



IQWiG-Berichte – Nr. 1141

**Levofloxacin/Dexamethason
(Entzündungen und
Infektionen nach
Kataraktoperationen) –
Addendum zum Auftrag A21-12**

Addendum

Auftrag: G21-18
Version: 1.0
Stand: 24.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Levofloxacin/Dexamethason (Entzündungen und Infektionen nach Kataraktoperationen) –
Addendum zum Auftrag A21-12

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.06.2021

Interne Auftragsnummer

G21-18

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Judith Kratel
- Nadia Abu Rajab
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Levofloxacin, Dexamethason, Chirurgische Wundinfektion, Katarakt, Epidemiologie

Keywords: Levofloxacin, Dexamethasone, Surgical Wound Infection, Cataract, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU	2
2.2 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9-CM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 9. Revision, Clinical Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, klinische Modifikation)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.06.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-12 (Levofloxacin/Dexamethason – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Gemäß Fachinformation ist Levofloxacin/Dexamethason indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [2]. Gemäß den Angaben des G-BA wird davon ausgegangen, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist. Eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Katarakt-Operation ist nicht grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten angezeigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Levofloxacin/Dexamethason wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 25.05.2021 [3] eine ergänzende Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

In seinem Dossier ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der Anzahl der in Deutschland durchgeführten ambulanten und stationären Kataraktoperationen. Insgesamt berechnet er so eine Anzahl von 759 358 bis 979 791 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [4].

In der Dossierbewertung wurden diese Angaben als eine in der Größenordnung plausible Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Kataraktoperationen in Deutschland angesehen. Unter Berücksichtigung, dass eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation nicht grundsätzlich angezeigt ist, ist jedoch von einer niedrigeren Anzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen [1].

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Rahmen seiner Stellungnahme liefert der pU eine Neuberechnung für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, um die in der Dossierbewertung als kritisch anzusehenden Aspekte zu berücksichtigen [3].

Beschreibung des neuen Vorgehens

Ähnlich zu seinem Vorgehen im Dossier schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Untergrenze	Obergrenze
1	Anzahl stationärer Kataraktoperationen im Jahr 2018	-	122 697
2	Anteil stationärer Kataraktoperationen, an allen Kataraktoperationen	-	11 %
3	Anzahl ambulanter und stationärer Kataraktoperationen	864 479 ^a	1 115 427 ^{a, b}
4	Hochrechnung der Patientinnen und Patienten mit Kataraktoperationen auf das Jahr 2021	jährliche Steigerungsrate von 2,1 %	
		939 545	1 187 308
5	Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV mit Kataraktoperationen im Jahr 2021	87,84 %	
		825 296	1 042 931
6	Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV mit Kataraktoperationen und einem besonderen Risiko für eine Infektion	55,02 %	77,74 %
		454 078	810 775
a. Die Untergrenze basiert auf Angaben für das Jahr 2017, die Obergrenze auf Angaben für das Jahr 2018. b. Die Hochrechnung ergibt sich aus der Anzahl in Schritt 1 und der Multiplikation mit dem Faktor 1/0,11. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die Beschreibung der Schritte 1, 2, 3 und 5 ist unverändert der Dossierbewertung zu entnehmen [1]. Auf die im Rahmen der Stellungnahme ergänzten Schritte 4 und 6 wird nachfolgend eingegangen.

Schritt 4

Der pU nimmt für die ermittelte Anzahl von 864 479 bis 1 115 427 ambulanten und stationären Kataraktoperationen (Schritt 3) eine Hochrechnung für das Jahr 2021 vor. Grundlage dafür bilden die Angaben der offiziellen statistischen Datenbank Eurostat [5]. Auf Basis der Anzahl an Kataraktoperationen gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, klinische Modifikation (ICD-9-CM) für die Jahre 2011 bis 2017 in Deutschland ermittelt der pU eine jährliche Steigerungsrate von 2,1 %. Er berechnet so 939 545 bis 1 187 308 Patientinnen und Patienten mit Kataraktoperationen für das Jahr 2021.

Schritt 6

Zuletzt grenzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV mit Kataraktoperationen im Jahr 2021 auf diejenigen mit einem besonderen Risiko für eine Infektion ein. Dabei nimmt er an, dass Patientinnen und Patienten mit einem besonderen Risiko für eine Infektion, die gemäß Leitlinien eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigen, im Versorgungskontext auch eine adäquate Behandlung erhalten.

Zur Gewinnung der Anteilswerte zieht der pU eine von ihm beauftragte Versorgungsforschungsstudie auf Basis von GKV-Routinedaten [6] heran. Die Datenbasis bilden Abrechnungsdaten von 3 211 937 durchgehend im Beobachtungsjahr 2017 GKV-Versicherten oder in diesem Beobachtungszeitraum Verstorbenen.

Innerhalb der Basispopulation bestimmt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Beobachtungsjahr mindestens 1 ambulante oder stationäre Kataraktoperation und zusätzlich mindestens 1 ambulante gesicherte Diagnose oder mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose aufweisen. Dabei werden die folgenden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)

- 5-143 Intrakapsuläre Exzision der Linse
- 5-144 Extrakapsuläre Exzision der Linse
- 5-145 Andere Linsenextraktionen

sowie die folgenden Ziffern gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) berücksichtigt:

- H25 Cataracta senilis
- H26 Sonstige Kataraktformen (ohne H26.4 Cataracta secundaria inkl. Nachstar)
- H28 Katarakt und sonstige Affektionen der Linse bei anderenorts klassifizierten Krankheiten

Anschließend identifiziert der pU Patientinnen und Patienten mit einem besonderen Risiko für eine Infektion. Die Untergrenze bestimmt er anhand der Fälle, für die mindestens 1 ambulante

Arzneimittelverordnung mit einer Fixkombination aus einem Antibiotikum plus einer antiphlogistischen Therapie in der GKV vorliegt. Er zieht dafür die folgenden Codes der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Klassifikation heran:

- S01CA21 Dexamethason und Gentamicin
- S01CA55 Dexamethason, Neomycin und Polymyxin B
- S01CA56 Dexamethason und Tobramycin
- S01CA57 Dexamethason und Neomycin

Für die Bestimmung der Obergrenze zieht er zusätzlich Fälle hinzu, für die eine Monotherapie oder freie Kombinationstherapie mit mindestens 1 Wirkstoff aus den nachfolgenden Wirkstoffklassen vorliegt. Der pU greift dafür auf die folgenden ATC-Codes zurück:

- S01AA Antibiotika
- S01BA Corticosteroide, rein
- S01BC Nichtsteroidale Antiphlogistika
- S01CA Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination

Für beide Aufgreifkriterien muss laut pU ein zeitlicher Bezug des Verordnungsdatums über ± 28 Tage vor bzw. nach Kataraktoperation bestehen.

Die identifizierten Fälle rechnet er nach eigenen Angaben auf 72 258 037 GKV-Versicherte hoch und ermittelt darüber eine Spanne von 55,02 % bis 77,74 % der Patientinnen und Patienten mit einem besonderen Risiko für eine Infektion an allen Patientinnen und Patienten in der GKV mit Kataraktoperationen.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Basis von 939 545 bis 1 187 308 Patientinnen und Patienten mit Kataraktoperationen im Jahr 2021 (Schritt 4), einem GKV-Anteil von 87,84 % und einer ermittelten Spanne von 55,02 % bis 77,74 % Patientinnen und Patienten mit einem besonderen Risiko für eine Infektion (Schritt 6) berechnet der pU insgesamt 454 078 bis 810 775 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung

In seiner Neuberechnung versucht der pU die Kritikpunkte der Dossierbewertung [1] zu berücksichtigen. Das neue Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass nachfolgend nur auf kritische Aspekte zu den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch den pU ergänzten Rechenschritte eingegangen wird. Für die übrigen Rechenschritte bleiben die in der Dossierbewertung zu Levofloxacin/Dexamethason genannten Hinweise weiterhin bestehen.

Zu Schritt 6

Für die vom pU eingereichte Routinedatenanalyse liegen keine detaillierten Angaben zur Datenbasis und dementsprechend zur Repräsentativität der Basispopulation vor. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [7].

Dem Bericht der Routinedatenanalyse lässt sich zudem keine Begründung für die Wahl der verwendeten ATC-Codes entnehmen. In seiner Stellungnahme [3] merkt der pU dazu an, dass die von ihm ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Kataraktoperationen und einem besonderen Risiko für eine Infektion tendenziell eine Überschätzung darstellt. Dies führt er zum einen darauf zurück, dass in der Obergrenze auch Patientinnen und Patienten enthalten sind, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, wie z. B. diejenigen mit einer antiphlogistischen Monotherapie. Zum anderen decken laut pU die hier berücksichtigten Präparate nicht alle Präparate innerhalb der festgelegten Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Levofloxacin/Dexamethason ab. Diese Einschätzungen sind nachvollziehbar.

Die vom pU vorgenommene Hochrechnung auf 72 258 037 GKV-Versicherte ist rechnerisch nicht nachvollziehbar und somit auch nicht die daraus abgeleiteten Anteilswerte. Im Vergleich zu den Anteilswerten, die aus der absoluten Anzahl der identifizierten Fälle in der Routinedatenanalyse gewonnenen werden konnten, sind diese Abweichungen jedoch vernachlässigbar gering.

Gesamtbewertung

Die Neuberechnung des pU ist vor allem aufgrund der fehlenden Angaben zur Datenbasis mit Unsicherheit behaftet. Für die Obergrenze ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen, da zusätzlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Unter Berücksichtigung, dass eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation nicht grundsätzlich angezeigt ist, stellen die Angaben der Stellungnahme [3] im Vergleich zu den Angaben des pU im Dossier (759 358 bis 979 791) [4] jedoch insgesamt eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar.

Die in der Dossierbewertung zu Levofloxacin/Dexamethason [1] genannten zusätzlichen Kritikpunkte bleiben weiterhin bestehen.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 2 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-12 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Levofloxacin/ Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen	454 078– 810 775	Unter Berücksichtigung, dass eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Kataraktoperation nicht grundsätzlich angezeigt ist, stellen die Angaben der Stellungnahme im Vergleich zu den Angaben des pU im Dossier trotz bestehender Unsicherheiten eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar. Für die Obergrenze ist jedoch tendenziell von einer Überschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.
a. Angabe aus der Stellungnahme des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Levofloxacin/Dexamethason (Entzündungen und Infektionen nach Kataraktoperationen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-12_levofloxacin-dexamethason_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Santen Oy. Fachinformation Duressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020. 2020.
3. Santen. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1100: Levofloxacin/Dexamethason (Entzündungen und Infektionen nach Kataraktoperationen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/646/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
4. Santen. Levofloxacin/Dexamethason (Duressa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/646/#dossier>.
5. Eurostat. In Krankenhäusern durchgeführte chirurgische Eingriffe und Verfahren nach ICD-9-CM; [hlth_co_proc2] [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_co_proc2&lang=de.
6. Data to Decision AG. Evaluation ophthalmologischer Verordnungen prävalenter Katarakt-Fälle der deutschen GKV-Bevölkerung im Rahmen der prä- und postoperativen Infektionsprophylaxe und Entzündungsprophylaxe bzw. -behandlung [unveröffentlicht]. 2021.
7. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.