

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nepafenac

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alcon Pharma:**

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

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

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

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

Herr Dr. Peters
Frau Dr. Breitkopf

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

Stellung genommen haben Alcon Pharma, die DOG, die DGII und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, BPI und vfa. Ich begrüße heute hier Herrn Ender, Herrn Dr. Ehret, Frau Dr. Fleps und Herrn Dr. Hesse von Alcon Pharma, Herrn Professor Holz und Herrn Professor Ziemssen von der DOG, Herrn Dr. Peters und Frau Dr. Breitkopf vom BPI sowie Herrn Dr. Rasch vom vfa. – Ich glaube, das sind alle. Oder ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich weise noch darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Wenn Sie sich äußern, nennen Sie bitte Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen, das Sie vertreten, und benutzen Sie bitte das Mikrofon.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Als Fazit der Datenlage wurde allerdings geschlussfolgert, dass die relevanten Studien innerhalb der Anwendungsgebiete nicht geeignet sind, um unter Nepafenac gegenüber der ZVT eine Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zeigen zu können, so wie es für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gefordert ist. Aus diesem Grund hat sich Alcon Pharma entschieden, kein Dossier einzureichen.

Zum Abschluss möchte ich gern kurz auf die Nutzenbewertung des G-BA und unsere schriftliche Stellungnahme eingehen. Hier gehen wir in der Frage nach der ZVT völlig konform. Wie schriftlich dargestellt, schlagen wir lediglich vier Änderungen bzw. Ergänzungen zu der Nutzenbewertung vor. Das eine ist die Anzahl der operierten Augen aufgrund eines Katarakts. Wie Sie, Herr Hecken, schon gesagt

haben, gehen wir hier von etwas anderen Zahlen aus, und zwar basierend auf den tatsächlichen Versorgungsdaten der deutschen Forschungsdatenbank. Wir sehen hier die Anzahl der operierten Augen bei 1.018.954 bis 1.186.701.

Zweitens sehen wir den konkreten Anteil der Diabetiker bei Kataraktoperationen, auch wieder basierend auf der vorgenannten deutschen Forschungsdatenbank, bei 20,5 bis 28,1 Prozent. Die 20,5 Prozent basieren auf der Auswertung von Literaturquellen, die Ihnen auch vorliegt.

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

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

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ender, bitte

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

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

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

– Ja, ist doch klar. – Bitte schön.

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Faber: Aus der Tatsache, dass Sie patientenrelevante Endpunkte gar nicht gemessen haben und kein Dossier eingereicht haben – für uns als Patientenvertretung sind natürlich patientenrelevante Endpunkte von besonderer Bedeutung –, kann für uns nur der Eindruck entstehen: Es ist offen,

ob Ihr Präparat keinen Zusatznutzen hat oder ob es sogar einen schlechteren Nutzen hat. Das können wir aus dem, was Sie vorgelegt oder nicht vorgelegt haben, gar nicht erkennen.

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

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

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

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

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

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

Wir haben drei Studien gegen Ketorolac. Das ist zum einen die C 0465 – das wurde von 2007 von Nahdi et al. auch veröffentlicht –, die über 23 Tage ging; in jeder Gruppe waren etwa 77 Patienten. Diese Studie ist ebenfalls auf Non-Inferiority ausgelegt worden; es gab statistisch signifikant mehr schmerzfreie Patienten unter Verum, also unter Nevanac. Sicher auch wichtig für Patienten ist, zu wissen: Es hilft bei Schmerz, auch gegen Ketorolac. Aber Ketorolac ist nicht unsere zweckmäßige Vergleichstherapie. Da ist wieder dieses Dilemma.

In der nächsten Studie, in der C 0441, mit jeweils 133 Patienten, auch gegen Ketorolac, bis 30 Tage untersucht, sieht man, dass Nevanac gleichwertig zu Ketorolac war; es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch diese Studie ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen zu bewerten. Dafür gab es signifikant weniger Photophobie, weniger Entzündungsparameter und die gleiche Schmerzwirkung.

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

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

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

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

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

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

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

Der zweite Aspekt. Im klinischen Alltag kommen immer noch sehr häufig kortisonhaltige Augentropfen zur Anwendung, und die sind aus Patientensicht nicht unkritisch, weil sie den Augeninnendruck erhöhen können. Das macht diese Substanzklasse nicht. Deswegen wünschen wir uns als Behandler und

seitens der Fachgesellschaft in unserem Therapiearmamentarium ein solches Präparat, für das auch die Sicherheits- und Datenlage so ist wie dargestellt.

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Holz, bitte.

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

(Zuruf: Auch signifikant?)

– Auch signifikant.

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 10.46 Uhr