiG. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie sprachen gerade davon, dass Sie bei den Patienten mit Diabetes Vorteile sehen. Ist diese Subgruppe präspezifiziert gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das? – Herr Neubauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Ich darf von medizinischer Sicht beginnen und je nachdem kann vielleicht Frau Böhm noch etwas aus statistischer Sicht sagen. Sie war nicht formal präspezifiziert. Wie

kommen wir auf die Idee, Diabetes zu untersuchen? Hintergrund ist: Es profitieren nicht alle Patienten von einer antibiotischen Therapie nach einer Kataraktoperation. Ausgangspunkt war: Wir haben uns die Risikofaktoren für eine Endophthalmitis angeschaut, die in mehreren Metaanalysen untersucht worden sind und die zum einen die systemischen Risikofaktoren betrachten, unter anderem Diabetes, und zum anderen die okulären Risikofaktoren. Basierend auf den IQWiG-Vorgaben ist Alter, Geschlecht und in der Tat hohes Alter, über 85 Jahre beispielsweise, in einzelnen Metaanalysen ein Risikofaktor, weil da die Männer etwas schlechter abschneiden. Ein weiterer Faktor war Diabetes. Das ist der Faktor, den wir hier betrachtet haben, deshalb in Ausprägung der Krankheitsschwere, auch wenn er nicht prä-spezifiziert war, auch vor dem Hintergrund, dass es andere Arzneimittel, die im G-BA schon diskutiert wurden, wie Nepafenac, die spezifisch bei Diabetes postoperativ angewendet werden. Insofern hat es schon einen besonderen Stellenwert. Die Analyse hat in der Tat Unterschiede gezeigt. Viele der weiteren okulären Risikofaktoren für die Entwicklung einer Endophthalmitis sind schwer fassbar, weil es Dinge sind wie Linsentyp, auch Erfahrung des Chirurgen spielt eine Rolle, und entsprechend ist dieser Faktor Diabetes hier von klinischer Sicht besonders hervorzuheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neubauer- – Ergänzend Frau Böhm.

Frau Böhm (Santen): Es ist richtig, wie Herr Neubauer gesagt hat, diese Subgruppe war nicht prä-spezifiziert. Allerdings haben wir den Formatvorlagen folgend Alter und Geschlecht dargestellt. Da ist auch eine dritte Kategorie, die Krankheitsschwere heißt. Krankheitsschwere ist im Kontext eines Wirkstoffs, der in einer Therapie, die als Prävention präventiv eingesetzt wird, schwierig zu fassen. Von daher ist dieser Risikogrüppengedanke für uns einer gewesen, der diese Krankheitsschwere gut abbildet. Zur Validität oder Operationalisierung dieser Endpunkte: Wir haben diese Endpunkte so objektiv wie möglich und so nachvollziehbar wie möglich definiert, nämlich über die im Bereich der Medical History gesammelten Begleiterkrankungen, die zum Zeitpunkt der Operation bestanden. Diese Begleiterkrankungen waren über MedDRA kodiert. Wir haben die mit dem preferred term kodierten Begleiterkrankungen – jetzt muss ich ablesen – Diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults und Typ-2-Diabetes mellitus herangezogen und sind somit absolut objektiv in unserer Definition dieser Subgruppen und transparent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Frau Bickel, ist damit ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Danke schön, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Nink vom IQWiG dazu, danach käme Frau Kratel vom IQWiG. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich wollte noch einmal auf diese Subgruppenanalysen zurückkommen. Das eine war, dass Sie selber angesprochen haben, wie man Krankheitsschwere operationalisieren soll. In dem Anwendungsgebiet hätte es auf der Hand gelegen, sich Patientinnen und Patienten anzuschauen, die eine komplikationslose OP haben, versus solche, die Komplikationen unter der OP hatten. Das hätte den Schweregrad möglicherweise gut abgebildet. Jetzt sind aber in der Studie tatsächlich ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer komplikationslosen OP eingeschlossen worden, sodass dass das von vornherein auf eine bestimmte Gruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt war. Was ich aber noch als Frage dazu hätte: Sie haben eine ganze Reihe von Begleiterkrankungen aufgezählt, auch

noch einmal in der Stellungnahme, nicht nur Diabetes, sondern auch Hypertonie, Hypercholesterinämie, Herzerkrankungen, Hypothyreose. Haben Sie sich diese in den Subgruppenanalysen auch angeschaut? Oder warum haben Sie ausschließlich Diabetes vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Nink. – Herr Professor Neubauer hatte sich ohnehin gemeldet, vielleicht kann er das beantworten, sonst weitere Vertreter des pU. Herr Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Zu den Komplikationen kurz: Die sind erfreulicherweise selten. An sich, sage ich einmal, ist es deutlich über 90 Prozent, dass gar nichts ist, und wenn etwas ist, dann ist es ganz unterschiedlich, weil es insbesondere interoperative Komplikationen sind. Es gibt welche, die minimal sind, von denen merkt der Patient nichts, und der nachbehandelnde Arzt sieht es auch nicht, bis hin zu schwerwiegend. Insofern sind diese Komplikationen ein Riesenspektrum, was es sehr schwierig macht. Deshalb wurden die wenigen Komplikationen, die es gab, nicht betrachtet.

Aber zur Krankheitsauswahl: Wie kommen wir auf Diabetes? Das ist von den systemischen Erkrankungen die, die in den meisten Analysen und die schon seit den ersten Studien in den frühen Neunzigerjahren an die Immunantwort modifizierend und eine höhere Infektionsanfälligkeit machend, der Faktor ist, den man da betrachten kann. Alle anderen wie Geschlecht und Alter sind auch betrachtet. Die haben wir sowieso in den Subgruppenanalysen. Alles Weitere ist mir nicht bekannt. Ob Frau Böhm – – Jedenfalls würde es von der Auswahl her keinen Sinn machen, da zu schauen. Wie gesagt, bei den augenspezifischen wären die Komplikationen spannend, sind aber schwer fassbar, weil es keine homogene Gruppe sind. Die weiteren Faktoren, zum Beispiel Erfahrung des Chirurgen, sind schwer zu greifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, ergänzend.

Frau Böhm (Santen): Ergänzend dazu: Wir sind tatsächlich evidenzbasiert vorgegangen. Wir haben Diabetes als Faktor gefunden, der in der Evidenz als Risikofaktor erwähnt wird. Die anderen Begleiterkrankungen sind da, sind erfasst worden, sind allerdings um einiges komplexer zu begreifen und aufzufassen, weil sie anhand von preferred terms schwieriger abzugrenzen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, Frage beantwortet?

Frau Nink: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Kratel vom IQWiG.

Frau Kratel: Ich hätte eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine Neuberechnung eingereicht, unter anderem auf Basis einer Routinedatenanalyse. Für uns wäre interessant, zu wissen, auf welcher Datenbasis diese Routinedatenanalyse durchgeführt wurde und ob Sie Angaben zur Repräsentativität der Gesamtstudienpopulation machen können.

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

Frau Dr. Langhorst (Santen): Bei der Routinedatenanalyse handelt es sich zunächst um eine Analyse der Wirkstoffverordnung im zeitlichen Zusammenhang mit der Kataraktoperation, damit man die Verordnung der Operation zuordnen kann. Wir haben uns eine Studienpopulation angeschaut, die letztendlich auf die GKV-Population hochgerechnet wurde. Warum haben wir diese Analyse noch gemacht?

Wir hatten es im Dossier erwähnt. Das IQWiG hat es in der Nutzenbewertung auch erwähnt. Die ursprüngliche Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist sehr wahrscheinlich überschätzt. Warum? Weil auch die Frage aufkam, ob ein Antibiotikum wirklich bei allen Patienten postoperativ angezeigt ist. Der G-BA hat beispielsweise in der Niederschrift zum Beratungsgespräch angemerkt, dass eine antibiotische Prophylaxe nicht grundsätzlich bei Kataraktoperationen angezeigt sei, dass aber im vorliegenden Fall davon ausgegangen wird, dass es bei Duressa angezeigt ist. Um uns an die Zielpopulation besser annähern zu können, haben wir uns diese Routinedaten angeschaut, auch in der Absicht, zu schauen, wie viele Patienten in der Zielpopulation tatsächlich ein Antibiotikum erhalten. Wir haben hier gesehen, dass in etwa bei der Hälfte bis drei Viertel der Fälle ein Antibiotikum postoperativ gegeben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Langhorst, für diese Erläuterung. – Frau Kratel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Kratel: Nicht vollständig. Vielleicht muss ich es noch einmal konkretisieren, mit welcher Datenbasis, meinte ich, können Sie uns sagen, von welcher Krankenkasse Sie zum Beispiel die Daten erhoben haben oder wie die Zusammensetzung innerhalb dieser Gesamtpopulation war? Dazu lagen uns leider keine Angaben vor.

Frau Dr. Langhorst (Santen): Die Datenbasis kommt vom WIG2-Institut und ist dementsprechend ein repräsentatives Mittel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kratel?

Frau Kratel: Gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit zu einem Schlusswort geben, sofern das gewünscht ist. Herr Schmöller, möchten Sie noch Ergänzungen vornehmen? Danach würden wir die Anhörung beenden.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Sehr gern. Vielen Dank für die Möglichkeit des Schlussstatements. – Vielen Dank auch für Ihre Fragen und die Möglichkeit, dazu unsere Perspektive darzulegen. Ich denke, für uns war es wichtig und ist nach wie vor wichtig, den Punkt hervorzuheben, der auch diskutiert werden konnte, dass wir durchaus diesen Zusatznutzen für die Patienten in Deutschland sehen, der mit Duressa letztendlich erreicht werden kann, zum einen allein deshalb, weil wir mit unserem Produkt wirklich als erstes Produkt in dem Bereich die Medikamentengabe von vierzehn auf sieben Tage reduzieren können und zum anderen, was ausgiebig diskutiert worden ist, dass wir in der Subgruppe der Diabetespatienten tatsächlich in dem Endpunkt konjunktivale Hyperämie einen Zusatznutzen sehen. – Ich möchte mich herzlich für ihre Aufmerksamkeit und die Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich auch bei Ihnen, die Sie uns jetzige Rede und Antwort gestanden haben. Diese Anhörung ist beendet. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:23 Uhr