

# Zusammenfassende Dokumentation

über die Einstellung eines Verfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Riluzol, Gruppe 1, in  
Stufe 1

Vom 9. Juli 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>3</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>4</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	6
1.2	Mündliche Anhörung.....	6
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	6
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	6
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung .....	6
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	7
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	15
<b>D.</b>	<b>Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation .....</b>	<b>22</b>

**A. Tragende Gründe und Beschluss**

werden ergänzt.

## **B. Bewertungsverfahren**

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Zur Bewertungsentscheidung siehe Tragende Gründe, 2. Eckpunkte der Entscheidung.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahme-recht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

### 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

### 1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 22. Februar 2024 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abzugeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	08.08.2023
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie	13.08.2023
Zambon GmbH	11.08.2023

### 2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Frau Dr. Friederike Goeters Frau Christine Lietz
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie	Herr Prof. Dr. Thomas Meyer
Zambon GmbH	Herrn Carsten Fricke Frau Dr. Rebecca Hugel

## 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Name, Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BPI Fr. Dr. Goeters	nein	ja	ja	nein	nein	nein
BPI Fr. Lietz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Charité Hr. Prof. Meyer	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Zambon Hr. Fricke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Zambon Fr. Dr. Hugel	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 3. Auswertung der Stellungnahmen

### 1. Einwand:

#### Zambon

Schmelzfilme stellen eine medizinisch notwendige Therapiealternative dar und sind als solche auszugruppieren

[...]

*Es gibt einen hohen therapeutischen Bedarf, der durch die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend gedeckt ist*

[...] Schluckbeschwerden können die Verabreichung wichtiger Medikamente beeinträchtigen<sup>1</sup>. Patienten mit Schluckbeschwerden haben Beeinträchtigungen bei der oralen Einnahme von Medikamenten, und infolgedessen ist die Adhärenz der Medikamenteneinnahme bei ALS-Patienten ein häufiges Problem der Therapie. Um das Schlucken zu erleichtern, werden daher die Riluzol-Tabletten oft gemörsert<sup>2 3</sup>. Dies entspricht zum einen nicht der Zulassung (Off-Label Use), und zum anderen führt die Zerkleinerung von Riluzol-Tabletten zu einem Pulververlust sowie einer geringeren Wirksamkeit des Arzneimittels, was für Patienten, die diese Praxis anwenden, schädliche Folgen haben kann<sup>4</sup>. Durch die Zerkleinerung der Tabletten könnten Reste im Rachen der Patienten verbleiben, wodurch sich die Wirkung des Arzneimittels nicht vollständig entfalten kann. Zudem kann

---

1 Schultz J. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Manag Care. 2018;24(15 Suppl):S327-S35

2 Onesti E; Schettino I; Gori MC. et al. Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Impact on Patient Behavior, Diet Adaptation, and Riluzole Management. Front Neurol. 2017 Mar 21;8:94

3 Povedano Panades M; Couratier P; Sidle K et al. Administration of Riluzole Oral Suspension During the Different Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front Neurol. 2021;12:633854

4 Casiraghia A; Gentile A; Marjanovich I. Crushing riluzole tablets: evaluation of loss of powder and active principle in a home-simulation experiment. Manuskript

Staub der gemörserten Tabletten eingeatmet werden, was die Gefahr einer Atemwegsinfektion erhöht.

Eine andere Strategie, um die Einnahme von Riluzol für ALS-Patienten mit Schluckbeschwerden zu erleichtern, ist es Riluzol mit der Nahrung zu vermischen. Dies ist jedoch ebenfalls nicht zu empfehlen, da Riluzol laut Fachinformation ausdrücklich vor dem Essen einzunehmen ist. Grund dafür ist, dass die Einnahme von Riluzol zusammen mit Nahrung erhebliche Auswirkungen auf die Pharmakokinetik hat. Insbesondere nehmen C<sub>max</sub> und AUC signifikant ab, wenn Riluzol zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wird<sup>5</sup>. Weiterhin wurde bei einigen Patienten beobachtet, dass diese ihre mit Riluzol gemischte Nahrung nicht vollständig zu sich nehmen, was einen zusätzlichen Verlust an Pulver und aktivem Wirkstoff bedeutet, und somit kann die Unterdosierung der Patienten gravierender sein, als in der Crushing-Studie von Zambon angenommen wurde<sup>4</sup>.

Auch die Formulierung von Riluzol als orale Suspension löst das Problem der Einnahme für Patienten mit Schluckbeschwerden nicht. Zusätzlich kann die Handhabung vor allem für Patienten mit motorischen Störungen eine Herausforderung darstellen (die Suspension muss durch Drehen der Flasche um 180° für mindestens 30 Sekunden geschüttelt werden). Des Weiteren macht der metallische Geschmack die Suspension für manche Patienten unangenehm<sup>6</sup>.

Diese Schwierigkeiten der oralen Suspension wurden durch eine Befragung von Patienten bestätigt. Der Vergleich zwischen Tabletten und oraler Suspension ergab, dass die orale Suspension von den Patienten nicht bevorzugt wurde<sup>6</sup>. Des Weiteren wurde eine internationale Studie in Europa zur Patientenpräferenz mit 109 Patienten und Patientenbetreuern durchgeführt, in der diese ihre Zufriedenheit mit den aktuellen Riluzol-Formulierungen auf einer Skala von 1 bis 5 bewerten sollen (1 = überhaupt nicht, 5 = sehr). Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten Tabletten leicht bevorzugen, wenn es um die Einfachheit der Zubereitung (3,2 für Tabletten vs. 2,9 für orale Suspension), die Einfachheit der Selbstverabreichung (3,1 für Tabletten vs. 2,7 für orale Suspension) und die allgemeine Zufriedenheit mit der Formulierung (3,1 für Tabletten vs. 2,9 für orale Suspension) geht<sup>7</sup>.

Zusammenfassend besteht ein großer therapeutischer Bedarf für Patienten mit Schluckbeschwerden, der auch seitens ALS KOL's und Patientenorganisationen bestätigt wird. Dieser wird durch die bislang im Markt befindlichen Therapien unzureichend gedeckt.

### *Schmelzfilme sind eine geeignete Therapiealternative für ALS-Patienten mit Schluckbeschwerden*

Der Riluzol-Schmelzfilm (Emylif) ist eine neue Formulierung und wurde mit dem Ziel entwickelt, für ALS-Patienten mit Schluckbeschwerden eine bessere Versorgung zu ermöglichen. Der Schmelzfilm enthält Riluzol in einer Filmmatrix auf Polymerbasis und löst

---

5 Le Liboux A; Lefebvre P; Le Roux Y et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of riluzole in white subjects. J Clin Pharmacol. 1997 Sep;37(9):820-7

6 Introna A; D'Errico E; Modugno B. et al. Adherence to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an observational study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Jan 4;14:193-203

7 Ludolph AC; Grandjean H; Reviere E. et al. Amyotrophic lateral sclerosis Patients' preference on riluzole treatment in Europe. Manuskript

sich auf der Zunge des Patienten auf. Es ist für die Verabreichung kein Wasser, keine Zungenbeweglichkeit und keine Kraft erforderlich. Die Einnahme ist damit auch für Patienten mit Schluckbeschwerden möglich.

In der von Charles River Associates International durchgeführten Patientenpräferenzstudie zu den Bedürfnissen der ALS-Patienten, gaben diese an, dass sie bei einer Neuentwicklung eines Präparats vor allem die Benutzerfreundlichkeit sowie eine praktische Verpackung (4,3 bzw. 4,0 auf einer Skala von 1 bis 5) wertschätzen würden. Außerdem gaben die Patienten an, dass sie von der Selbstverabreichung, der guten oralen Löslichkeit ohne Zungenbewegung (3,9/5), der fehlenden Notwendigkeit von Wasser oder Speichelstimulation, dem geringeren Risiko einer Unterdosierung (3,8/5 für beide), der Verringerung des metallischen Geschmacks sowie dem geringeren Risiko einer mikrobiellen Kontamination (3,7/5)<sup>7</sup> profitieren würden.

Riluzol ist das einzige in Deutschland zugelassene krankheitsmodifizierende Medikament bei der ALS. Auf dem Markt befinden sich zwei Darreichungsformen: Filmtabletten und eine Suspension zum Einnehmen. Der Schmelzfilm ist derzeit in Deutschland gelistet, aber noch nicht in den Markt gebracht. Mit Ausnahme der Produkte Teglutik (Suspension) und Emylif (Schmelzfilm) sind zum Stand 01.08.2023 alle im Markt befindlichen Arzneimittel unter Festbetrag. Somit gibt es innerhalb der Festbetragsgruppe keine ausreichenden Therapiealternativen für Patienten mit Schluckbeschwerden. Außerhalb der Festbetragsgruppe gibt es mit Suspensionen eine Therapiealternative, die allerdings für viele Patienten unzureichend ist.

#### *Therapeutische Einschränkung*

[...] Es ist insbesondere zu berücksichtigen, dass eine ausreichende und zweckmäßige Versorgung zum Festbetrag zur Verfügung stehen muss. Dies wäre bei einer Eingruppierung von Emylif in die bestehende Festbetragsgruppe für ALS-Patienten nicht mehr gewährleistet, da für Patienten mit Schluckbeschwerden keine ausreichende und zweckmäßige Versorgung zum Festbetrag zur Verfügung stehen würde. [...]

#### **Bewertung:**

Bei der ALS sind Schluckstörungen (Dysphagie) ein häufiges Symptom. Wie auch im vorliegenden Stellungnahmeverfahren dargestellt (vgl. insbesondere Einwand 5), ist eine Therapie mit Riluzol unter Einnahme von Filmtabletten angezeigt, solange noch keine Dysphagie vorliegt. In einer Zwischenphase mit geringer bis mittelgradiger Schluckstörung stelle die Darreichungsform „Schmelzfilm“ nach Auffassung der Stellungnehmer eine klinisch-relevante Ergänzung dar. Bei Vorliegen einer hochgradigen Dysphagie und insbesondere perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) steht hingegen mit der „Suspension zum Einnehmen“ eine geeignete Versorgungsalternative außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung.

Unter Berücksichtigung des Erkrankungsbildes und der für die Anwendung des Schmelzfilms infrage kommenden Patientengruppe ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gekommen, die Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie in der aktuell geltenden Fassung zunächst beizubehalten und das Verfahren zur Eingruppierung der Darreichungsform „Schmelzfilm“ einzustellen.

Diese Entscheidung ergibt sich losgelöst von den eingereichten Studien.

*Introna A; D'Errico E; Modugno B. et al. Adherence to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an observational study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Jan 4;14:193-203*

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Adhärenz hinsichtlich Riluzol in Form von Tabletten und einer Suspension zum Einnehmen an 45 Patientinnen und Patienten mit ALS. Die Studie ist methodisch nicht ausreichend valide für die Bewertung der

vorliegenden Fragestellung und darüber hinaus ist Riluzol in der Darreichungsform „Schmelzfilm“ nicht Gegenstand der Studie gewesen.

*Ludolph AC; Grandjean H; Reviere E et al. Amyotrophic lateral sclerosis Patients' preference on riluzole treatment in Europe. Manuskript eingereicht*

Es handelt sich um eine Patientenpräferenzstudie, die methodisch nicht ausreichend valide zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung ist. Konkrete Arzneimittel in der betreffenden Darreichungsform „Schmelzfilm“ waren nicht Gegenstand der Untersuchung. Auch wurde die eingereichte Unterlage vom pharmazeutischen Unternehmer als vertraulich gekennzeichnet und wird daher an dieser Stelle nicht weiter bewertet.

Bei der Adhärenz handelt es sich nicht um ein Prüfkriterium der Festbetragsgruppenbildung. Für die Darstellung einer verbesserten Adhärenz sind geeignete Studien erforderlich, die neben einer gesteigerten Adhärenz einen verbesserten Therapieeffekt anhand patientenrelevanter Endpunkte zeigen.

## **2. Einwand:**

### Zambon

Die Darreichungsform „Schmelzfilm“ stellt für Riluzol eine gezielte und für die Therapie bedeutsame Differenzierung dar

Bei der Bildung von Festbetragsgruppen sind unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind (§ 35 Abs. 1 S. 2 SGB V). Dieser Anforderung trägt der G-BA dadurch Rechnung, dass er bei relevanten Unterschieden getrennte Festbetragsgruppen bildet (§ 24 4. Kapitel Verfahrensordnung des G-BA).

Die Formulierung für die Therapie bedeutsam legt fest, dass der therapeutische Vorteil ein hinreichendes Gewicht haben muss. Nach einem Urteil des BSG ist ein Arzneimittel wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Präparaten unterschiedlicher Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch eines der anderen Präparate nicht gleichwertig ersetzt werden kann und es somit für die Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist (BSG, Urteil vom 24.11.2004, B 3 KR 23/04 R, Rd-Nr. 28). Wenn Arzneimittel trotz des gleichen Wirkstoffs wegen der andersartigen Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Konkurrenzprodukten anderer Hersteller so unterschiedlich sind, dass sie durch diese praktisch nicht ersetzt werden können und damit therapeutisch unverzichtbar sind, so läge eine verfassungswidrige Gleichbehandlung vor (BSG, Urteil vom 24.11.2004, B 3 KR 23/04 R, Rd-Nr. 29).

In einer Studie<sup>4</sup> über die Zerkleinerung von Riluzol wurden 50 mg Riluzol Tabletten zerkleinert und der Verlust der Menge sowie des aktiven Wirkstoffs gemessen. Die quantitative Analyse ergab einen mittleren Verlust von 6,27 % an Pulver. Die Ergebnisse zeigten, dass der Verlust des Pulvers bis zu 41,08 % betragen kann. Der Wirkstoffverlust stand in direktem Zusammenhang mit dem Pulververlust und betrug insgesamt 8,53 %, wobei gemessen wurde, dass die Aktivität des Wirkstoffs auf bis zu 59,05 % abfallen kann.

Aufgrund des Wirkstoffverlusts ist nicht ausgeschlossen, dass Patienten, die mit gemörserten Riluzol Tabletten behandelt werden, nicht die notwendige Menge des Wirkstoffs erhalten und somit unzureichend therapiert werden. In der Behandlungspraxis kann sich für Patienten mit Schluckbeschwerden daher ein erheblicher Unterschied der Bioverfügbarkeit zwischen der Behandlung mit Schmelzfilmen und Filmtabletten ergeben.

Das Arzneimittel Emylif unterscheidet sich von den anderen in der Festbetragsgruppe enthaltenen Arzneimittel im Wesentlichen durch die Darreichungsform „Schmelzfilm“. Dabei handelt es sich um eine gezielte Differenzierung der Zubereitung, die entwickelt wurde, um für ALS-Patienten mit Schluckbeschwerden eine bessere Versorgung zu ermöglichen. Der Unterschied ist insbesondere für Patienten mit Schluckbeschwerden bedeutsam, da diese Patienten Tabletten nicht oder nur schlecht einnehmen können. Als Schmelzfilm muss Emylif nicht geschluckt werden und vermeidet daher Komplikationen, wie Aspiration und Wirkstoffverlust.

### **Bewertung:**

Bei den von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln bestehen keine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit. Der G-BA stellt ausgehend von Sinn und Zweck einer Festbetragsgruppenbildung auf Ebene derselben Wirkstoffe bei der Anwendung des Begriffes der Bioverfügbarkeit in erster Linie auf das absolute Ausmaß der Bioverfügbarkeit ab. Gemäß Fachinformation von Emylif (Stand 10/2022) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Riluzol  $60 \pm 18 \%$ . Identische Angaben finden sich in den Fachinformationen zu Riluzol Tabletten sowie Riluzol als Suspension (z.B. Fachinformationen Rilutek® 50 mg Filmtabletten, Stand 11/2022, und Teglutik® 5 mg/ml Suspension zum Einnehmen, Stand 2/2023).

Die vorgelegte experimentelle Untersuchung zur quantitativen Analyse gemörserter Riluzol-Tabletten betrifft nicht die Fragestellung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten der von der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung umfassten Arzneimittel.

Davon unbenommen ist der Unterausschuss Arzneimittel unter Berücksichtigung des Erkrankungsbildes und der für die Anwendung des Schmelzfilms infrage kommenden Patientengruppe zu dem Ergebnis gekommen, die Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie in der aktuell geltenden Fassung zunächst beizubehalten und das Verfahren zur Eingruppierung der Darreichungsform „Schmelzfilm“ einzustellen.

### **3. Einwand:**

#### Zambon

#### Die Ausgruppierung von Suspensionen bei gleichzeitiger Eingruppierung von Schmelzfilmen ist ermessensfehlerhaft

Die Bedeutung von Schluckbeschwerden für die Therapie der ALS lässt sich auch daran ablesen, dass der G-BA die am 01.09.2016 eingeführte Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ von der Festbetragsgruppe ausgenommen hat. Es bestehen aktuell vier weitere Festbetragsgruppen, in denen Suspensionen zusammen mit Tabletten gruppiert sind. Die gemeinsame Gruppierung ist demnach technisch möglich. Die Ausnahme ist somit nicht technisch begründet, sondern auf die der Darreichungsform „Suspension“ zurückzuführen, welcher der G-BA in der Behandlung von ALS-Patienten offensichtlich eine besondere therapeutische Bedeutung beimisst.

Sowohl in der Rechtsprechung des 1. als auch des 3. Senats des Bundessozialgerichts ist anerkannt, dass pharmazeutische Unternehmen in ihrem spezifischen Gleichheitsrecht auf faire Teilhabe am Wettbewerb gemäß Artikel 12 Abs. 1 GG i.V.m. Artikel 3 Abs. 1 GG durch Festbeträge berührt werden können.

(siehe exemplarisch hierzu BSG, Urteil vom 1. März 2011, Az.: B 1 Kr 7/10 R, Rn. 17; BSG, Urteil vom 17. September 2013, Az.: B 1 Kr 54/12 R, Rn. 13, zitiert nach juris; BSG, Urteil vom 3. Mai 2018, Az.: B 3 KR 9/16 R, Rn. 17 ff., zitiert nach juris; BSG, Urteil vom 3. Mai 2018, Az.: B 3 KR 7/17 R, Rn. 22, zitiert nach juris).

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA bei der Aktualisierung von Festbetragsgruppen zu berücksichtigen, dass es nicht zu einer Wettbewerbsverzerrung zwischen betroffenen Unternehmen kommt. Dies wirkt sich auf die pflichtgemäße Ausübung des Ermessens aus, „ob“ eine Festbetragsanpassung vorgenommen werden darf. Sofern die Aktualisierung der Festbetragsgruppe die faire Teilhabe eines Unternehmens am Wettbewerb berührt, liegt eine Ermessensreduzierung auf „null“ vor – die Aktualisierung der Festbetragsgruppe muss in diesem Fall unterbleiben.

Eine solche Ermessensreduzierung auf „null“ liegt hier vor: der G-BA hat die Riluzol Suspension aus offensichtlich therapeutischen Gründen nicht in die Festbetragsgruppe der Riluzole einbezogen. Damit ermöglicht der G-BA es dem pharmazeutischen Unternehmer, seine Riluzol-Suspension außerhalb des Festbetragsystems zu vertreiben. Emilyf deckt einen therapeutischen Bedarf von ALS-Patienten mit Schluckbeschwerden, der anderweitig nicht in medizinisch befriedigender und sozialrechtlich zweckmäßiger Weise erfüllt werden kann. Es wäre daher ein nicht zu rechtfertigender Eingriff in den Wettbewerb, sofern Emilyf in die Festbetragsgruppe von Riluzol-Arzneimitteln eingruppiert würde, da der G-BA im Wesentlichen gleichgelagerte Sachverhalte, nämlich Riluzol Suspension und Schmelztabletten, im Ergebnis ungleich behandeln würde. Eine solche Ungleichbehandlung würde Zambon GmbH in ihrem spezifischen Gleichheitsrecht auf faire Teilhabe am Wettbewerb gemäß Artikel 12 Abs. 1 GG i.V.m. Artikel 3 Abs. 1 GG verletzen.

Hinzu kommt, dass dem G-BA ein milderer Mittel bei der Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung steht. So könnte der G-BA für die Darreichungsformen „Schmelzfilm“ und „Suspension“ eine separate Festbetragsgruppe bilden, um der therapeutischen Relevanz dieser Darreichungsformen Rechnung zu tragen, in der Patienten mit Schluckbeschwerden eine Therapiealternative zu den schwer zu verabreichenden Tabletten geboten wird.

#### **Bewertung:**

Unter Berücksichtigung des Erkrankungsbildes und der für die Anwendung des Schmelzfilms infrage kommenden Patientengruppe ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gekommen, die Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie in der aktuell geltenden Fassung zunächst beizubehalten und das Verfahren zur Eingruppierung der Darreichungsform „Schmelzfilm“ einzustellen.

Mit der „Suspension zum Einnehmen“ besteht die Möglichkeit zur Verabreichung über enterale Ernährungssonden (Fachinformation Teglutik® 5 mg/ml Suspension zum Einnehmen, Stand 2/2023). Mit Fortschreiten der Dysphagie ist die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) eine Maßnahme, die wahrscheinlich mit besserer Lebensqualität und verlängertem Überleben verbunden ist (S1-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Motoneuronerkrankungen © DGN 2021). Für Patientinnen und Patienten mit Dysphagie und insbesondere mit PEG steht mit der „Suspension zum Einnehmen“ eine geeignete Versorgungsalternative außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung.

#### **4. Einwand:**

##### BPI

Die Eingruppierung von Arzneimitteln mit der Darreichungsform „Schmelzfilm“ in die bestehende Festbetragsgruppe Riluzol, die bislang nur die Darreichungsform „Filmtablette“ umfasst, trägt der therapeutischen Relevanz von Schmelzfilmen für die Behandlung von ALS-Patienten mit Schluckbeschwerden nicht angemessen Rechnung. Schluckbeschwerden sind ein relevantes Symptom im Krankheitsbild der ALS, unter der etwa 80% der Patienten leiden. Damit handelt es sich hier nicht um seltene, atypische Fallkonstellationen.

Der Vorteil von Schmelzfilmen liegt darin, dass sich diese innerhalb kürzester Zeit im Kontakt mit Speichelflüssigkeit ohne Hinzunahme von Wasser auflösen und daher nicht in fester Form

geschluckt werden müssen. Hinzu kommt, dass so auch eine vollständige Dosierung ohne etwaige Wirkstoffverluste durch – nicht zulassungskonformes – Mörsern möglich ist.

Daher liegt ein für die Therapie bedeutsamer Unterschied in der Bioverfügbarkeit gem. § 35 Abs. 1 S. 2 SGB V vor. Gleichzeitig stellt die Eingruppierung der Darreichungsform „Schmelzfilm“ gegenüber der aus therapeutischen Gründen nicht eingruppierten Darreichungsform „Suspension“ einen nicht gerechtfertigten Eingriff in den Wettbewerb dar.

[...]

#### Bewertung:

Siehe Bewertung zu den Einwänden 1 bis 3.

#### **5. Einwand:**

##### Charité, Zentrum für Neurologie

[...] Die Dysphagie (Schluckstörung) ist ein häufiges Symptom bei ALS. Bei 30-40% der ALS-Patienten beginnt die Erkrankung mit einem Bulbärsyndrom, das eine Dysphagie beinhaltet. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln über 90% der Patienten eine Schluckstörung von Flüssigkeiten und festen Nahrungsbestandteilen. Eine besonders schwerwiegende Konsequenz der Schluckstörung ist die Schwierigkeit der Medikamenteneinnahme in Tablettenform. Die Nahrungs- und Tabletteneinnahme in Verbindung mit Dysphagie ist mit den bekannten Risiken einer Aspiration, einer Pneumonie und möglichen Mortalität verbunden.

Der Riluzol Schmelzfilm (Emylif) ist eine wertvolle Ergänzung zur Behandlung von ALS-Patienten. Insbesondere für Patienten mit Dysphagie bietet diese Darreichungsform mehrere Vorteile. Der Schmelzfilm ermöglicht es den Patienten, das Medikament ohne Flüssigkeit einzunehmen – ein pharmazeutisches Merkmal, das insbesondere bei Dysphagie von erheblichem Nutzen ist. Die rasche Auflösung des Schmelzfilmes im Mund erleichtert die Einnahme von Riluzol und kann dazu beitragen, das Risiko der Aspiration zu verringern.

Der Schmelzfilm stellt eine klinisch-relevante und nutzbringende Ergänzung der Riluzol-Medikation dar, die als komplementär zur Filmtablette und Suspension zu betrachten ist. Die zusätzliche Darreichungsform wird dazu beitragen, die Therapieadhärenz auch bei Vorliegen einer Dysphagie zu erhöhen. Zudem ist diese Darreichungsform als Behinderungsausgleich einer Funktionsstörung des Schluckens betrachten. Mit dem Riluzol-Schmelzfilm wird gewährleistet, dass Menschen mit ALS – trotz des Vorliegens einer Schluckstörung – einen angemessenen Zugang zur Riluzol-Medikation erhalten. Riluzol ist das einzige zugelassene und leitliniengerechte Medikament, das den Verlauf der ALS-Erkrankung moderat verlangsamen kann.

In der mündlichen Anhörung führt der Stellungnehmer hinsichtlich der Systematik in der klinischen oder ambulanten Anwendung Folgendes aus: Keine Schluckstörung – Filmtablette; geringe bis mittelgradige Schluckstörung – Schmelztablette; hochgradige Schluckstörung - PEG und Suspension.

Demzufolge sei ein zusätzlicher Nutzen in dem „Zwischensegment“ der geringen und mittelgradigen Schluckstörung zu sehen, bevor dann die hochgradige Schluckstörung einsetze, die zur PEG und Suspension führe.

Ergänzend führt der Stellungnehmer aus, dass die Suspension keine Tagesdosis ermögliche, was bedeute, dass immer die gesamte Flasche mitgeführt werden müsse.

Es sei zudem ein Unterschied, ob die Suspension eingenommen werde, die den gesamten Mundraum und Schlund berühre und in dem Augenblick auch einen anästhesierenden Effekt produziere, oder ob die Schmelztablette eingenommen werde, die nur an einer Stelle, wo sie

sich auflöst, diesen Effekt produziere. Es sei im Detail für die Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen Schluckstörung problematisch, aufgrund der Packungsgröße und des medizinischen Grundes sofort auf die Suspension umzusteigen, sodass dieses mittlere Segment davon profitiere, eine gezielte Darreichungsform zu erhalten.

#### Bewertung:

Bei der ALS sind Schluckstörungen (Dysphagie) ein häufiges Symptom. Wie auch vom Stellungnehmer dargestellt, ist eine Therapie mit Riluzol unter Einnahme von Filmtabletten angezeigt, solange noch keine Dysphagie vorliegt. In einer Zwischenphase mit geringer bis mittelgradiger Schluckstörung stelle die Darreichungsform „Schmelzfilm“ nach Auffassung der Stellungnehmer eine klinisch-relevante Ergänzung dar. Bei Vorliegen einer hochgradigen Dysphagie und insbesondere perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) steht hingegen mit der „Suspension zum Einnehmen“ eine geeignete Versorgungsalternative außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung.

Unter Berücksichtigung des Erkrankungsbildes und der für die Anwendung des Schmelzfilms infrage kommenden Patientengruppe ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gekommen, die Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie in der aktuell geltenden Fassung zunächst beizubehalten und das Verfahren zur Eingruppierung der Darreichungsform „Schmelzfilm“ einzustellen.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Riluzol,  
Gruppe 1, in Stufe 1**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. März 2024

von 13:58 Uhr bis 14:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Dr. Goeters

Frau Lietz

Angemeldeter Teilnehmender des **CharitéCentrums für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**:

Herr Prof. Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Zambon GmbH**:

Herr Fricke

Frau Dr. Hugel

Beginn der Anhörung: 13:58 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Nachdem wir heute Morgen AMNOG-Anhörungen hatten, haben wir heute Nachmittag Festbetragsgruppenbildung, hier konkret Riluzol, Gruppe 1 in Stufe 1, hier Aktualisierung Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelzfilme“. Wir haben hierzu Stellungnahmen erhalten von Zambon GmbH, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie.

Im Wesentlichen wird in den Stellungnahmen vorgetragen, dass ein großer therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit Schluckbeschwerden bestünde, der durch die bislang im Markt befindlichen Darreichungsformen nur unzureichend gedeckt sei. Für die Verabreichung des Riluzol-Schmelzfilms seien kein Wasser, keine Zungenbeweglichkeit und keine Kraft erforderlich. Die Einnahme sei damit auch für Patientinnen und Patienten mit Schluckbeschwerden möglich.

Es wird weiter darauf hingewiesen, dass bei Patientinnen und Patienten, die mit gemörserten Riluzol-Tabletten behandelt würden, das Risiko bestünde, dass sie nicht die notwendige Menge des Wirkstoffs erhielten und somit unzureichend therapiert würden. Daher liege ein für die Therapie bedeutsamer Unterschied in der Bioverfügbarkeit gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V vor.

Die Ausgruppierung von Suspensionen bei gleichzeitiger Eingruppierung von Schmelzfilmen sei ermessensfehlerhaft. Es wäre daher ein nicht zu rechtfertigender Eingriff in den Wettbewerb, wenn der G-BA im Wesentlichen gleichgelagerte Sachverhalte, nämlich Riluzol Suspension und Schmelzfilme, im Ergebnis ungleich behandeln würde. Deshalb wird angeregt, dass der G-BA die Darreichungsformen „Schmelzfilm“ und „Suspension“ in separaten Festbetragsgruppen regeln könne.

Das ist im Wesentlichen das, was vorgetragen worden ist.

Bevor wir inhaltlich in den Vortrag gehen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Zambon GmbH müssten anwesend sein Herr Fricke und Frau Dr. Hugel, für das CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie Herr Professor Dr. Meyer und für den BPI Frau Dr. Goeters und Frau Lietz. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich Ihnen der Reihe nach die Möglichkeit geben, die wesentlichen Bedenken – ich habe es im Zeitraffer dargestellt –, noch einmal vorzutragen. Dann schauen wir, ob es noch Fragen gibt. Wir haben uns im Vorfeld mit den schriftlichen Stellungnahmen auseinandergesetzt, aber vielleicht ergibt sich doch noch eine konkrete Nachfrage. Ich beginne mit Herrn Professor Meyer vom CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Wenn wir einen Praktiker haben, würde ich über den pU zum BPI weitergehen. Herr Professor Meyer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meyer (CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie):** Um den praktischen Aspekt in den Vordergrund zu stellen: Ich beschäftige mich seit 30 Jahren mit der ALS, bin Mitte 50 und leite die ALS-Ambulanz innerhalb der Charité. Wir betreuen 750 Menschen mit ALS. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass 30 bis 40 Prozent aller Betroffenen – es handelt sich um eine Lähmungserkrankung – mit Lähmungen an Zunge und Schlund beginnen. Das ist eine große Herausforderung für einen größeren Teil von Anbeginn und für 80 Prozent im gesamten Krankheitsverlauf, dass sie eine Sprech-, aber auch Schluckstörung erfahren.

Wenn man das Medikamentenprofil betrachtet, dann spielt die Überwindung der Schluck- und Sprechstörung, was man als bulbäre Symptomatik bezeichnet, eine herausragende Rolle. Das bedeutet, es ist eine der größten Belastungen der Betroffenen, mit Bulbärsymptomatik – heißt Schluckstörung, Sprechstörung und Speichelfluss – zurechtzukommen. Der Nutzen oder das, was man neudeutsch mit Medical Need bezeichnet, ist in der Bulbärsymptomatik erheblich.

Aus meiner Sicht ist es ein Vorteil, wenn Patienten eine Möglichkeit bekommen, diese Schluckstörung in der Darreichungsform zu überwinden. Deshalb würde ich das auch als Behinderungsausgleich bezeichnen. Ich weiß, dass das in der pharmazeutischen Welt kein Begriff ist, der permanent benutzt wird. Das ist eher im Bereich Hilfsmittelversorgung, Heilmittelversorgung ein etablierter Begriff. Aber die Darreichungsform ist aus meiner Sicht ein wesentliches Merkmal, um den Behinderungsausgleich, und den meine ich mit Schluckstörung, zu überwinden. Deshalb halte ich das mit der Erfahrung, dass die Schluckstörung an sich ein dominantes Merkmal der ALS-Erkrankung ist, in Verbindung mit dem Bedarf, dass die Patienten alle möglichen Möglichkeiten suchen, diese Schluckstörung zu überwinden, für ein Medikament über dem – jetzt kommt der technische Begriff – Stand der Technik.

Ich sehe, diese Darreichungsform in dem Spektrum zwischen Filmtablette und Suspension als eine sinnvolle Ergänzung im Behinderungsausgleich. Das ist meine Einschätzung, und ich würde mich über Ihre Fragen oder detailliertere Auskünfte freuen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meyer. – Dann gebe ich zunächst das Wort an Zambon GmbH. Wer macht das?

**Herr Fricke (Zambon):** Das mach ich gerne, Herr Professor Hecken. Herzlichen Dank. Mein Name ist Carsten Fricke, ich vertrete Zambon in meiner Funktion als Geschäftsführer. Zambon ist ein familiengetriebenes Arzneimittelunternehmen seit 1906. Wir sind 2023 mit der Einführung des Riluzol-Schmelzfilms beauftragt worden. Das Produkt basiert, wie Herr Professor Meyer ausgeführt hat, auf einer innovativen, patentierten Technologie. Das heißt, der Wirkstoff ist auf diesem Film aufgebracht und kann innerhalb von 15 bis 20 Sekunden resorbiert werden, was einen großen Vorteil gegenüber der bisherigen Therapie der Filmtabletten darstellt.

Vielleicht noch eines: Die ALS ist eine tödliche neurodegenerative Erkrankung, hat eine Gott sei Dank sehr kleine Zielgruppe. 5.000 bis 7.000 Personen sind in Deutschland betroffen. Diese Patienten versterben leider im Durchschnitt nach zwei bis vier Jahren.

Wir haben in unserer Stellungnahme drei Punkte hervorgehoben, Sie haben sie kurz zitiert. Einmal, dass aus unserer Sicht der Schmelzfilm eine medizinisch notwendige Therapiealternative darstellt und daher nicht dort einzugruppiert wäre, weil mit den Filmtabletten durch häufige Fehlanwendungen Probleme in der Handhabung und Off-Label-Use einhergehen, zweitens, der Schmelzfilm eine wirklich gezielte Wirkstoffapplikation für die speziell mit Schluckbeschwerden betroffenen Patienten darstellt und wir drittens eine Ausgruppierung von Suspension bei gleichzeitiger Eingruppierung der Schmelzfilms als nicht korrekt oder ermessensfehlerhaft ansehen, so haben wir es beschrieben.

Wir haben Daten, auch Real-World-Evidence-Daten, die wir jetzt aufbauen. Dazu denken wir, dass die Unterscheidung der Darreichungsform Schmelzfilm für die Therapie von entscheidender Bedeutung ist und plädieren daher dafür, dass der Schmelzfilm zur Vermeidung therapeutischer Einschränkungen von einer gemeinsamen Festbetragsgruppe nicht eingenommen werden darf. Damit versuchen wir, die Versorgung der ALS- Patienten zu gewährleisten und insbesondere die der Schwerstbetroffenen mit den Schluckstörungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Fricke.– Jetzt der BPI. Wer macht das für den BPI?

**Frau Dr. Goeters (BPI):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Dr. Goeters.

**Frau Dr. Goeters (BPI):** Vielen Dank. Die medizinischen Gründe haben wir schon gehört. Ich möchte diese durch zwei rechtliche Aspekte ergänzen. Sie haben sie vorhin schon zusammengefasst. Der erste Aspekt, den ich noch einmal hervorheben möchte, ist, dass es auch rechtlich von Bedeutung ist, ob es therapeutisch relevante Unterschiede gibt, das heißt, ob die Therapie gleichwertig ersetzt werden kann. Wir haben heute gesehen, dass es diesen Bedarf nach dem Schmelzfilm gibt und nicht gleichzeitig durch die Filmtabletten ersetzt werden kann.

Der zweite Aspekt, den ich betonen möchte – Professor Hecken, Sie haben vorhin schon einmal die Wichtigkeit betont – ist, dass es durch die Eingruppierung nicht zu Wettbewerbsverzerrungen führen darf, weil das Bundessozialgericht in seiner ständigen Rechtsprechung anerkannt hat, dass die Eingruppierungen an den Grundrechten zu messen sind, und wenn wir Wettbewerbsverzerrungen haben, namentlich hier Schmelzfilm und Suspension, letztendlich eine Benachteiligung des Schmelzfilms gegen die Suspension vorliegt, da nur der Schmelzfilm eingruppiert werden soll und nicht die Suspension. Sie haben schon die Überlegung einer Festbetragsgruppe aufgegriffen, in der Schmelzfilm und Suspension in einer eigenen Gruppe sind. Aber die einseitige Eingruppierung des Schmelzfilms bei den Filmtabletten ist in dieser Form nicht gerechtfertigt und benachteiligt den pharmazeutischen Unternehmer. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Goeters. – Jetzt schaue ich in die Runde der Patientenvertretung und Bänke. Gibt es zu den Vorträgen, auch im Nachgang zu den Vorbesprechungen und zu der vorgenommenen Würdigung, die wir intern schon hatten, Fragen? – Ich sehe das Handzeichen von Frau Hörsken. Bitte schön, Frau Hörsken.

**Frau Hörsken:** Ich habe eine ergänzende Frage oder eine Bitte um Ausführung. Sie sprachen von den Bulbärsyndromen, die bei 30 bis 40 Prozent bei den Patienten als erstes auftreten. Mich interessiert, welcher Ausprägungsgrad das ist. Wie habe ich mir das vorzustellen? In dem Moment, wenn ich diese Bulbärsyndrome habe, also die Schluckstörungen, ist das direkt damit assoziiert, dass ich mich beispielsweise dann nicht mehr normal ernähren kann? Wir haben oft bei den Patienten, dass eine Sonde gelegt wird. Können Sie dazu noch einmal näher ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hörsken. Herr Professor Meyer hatte das angesprochen. Herr Professor Meyer, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Meyer (CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie):** Wir haben bei der ALS eine langsam fortschreitende Erkrankung vor uns. Das beginnt mit einer sehr diskreten Veränderung, einer Sprech- und dann Schluckstörung mit der Notwendigkeit von Nahrungsanpassung. Dazu gehören auch Darreichungsformen von Medikamenten. Die erste Stufe ist Anpassung von Nahrung, Einsatz von Trinknahrung, Suche nach alternativen Darreichungsformen von Medikamenten. Dann kommt die nächste Stufe, und das ist die perkutane endoskopische Gastrostomie, die Sondennahrung. Das ist ein anderes Medizinprodukt. Dann kommt die Suspension zum Einsatz. Man kann sagen, keine Schluckstörung, Filmtablette, geringe bis mittelgradige Schluckstörung, Schmelztablette, hochgradige Schluckstörung, PEG und Suspension. So ist unsere Systematik in der klinischen oder ambulanten Anwendung. Ich will es jetzt nicht zu detailliert machen, aber es gibt eine Funktionsskala, die sich ALS-Funktionsskala nennt. Da kann man genau nach dem Defizit im Bulbärsyndrom diese drei Kategorien der Medikamenteneinnahme unterscheiden, und nur in der ersten Kategorie „keine Schluckstörung“ macht die Filmtablette Sinn, dann kommen die Schmelztablette und dann die Suspension.

Demzufolge sehe ich hier einen zusätzlichen Nutzen in diesem Zwischensegment, so würde ich das einmal bezeichnen, der geringen und mittelgradigen Schluckstörung, bevor dann die hochgradige Schluckstörung kommt, die zur PEG und Suspension führt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Meyer. – Frau Hörsken, Frage beantwortet?

**Frau Hörsken:** Ja. Es ging mir auch darum, die Abgrenzung zu machen. Sie sagen in dem Moment, in dem ich flüssige Nahrung benötige, kann ich keine festen Bestandteile, auch keine Tabletten mehr einnehmen, und spätestens zu dem Zeitpunkt, wenn ich aufgrund der vorliegenden Störungen Trinknahrung benötige, wäre ich – rein theoretisch – wenn es die Schmelztablette nicht gäbe, bereits auf die Suspension angewiesen. Jetzt haben wir durch die Schmelztablette diese Dreiteilung.

**Herr Prof. Dr. Meyer (CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie):** Die Suspension hat in der Praxis eigene Herausforderungen, weil sie keine Tagesdosis ermöglicht. Das bedeutet, man muss immer die gesamte Flasche mitführen. Ich habe vorhin den Begriff „Behinderungsausgleich“ erwähnt. Im Aspekt der Teilhabe ist es für die Patienten ungünstig, wenn sie am Anfang nur eine Bulbärsymptomatik haben und sonst keine Lähmung, also eigentlich mobil sind, immer mit der Flasche durch die Gegend zu reisen. Das ist ein kleines, aber wichtiges Detail unter dem Teilhabeaspekt.

Der zweite Punkt ist, dass es ein Unterschied ist, ob man die Suspension einnimmt, die den gesamten Mundraum und Schlund berührt und in dem Augenblick auch diesen anästhesierenden Effekt produziert, oder ob man die Schmelztablette nimmt, die nur an einer Stelle, nämlich dort, wo sie sich auflöst, diesen Effekt produziert. Es ist im Detail für die Patienten mit einer mittelgradigen Schluckstörung problematisch, aufgrund der Packungsgröße und des medizinischen Grundes sofort auf die Suspension umzusteigen, sodass dieses mittlere Segment davon profitiert, eine gezielte Darreichungsform zu erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Meyer. – Frau Hörsken, Frage beantwortet?

**Frau Hörsken:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Gibt es weitere Fragen von den Bänken, Patientenvertretung? – Das sehe ich nicht. Dann können wir die Anhörung an der Stelle beenden. Herr Meyer, danke für Ihre praktischen Erläuterungen, die uns, glaube ich, die Möglichkeit geben, das in der Therapiekaskade – ich formuliere es einmal so untechnisch – korrekt einzuordnen. Danke an die anderen Stellungnehmer für die Hinweise und vor allen Dingen die rechtlichen Fragestellungen, die Sie aufgeworfen haben. Wir haben uns, wie gesagt, im Vorfeld schon mit den schriftlichen Stellungnahmen auseinandergesetzt. Vor diesem Hintergrund seien Sie bitte nicht verwundert, dass wir jetzt keine Tausend Nachfragen stellen, sondern die Dinge sind bei uns bereits entsprechend angeschaut worden und waren insofern nicht weiteren Nachfragen heischig. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was jetzt vorgetragen worden ist und Ihre Einwände bei unserer Entscheidungsfindung sehr sorgfältig zu prüfen haben. Ich bedanke mich, wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr

## **D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation**

### **Inhalt**

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens
- 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren
- 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

# Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die  
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Riluzol, Gruppe 1, in  
Stufe 1

Vom 11. Juli 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

**bis zum 14. August 2023**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

E-Mail: [festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de) mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage IX AM-RL (Riluzol, Gruppe 1, in Stufe 1) – Verfahren 2023-07“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 17. Juli 2023 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 11. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Absatz 2 SGB V

### Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

**Besuchsadresse:**  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
moh (2023-07)

**Datum:**  
17. Juli 2023

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2023-07

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

#### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
  - Riluzol, Gruppe 1, in Stufe 1 (Aktualisierung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.06.2023) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

**14. August 2023**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin  
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der „Wirkstoffgruppe“.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Riluzol, Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 11. Juli 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

I. In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Riluzol
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Schmelzfilme"

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Riluzol, Gruppe 1, in  
Stufe 1

Vom 11. Juli 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Anlage.....</b>	<b>6</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Riluzol
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Schmelzfilme"

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelzfilme“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Riluzol, Gruppe 1“ in Stufe 1 umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Riluzol, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

### 3.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (ggf. VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf:**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.07.2023	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

#### **Stellungnahmeberechtigte**

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BANz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinien-

änderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahme-recht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

#### **4. Anlage**

## Arzneimittel-Festbeträge

### Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Riluzol Gruppe: 1	<b>Schmelzfilme</b>	50 mg (w)	28, 56	EMYLIF	Zambon

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Riluzol**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig  
orale Darreichungsformen  
Filmtabletten, **Schmelzfilme** \*

Wirkstoff	Riluzol
Präparat	EMYLIF
Hersteller	Zambon
<b>Darreichungsform</b>	<b>Schmelzfilme</b>
Wirkstärke	50 mg
Packungsgröße	28, 56

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Preis- und Produktstand: 01.06.2023

**Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.07.2015****Stand 01.06.2023****Riluzol****Gruppe: 1**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmdoubletten

<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>	<b>ggf. Datum FB-Service</b>
50	28	86,67		
50	56	180,99		
50	98	338,08		

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 15.12.2021 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter 

Basisfilter 

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche.  

Inhaltsstoff: enthält einen Stoff, dessen Name mit "riluzol" beginnt. 

Änderung zum Datenstand: gleich Neuaufnahme 

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
18359546	EMYLIF 50 mg Schmelzfilm	Zambon	Schmelzfilm	28	N1	137,20	142,22	184,75	-, -
18359552	EMYLIF 50 mg Schmelzfilm	Zambon	Schmelzfilm	56	N2	274,40	283,74	358,20	-, -

2 Treffer insgesamt.

## PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

<b>EMYLIF 50 mg Schmelzfilm</b>	28 St	ZAMB	Taxe-EK: 142,22
P 18 359 546 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 184,75

### 16 Inhaltsstoffe:

1 Schmelzfilm enthält:

-  Riluzol 50 mg
-  Polacrilin
-  Macrogol 900000
-  Butylhydroxytoluol
-  Pullulan
-  Hypromellose
-  Xanthan gummi
-  Sucralose
-  Xylitol
-  Fructose 2 mg
-  Glycerol
-  Glycerolmonooleat
-  Honig-Aroma
-  Zitronen-Aroma
-  Gelborange S 0,06 mg
-  Drucktinte, weiß, propylenglycolhaltig

Bearbeitungsstand: 04.05.2023

## ANBIETER

**EMYLIF 50 mg Schmelzfilm**

28 St ZAMB

Taxe-EK: 142,22

P 18 359 546 Arzneimittel, Verschr.pflicht

Taxe-VK: 184,75

## INVERKEHRBRINGER

### BASISDATEN

Anbiaternummer:	13655
Name:	Zambon GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	ZAMB
Listen-/Etikettenbez (LF):	Zambon

### HAUPTADRESSE

Straße:	Lietzenburger Str. 99
Ort:	10707 Berlin
Land:	Deutschland (D)

### WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 72 72/ 77 67-23 12
Telefax:	0 72 72/ 77 67-27 66
E-Mail:	infode@zambongroup.com
Internet:	www.zambon.de

### AUFTRAGSANNAHME

Bestellungen und Retouren nur über die Logosys GmbH &amp; Co.KG:

Straße:	Otto-Röhm-Str. 69
Ort:	64293 Darmstadt
Land:	Deutschland (D)
Telefon:	0 61 51/ 8 14 72 04
Telefax:	0 61 51/ 8 14 72 09
E-Mail:	kundendienst@logosys.de

### DISTRIBUTION

nur an: Logosys Logistik GmbH &amp; Co. KG:

Straße:	Otto-Röhm-Str. 69
Ort:	64293 Darmstadt
Land:	Deutschland (D)

Telefon:

0 61 51/ 8 14 72 04

#### MED.-WISS. INFORMATION

---

Telefon: 0 72 72/ 77 67-23 12

Telefon: 0 72 72/ 77 67-27 99

Telefax: 0 72 72/ 77 67-27 66

#### RETOUREN

---

Logosys Logistik GmbH & Co.KG, Retourenstelle/Rampe 25-26:

Straße:

Otto-Röhm-Str. 69

Ort:

64293 Darmstadt

Land:

Deutschland (D)

Telefon:

0 61 51/ 8 14 72 04

Telefax:

0 61 51/ 8 14 72 09

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emylif 50 mg Schmelzfilm

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Schmelzfilm enthält 50 mg Riluzol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Schmelzfilm enthält 2 mg Fructose (Ph.Eur.).

Jeder Schmelzfilm enthält 0,06 mg Gelborange S (E 110)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelzfilm

Orangefarbener, rechteckiger, dünner Film (32 mm x 22 mm) mit dem weißen Aufdruck „R50“ auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Emylif wird angewendet zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Emylif in späteren Krankheitsstadien der ALS wirksam ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Riluzol sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen von Motoneuronen begonnen werden.

### Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene oder ältere Patienten beträgt 100 mg (50 mg alle 12 Stunden).

Von höheren Tagesdosen ist kein nennenswerter erhöhter Nutzen zu erwarten.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Riluzol wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Studien mit wiederholter Gabe in dieser Patientengruppe nicht durchgeführt worden sind (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten*

Aufgrund der pharmakokinetischen Daten ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Einnahme von Riluzol in dieser Patientengruppe.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Siehe Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emylif zur Behandlung von ALS bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Emylif ist zum Einnehmen.

- Die Hände müssen vor der Handhabung von Emylif sauber und trocken sein, damit der Schmelzfilm nicht an den Fingern kleben bleibt.
- Den Folienbeutel oben entlang der durchgezogenen Linie falten.
- Den Beutel oben an der durchgezogenen Linie umgefaltet lassen und den Beutel an der Seite entlang des Pfeiles aufreißen.
- Den Emylif Schmelzfilm aus dem Folienbeutel nehmen. Jeder Beutel enthält eine Dosis Emylif.
- Der Emylif Schmelzfilm darf nicht gefaltet werden.
- Den Emylif Schmelzfilm auf die Zunge legen. Der Schmelzfilm bleibt auf der Zunge haften und beginnt sich aufzulösen.
- Nach dem Schließen des Mundes wird der Speichel normal geschluckt, während sich Emylif auflöst.
- Emylif sollte nicht mit Flüssigkeit eingenommen, gekaut oder ausgespuckt werden.
- Der Patient sollte nicht sprechen, während sich Emylif auflöst.
- Nach der Anwendung von Emylif sollte man sich die Hände waschen.
- Nach der Anwendung von Emylif sollte eine Nahrungsaufnahme vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.  
Lebererkrankungen oder initiale Transaminasenspiegel, die den oberen Normbereich um mehr als das 3fache übersteigen.  
Schwangere oder stillende Patientinnen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Leberstörungen

Patienten, bei denen es in der Anamnese Leberfunktionsstörungen gab, oder bei Patienten mit leicht erhöhten Serumtransaminasen- (ALT/SGPT; AST/SGOT bis zum 3fachen der oberen Norm), Bilirubin- und/oder Gamma-Glutamyltransferasespiegeln (GGT) sollte Riluzol mit Vorsicht verordnet werden. Bei erhöhten Anfangswerten in einigen Leberfunktionstests (besonders erhöhtes Bilirubin) sollte von der Anwendung mit Riluzol abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund der Risiken einer Hepatitis sollten vor und während der Therapie mit Riluzol die Serumtransaminasen einschließlich der ALT gemessen werden. Die ALT sollte in den ersten drei Monaten der Therapie jeden Monat, in den darauffolgenden Monaten des ersten Jahres alle drei Monate und später in regelmäßigen Zeitabständen bestimmt werden. Bei Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung erhöhte ALT-Spiegel auftreten, sollten die Bestimmungen der ALT-Spiegel häufiger erfolgen.

Die Therapie mit Riluzol ist abzubrechen, wenn die ALT-Spiegel den oberen Normwert um mehr als das 5fache überschreiten. Es gibt bisher keine Erfahrungen in Bezug auf eine Dosisreduktion oder Reexposition bei Patienten, die eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache des oberen Normalwertes entwickelten. Eine erneute Gabe von Riluzol bei diesen Patienten kann nicht empfohlen werden.

#### Neutropenie

Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Fieber ihrem behandelnden Arzt darüber sofort zu berichten. Solche Berichte sollten den Arzt dazu veranlassen, die Zahl der Leukozyten zu überprüfen und im Fall einer Neutropenie die Therapie mit Riluzol abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Interstitielle Lungenerkrankung

Bei Patienten, die mit Riluzol behandelt wurden, sind Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet worden, einige davon waren schwerwiegend (siehe Abschnitt 4.8). Wenn respiratorische Symptome, wie z. B. trockener Husten und/oder Dyspnoe, auftreten, sollte eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt werden und Riluzol sollte im Falle von Auffälligkeiten, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen (z. B. beidseitige diffuse Lungenverschattungen), umgehend abgesetzt werden. In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildeten sich die Symptome nach dem Absetzen des Arzneimittels und nach symptomatischer Behandlung zurück.

#### Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wurden bisher keine Studien mit wiederholter Gabe durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Orale Hypästhesie

In einer Einzeldosisstudie bei gesunden Probanden wurde über eine leichte, vorübergehende orale Hypästhesie berichtet. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten lag bei 1 Minute nach der Einnahme und die mittlere Dauer betrug 40 Minuten. Tritt eine orale Hypästhesie auf, ist bei der Nahrungsaufnahme Vorsicht geboten, bis eine Besserung des Symptoms eintritt (siehe Abschnitt 4.2).

Die Schlucksicherheit von Emylif wurde bei Patienten mit schwerer Sialorrhö und Dysphagie nicht untersucht. Bei der Anwendung von Emylif bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

#### Fructose (Ph.Eur.)

Jeder Schmelzfilm enthält 2 mg Fructose (Ph.Eur.).

Fructose (Ph.Eur.) kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Wechselwirkungen von Riluzol mit anderen Arzneimitteln zu untersuchen.

*In-vitro*-Studien, die mit mikrosomalen Fraktionen aus menschlichen Leberzellen durchgeführt wurden, ergaben Hinweise dafür, dass CYP 1A2 das Hauptisoenzym bei der ersten Stufe der oxidativen Metabolisierung von Riluzol ist. Hemmstoffe der CYP 1A2 (z. B. Coffein, Diclofenac, Diazepam, Nicergolin, Clomipramin, Imipramin, Fluvoxamin, Phenacetin, Theophyllin, Amitriptylin und Chinolone) können möglicherweise die Eliminationsrate von Riluzol verringern, während Induktoren der CYP 1A2 (z. B. Zigarettenrauch, auf Holzkohle gegrillte Nahrung, Rifampicin und Omeprazol) die Eliminationsrate von Riluzol beschleunigen können.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Emylif ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Schwangeren vor.

#### Stillzeit

Emylif ist bei stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Riluzol in die Muttermilch übergeht.

#### Fertilität

Bei Ratten wurde eine leichte Beeinträchtigung der Fertilität und Reproduktivität bei einer Dosis von 15 mg/kg KG/Tag festgestellt (die höher als die therapeutische Dosis ist), wahrscheinlich verursacht durch Sedierung und Lethargie.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten vor der Möglichkeit des Auftretens von Benommenheit oder Schwindel gewarnt und angehalten werden, bei Auftreten dieser Symptome auf das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen zu verzichten.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten, die in klinischen Studien der Phase III mit Riluzol behandelt wurden, traten als häufigste Nebenwirkungen Asthenie, Übelkeit und in Leberfunktionstests Werte außerhalb des Normbereichs auf.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention angegeben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Anämie	Schwere Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Anaphylaktische Reaktion Angioödem	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Orale Hypästhesie	Kopfschmerzen, Benommenheit, orale Parästhesie, Somnolenz		
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie		

<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Erbrechen	Pankreatitis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>				Ausschlag
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Leberfunktionstests außerhalb des Normbereichs			Hepatitis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie	Schmerzen		

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Eine Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALT) trat gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn mit Riluzol auf. Die Erhöhung war gewöhnlich vorübergehend, und die ALT- Werte fielen unter Fortführung der Therapie mit Riluzol nach 2 bis 6 Monaten unter das Doppelte des oberen Normwertes. Dieser Anstieg kann möglicherweise von Gelbsucht begleitet sein. In klinischen Studien wurde bei Patienten (n = 20) mit einer mehr als 5fachen Erhöhung der ALT, bezogen auf den oberen Normwert, die Therapie beendet, und in den meisten Fällen fielen die Spiegel auf weniger als das 2fache des oberen Normwertes innerhalb von 2 bis 4 Monaten (siehe Abschnitt 4.4).

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei asiatischen Patienten häufiger Leberfunktionswerte außerhalb des Normbereichs auftreten: 3,2 % (194/5995) bei asiatischen Patienten und 1,8 % (100/5641) bei kaukasischen Patienten

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In einzelnen Fällen wurden neurologische und psychiatrische Symptome, akute toxische Enzephalopathie mit Stupor, Koma und Methämoglobinämie beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist die Therapie symptomorientiert und unterstützend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem, ATC-Code: N07XX02.

#### Wirkmechanismus

Die Pathogenese der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist bisher nicht vollständig geklärt. Es liegen aber Hinweise vor, dass Glutamat (der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS) eine Rolle beim Zelluntergang in dieser Erkrankung spielt.

Riluzol wirkt vermutlich über die Hemmung der Prozesse, die durch Glutamat vermittelt werden. Der Wirkmechanismus ist unklar.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie wurden 155 zuvor randomisierte Patienten mit 100 mg Riluzol/Tag (50 mg 2 x täglich) oder Placebo behandelt und über 12–21 Monate beobachtet. Die Überlebensrate, definiert als Patienten, die am Leben sind, nicht zur mechanischen Beatmung intubiert waren und keine Tracheotomie erhielten, war bei mit Riluzol behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöht. Die mediane Überlebenszeit betrug bei mit Riluzol behandelten Patienten 17,7 Monate gegenüber 14,9 Monaten bei mit Placebo behandelten Patienten.

In einer Dosisfindungsstudie wurden 959 Patienten mit ALS randomisiert, einer der vier Behandlungsgruppen zugeordnet und über 18 Monate beobachtet: Riluzol 50, 100, 200 mg/Tag oder Placebo. Bei mit 100 mg/Tag Riluzol behandelten Patienten war die Überlebensrate im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Der Effekt von 50 mg/Tag Riluzol zeigte im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz, und der Effekt von 200 mg/Tag war vergleichbar mit dem von 100 mg/Tag. Die mediane Überlebenszeit betrug 16,5 Monate bei mit 100 mg Riluzol/Tag behandelten Patienten im Vergleich zu 13,5 Monaten in der Placebogruppe.

In einer Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol bei Patienten in einem späten Krankheitsstadium, die im Parallelgruppen-Design durchgeführt wurde, unterschieden sich die Überlebenszeit und die motorische Funktion unter Riluzol nicht signifikant von der Placebogruppe. In dieser Studie hatten die meisten Patienten eine Vitalkapazität von weniger als 60 %.

In einer Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riluzol bei japanischen Patienten, die im Placebo-kontrollierten Doppelblind-Design durchgeführt wurde, wurden 204 zuvor randomisierte Patienten mit 100 mg Riluzol/Tag (50 mg 2 x täglich) oder Placebo behandelt und über 18 Monate beobachtet. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit anhand folgender Kriterien beurteilt: Unfähigkeit, ohne Hilfe zu gehen, Verlust der Funktionen der oberen Gliedmaßen, Tracheotomie, Notwendigkeit der mechanischen Beatmung, künstliche Ernährung oder Tod. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ohne Tracheotomie zwischen Patienten, die mit Riluzol oder mit Placebo behandelt wurden. Allerdings war die statistische Aussagekraft des Testes dieser Studie zur Entdeckung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen gering. Die Metaanalyse, die diese Studie und jene, die weiter oben beschrieben wurden, umfasste, ergab einen weniger deutlichen Effekt auf die Überlebenszeit für Riluzol im Vergleich zu Placebo, wenn auch die Unterschiede statistisch signifikant blieben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Riluzol wurde bei gesunden männlichen Probanden nach Einmalgabe von 25 bis 300 mg und nach Mehrfachgabe von 25 bis 100 mg 2 x täglich bestimmt. Riluzol zeigte eine lineare Dosisabhängigkeit der Plasmaspiegel, wobei das pharmakokinetische Profil dosisunabhängig war.

Bei wiederholter Gabe (Behandlung mit 50 mg Riluzol 2 x täglich über 10 Tage) kumuliert unverändertes Riluzol im Plasma bis zur 2fachen Konzentration im Vergleich zu Einzelgaben. Steady- State-Plasmaspiegel werden in weniger als 5 Tagen erreicht.

### Resorption

Riluzol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 60–90 Minuten ( $C_{\max} = 173 \pm 72$  (SD) ng/ml) erreicht. Von der applizierten Dosis werden ca. 90 % resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Riluzol beträgt  $60 \pm 18$  %.

Eine sehr fettreiche Nahrung verzögert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Riluzol und führt zu einer verringerten Bioverfügbarkeit (Reduktion von  $C_{\max}$  um 44 % und AUC um 17 %).

In einer Bioäquivalenzstudie war die Gesamtexposition bei Gabe von Riluzol 50 mg Tabletten und von Riluzol 50 mg Schmelzfilm äquivalent ( $C_{\max}$ -Quotient: 117,05 %; 90 %-KI: 110,43–124,06 %; AUC<sub>0-t</sub>-Quotient: 111,82; 90 %-KI: 108,25–115,50; AUC<sub>0-inf</sub>-Quotient: 111,83; 90 %-KI: 108,19–115,59).

### Verteilung

Riluzol wird in hohem Maße im Körper verteilt und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Das mittlere Verteilungsvolumen von Riluzol beträgt  $245 \pm 69$  l (3,4 l/kg KG). Riluzol wird zu etwa 97 % an Protein gebunden. Riluzol bindet hauptsächlich an Serumalbumin und Lipoproteine.

### Biotransformation

Unverändertes Riluzol ist die Hauptkomponente im Plasma. Riluzol wird durch Cytochrom P450 metabolisiert und anschließend glukuronidiert. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Leberpräparaten haben gezeigt, dass das Cytochrom P450 1A2 das wichtigste am Riluzol-Metabolismus beteiligte Isoenzym darstellt. Im Urin wurden drei Phenol-Metaboliten, ein Ureido-Metabolit und unverändertes Riluzol identifiziert.

Der primäre Metabolisierungsweg von Riluzol ist die Oxidation durch Cytochrom P450 1A2 zu N-Hydroxy-Riluzol (RPR112512), dem aktiven Hauptmetaboliten von Riluzol. Dieser Metabolit wird rasch zu O- und N-Glukuroniden konjugiert.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 9–15 Stunden. Riluzol wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden.

Die Urin-Gesamtausscheidung beträgt etwa 90 % der Dosis. Glukuronide machen mehr als 85 % der Metaboliten im Urin aus. Nur 2 % der Riluzol-Dosis wurden im Urin unverändert wiedergefunden.

## Besondere Patientengruppen

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Zwischen Patienten mit mäßiger oder schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml·min<sup>-1</sup>) und gesunden Freiwilligen gibt es keinen signifikanten Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern nach Einmalgabe von 50 mg Riluzol.

### *Ältere Patienten*

In älteren Patienten (> 70 Jahre) werden die pharmakokinetischen Parameter von Riluzol durch Mehrfachgabe (Behandlung mit 50 mg Riluzol 2 x täglich über 4 1/2 Tage) nicht beeinflusst.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die AUC von Riluzol steigt nach Einmalgabe von 50 mg ungefähr um das 1,7fache bei Patienten mit geringer chronischer Leberinsuffizienz und ungefähr um das 3fache bei Patienten mit mäßiger chronischer Leberinsuffizienz.

### *Rasse*

Zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Riluzol und seines Metaboliten N-Hydroxy-Riluzol wurde eine klinische Studie durchgeführt mit einer 2 x täglichen Gabe über 8 Tage an 16 gesunde japanische und 16 kaukasische männliche Erwachsene. In der japanischen Gruppe wurde eine geringere Konzentration an Riluzol (C<sub>max</sub> 0,85 [90 % CI 0,68–1,08] und AUC inf. 0,88 [90 % CI 0,69–1,13] und eine ähnliche Konzentration des Metaboliten gezeigt. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Weder bei Ratten noch bei Mäusen zeigte Riluzol ein kanzerogenes Potenzial. Standardtests zur Genotoxizität, die mit Riluzol durchgeführt wurden, verliefen negativ.

Untersuchungen mit dem aktiven Hauptmetaboliten von Riluzol ergaben bei zwei *In-vitro*-Tests positive Ergebnisse. Bei sieben anderen *In-vitro*- und *In-vivo*-Standardtests zeigten intensive Untersuchungen kein genotoxisches Potenzial des Metaboliten. Auf Basis dieser Daten und unter Berücksichtigung der negativen Untersuchungen zur Kanzerogenität von Riluzol an Ratten und Mäusen wird der genotoxische Effekt dieses Metaboliten für Menschen als nicht relevant betrachtet.

Reduktionen in den Parametern der Erythrozyten und/oder Veränderungen in den Leberparametern wurden gelegentlich in subakuten oder chronischen Toxizitätsstudien mit Ratten und Affen bemerkt. In Hunden wurde hämolytische Anämie beobachtet. In einer einzelnen Toxizitätsstudie fehlten die Corpora lutea in den Ovarien weiblicher Ratten häufiger in der Behandlungs- als in der Kontrollgruppe. Dieser Befund trat weder in einer anderen Studie noch bei einer anderen Spezies auf.

Alle diese Befunde traten bei Dosierungen auf, die um das 2- bis 10fache höher lagen als die menschliche therapeutische Dosis von 100 mg/Tag.

Bei trächtigen Ratten gelangte <sup>14</sup>C-Riluzol über die Plazenta in die Föten. Bei Ratten führte Riluzol zu einer Abnahme der Trächtigkeitsrate und der Zahl der Implantate bei einer mindestens doppelt so hohen Dosierung im Vergleich zu der systemischen Gabe beim Menschen in der klinischen Behandlung. In Reproduktionsstudien bei Tieren wurden keine Missbildungen festgestellt.

Bei laktierenden Ratten wurde <sup>14</sup>C-Riluzol in der Milch nachgewiesen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Schmelzfilm:

Polacrilin

Macrogol 900 000 (enthält Spuren von Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E 321))

Pullulan

Hypromellose

Xanthangummi

Sucralose

Xylitol

Fructose (Ph.Eur.)

Glycerol (E 422)

Glycerolmonooleat

Honig-Aroma

Juicy-Zitronen-Aroma

Gelborange S (E 110)

Weißer Tinte:

Titandioxid (E 171)

Propylenglycol (E 1520)

Hypromellose (E 464)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Beutel aus Polyester-//Folienlaminat (PET/LDPE/Al/LDPE)-Folie mit je einem Schmelzfilm.

Packungen mit 14, 28, 56, 112 oder 140 Beuteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ZAMBON S.p.A  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (Milano)  
Italien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

7007206.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

(siehe Unterschrift)

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 ( S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**  
 [2023-07]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

**vorab per E-Mail**

**gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel**

**Besuchsadresse:**  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
hn/Sei (2023-07)

**Datum:**  
22. Februar 2024

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

- **Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Riluzol, Gruppe 1, in Stufe 1**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. März 2024  
um 14:00 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin**

**als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **29. Februar 2024** per E-Mail ([festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Bitte senden Sie Ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an [arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de).

- Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

- Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.