

Zusammenfassende Dokumentation
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen
Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2

Vom 25. Januar 2010

Inhaltsverzeichnis

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlagen.....	4
2. Eckpunkte der Entscheidungen.....	4
3. Verfahrensablauf.....	5
4. Beschluss.....	7
5. Anlagen.....	9
5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V.....	9
5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	10
B. Bewertungsverfahren	11
1. Bewertungsgrundlagen	11
2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung	11
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	12
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	13
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	22
3. Auswertung der Stellungnahmen	22
3.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen.....	22
3.2 Würdigung der Stellungnahmen.....	22

3.2.1	Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit.....	23
a)	Pharmakologische Vergleichbarkeit.....	23
b)	Chemische Verwandtschaft.	25
c)	Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit	25
3.2.2	Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit.....	26
3.2.2.1	Weitere vorgelegte Studien bzw. Publikationen.....	38
3.2.2.1.1	Asthma und COPD als Krankheitsbild.....	38
3.2.2.1.2	Vergleich mit kurzwirksamen Beta-2-Agonisten	40
3.2.2.1.3	Vergleich mit inhalativen Glucocorticoiden.	41
3.2.2.1.4	Weitere, direkte Vergleichsstudien Formoterol/Salmeterol..	41
3.2.2.1.5	Weitere Studien bzw. Publikationen.....	44
3.2.2.1.6	Nicht bewertete Studien bzw. Publikationen.....	46
3.2.3	Sicherstellung notwendiger Therapieoptionen im Rahmen einer wirtschaftlichen Versorgung.....	47
3.2.4	Einwände zur Vergleichsgröße.....	49
3.2.5	Sonstige Einwände.....	50
3.3	Fazit.....	52

A. Tragende Gründe und Beschluss

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen**

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2

Vom 25. Januar 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 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 G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Neubildung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit einzu beziehen.

Gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V sind vor einer Entscheidung des G-BA über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören. In der Anhörung ist in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Soweit § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V den G-BA zur Durchführung einer mündlichen Anhörung verpflichtet, bezieht sich diese Regelung nach dem Sinn und Zweck des § 35 Abs. 1b SGB V allein auf das Verfahren zur Feststellung einer therapeutischen Verbesserung nach § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Abs. 1a Satz 2 SGB V (vgl. § 35 Abs. 1b Satz 1 SGB V). Die Möglichkeit, Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, besteht wiederum nur für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen (vgl. den insoweit eindeutigen Wortlaut des § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Abs. 1a Satz 2 SGB V). Das Bestehen eines Patentschutzes für den Wirkstoff eines Arzneimittels ist also eine wesentliche tatbestandliche Voraussetzung dafür, dass der Anwendungsbereich der Ausnahmevorschrift des § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Abs. 1a Satz 2 SGB V überhaupt eröffnet ist. Daraus folgt, dass mündliche Anhörungen nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V allein für die Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen durchzuführen sind.

Bei der Bildung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 ist eine mündliche Anhörung verzichtbar, da der Wirkstoff Formoterol nicht mehr patentgeschützt ist und zum Wirkstoff Salmeterol der pharmazeutische Unternehmer einen Nachweis für einen noch bestehenden Patentschutz nicht vorgelegt hat.

Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Weitere Details siehe im Dokument „zusammenfassende Dokumentation“.

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 11. Mai 2009 (Tranche 2009-06) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 10. Juni 2009 gegeben.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
7. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14.04.2009	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
10. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	07.07.2009	Kenntnisnahme der Stellungnahmen
15. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.12.2009	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
16. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12.01.2010	Konsentierung der Beschlussvorlagen
Schriftliche Beschlussfassung des Plenums nach § 91 SGB V	25.01.2010	Beschluss zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2

Berlin, den 25. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. **Beschluss**

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen
Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2

Vom 25. Januar 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im schriftlichen Beschlussverfahren am 25. Januar 2010 beschlossen, die Anlagen IX und X der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2010 (BAnz. S. 969), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IX der AM-RL wird um folgende Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8“ in Stufe 2 ergänzt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika	
Festbetragsgruppe Nr.:	8	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Formoterol Formoterol hemifumarat-1-Wasser	9,4
	Salmeterol Salmeterol xinafoat	72,2
Gruppenbeschreibung:	langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, inhalative Darreichungsformen	

Darreichungsformen: Druckgasinhalation Lösung/Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation (z. B.: Inhalator)“

Gemäß § 43 Nummer 2 der AM-RL wird die Anlage X der AM-RL um die Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8“ in Stufe 2 ergänzt.

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 25. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anlagen

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

02/03/2010 09:53 038184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Sc 2/3/10</i>			
Kopie:			
Eingang: 02. März 2010			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verf.REFERAT 213

VERFAHRENSLEITER: Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT: Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT: 53107 Bonn
TEL: +49 (0)228 99 441-3103
FAX: +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL: walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET: www.bmg.bund.de

Vorab per Fax: 030 - 275838105

Bonn, 01. März 2010
AZ 213 - 44746 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 25.01.2010
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

1. in der Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:
 - 1.1 Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 21 Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 nach Anlage X der AM-RL sowie Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms
 - 1.2 Redaktionelle Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms im Rahmen der Festbetrags-Anpassungen für fünf Festbetragsgruppen der Stufe 1 und 3
2. in der Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen:
Beta 2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 25.01.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Tautz

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz Nr.44 (S. 1067) vom 19.03.2010

Bekanntmachung [1463 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen
Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica,
Gruppe 8, in Stufe 2

Vom 25. Januar 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im schriftlichen Beschlussverfahren am 25. Januar 2010 beschlossen, die Anlagen IX und X der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2010 (BAnz. S. 969), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage IX der AM-RL wird um folgende Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 ergänzt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica	
Festbetragsgruppe Nr.:	8	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Formoterol	9,4
	Formoterol hemifumarat-1-Wasser	
	Salmeterol	72,2
	Salmeterol xinafoat	
Gruppenbeschreibung:	langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, inhalative Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Druckgasinhalation Lösung/Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation (z. B.: Inhalator)“	

Gemäß § 43 Nummer 2 AM-RL wird die Anlage X der AM-RL um die Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 ergänzt.

II.

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 25. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 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 G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 11. Mai 2009 bis 10. Juni 2009 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6 83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"**

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Petra Nies
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 938849

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/CT

Datum:
11.05.2009

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2009-06

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 14. April 2009 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X (entspricht den bisherigen Anlagen 2 und 11) durchzuführen:

Änderung der Anlagen IX und X (bisherige Anlagen 2 und 11) der Arzneimittel-Richtlinie:

Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2

- Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8

Festbetragsgruppenbildung in Stufe 3

- Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Weiterhin machen wir Sie darauf aufmerksam, dass die Vergleichsgröße zur Gruppenbildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 auf der Basis der angegebenen Entscheidungsgrundlagen zur Vergleichsgröße für Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz gebildet wird. Diese sind den Unterlagen zur Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 („Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“) beigefügt und sollen der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses angefügt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie Gelegenheit, bis zum

10. Juni 2009

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur wie Studien, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen, und ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch wirkstoffbezogene standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse. Näheres entnehmen Sie bitte dem Begleitblatt "Literaturverzeichnis".

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form als Word-Datei (per CD-Rom oder E-Mail) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Festbetragsgruppen@g-ba.de**

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

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

Diesem schriftlichen Stellungsverfahren folgt vor der Entscheidung zur Gruppenbildung der Stufen 2 und 3 ggf. eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Petra Nies
Stv. Leiterin der Abteilung Arzneimittel

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte 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.

<i>Muster</i>	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: Stein J, Jauch KW (Ed) . 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:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

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:	

Stand 14.04.2009

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung
von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung
(Arzneimittel-Richtlinie)**

Umsetzung der Festbetragsgruppenbildung für Arzneimittel nach § 35 SGB V

Es wird vorgeschlagen, die Festbetragsgruppe der Stufe 2 „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ wie folgt zu bilden:

Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica	
Festbetragsgruppe Nr.:	8	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgröße:	<u>Wirkstoffe</u>	<u>Vergleichsgröße*</u>
	Formoterol Formoterol hemifumarat-1-Wasser	9,4
	Salmeterol Salmeterol xinafoat	72,2
Gruppenbeschreibung:	langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, inhalative Darreichungsformen**	
Darreichungsformen:	Druckgasinhalation Lösung/Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation (z. B.: Inhalator)	

* Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung

** Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Preis- und Produktstand: 01.01.2009 / Verordnungen: 2007

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I
zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika

Festbetragsgruppe: 8 langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika,
inhalative Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapsel mit Pulver
zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur
Inhalation
(z.B.: Inhalator)

Wirkstoffbase	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Formoterol	4,91	10,4	11	54
Formoterol	9,83	65,7	66	648,8
Formoterol	10,24	23,9	24	245,8
Salmeterol	25	55,3	56	1400
Salmeterol	50	44,7	45	2250

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I
zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika

Festbetragsgruppe: 8 langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika,
inhalative Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapsel mit Pulver
zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur
Inhalation
(z.B.: Inhalator)

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte
Formoterol	948,6	101	9,4
Salmeterol	3650	101	36,1

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2 Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel
der Verfahrensordnung

Gruppe: 8 langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, inhalative Darreichungsformen *

gemeinsames Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, chronische obstruktive Lungenerkrankung/ COPD

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Formoterol	Asthma bronchiale	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	1
	chronische obstruktive Lungenerkrankung/ COPD	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	
Salmeterol	Asthma bronchiale	kein Mustertext vorhanden		2	2
	chronische obstruktive Lungenerkrankung/ COPD	kein Mustertext vorhanden		2	

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
Preis- und Produktstand 01.01.2009 / Verordnungen: 2007

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I
zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika

Festbetragsgruppe: 8 langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika,
inhalative Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapsel mit Pulver
zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur
Inhalation
(z.B.: Inhalator)

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Formoterol	9,4	1	9,4
Salmeterol	36,1	2	72,2

APF = Applikationsfaktor

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Preis- und Produktstand: 01.01.2009 / Verordnungen: 2007

Preisübersicht zum Wirkstoff Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8
 Verordnungen (in Tsd.): 1789,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 139,4

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	0,3 DAL		0,3 DAL1		0,5 NOVO										
				120	240	120	240	60	120	180	240							
FORMOTEROL ASCHE (FMTL)	58,20	3,25	100,00															
FORMOTEROL ASTELLAS (FMTL)	180,30	10,08	96,75							30,77								
FORMOTEROL ASTRA (FMTL)	137,30	7,67	86,67															
FORMOTEROL AXICORP (FMTL)		0,00	79,00															
FORMOTEROL BERAGENA (FMTL)	6,40	0,36	79,00															
FORMOTEROL CT (FMTL)	42,50	2,37	78,64															
FORMOTEROL EMRA (FMTL)	36,90	2,06	76,27															
FORMOTEROL EURIM (FMTL)	35,50	1,98	74,21															
FORMOTEROL GERKE (FMTL)	1,30	0,07	72,22															
FORMOTEROL HEXAL (FMTL)	42,70	2,39	72,15															
FORMOTEROL KOHL (FMTL)	94,60	5,29	69,76															
FORMOTEROL MEDA (FMTL)	194,10	10,85	64,48							30,77	51,09	71,71	92,23					
FORMOTEROL NOVARTIS (FMTL)	330,30	18,46	53,63															
FORMOTEROL RATIO (FMTL)	212,50	11,87	35,17															
FORMOTEROL STADA (FMTL)	69,80	3,90	23,30															
FORMOTEROL WESTEN (FMTL)	9,50	0,53	19,40															
FORMOTEROL WINTHROP (FMTL)	120,50	6,73	18,87															
SALMETEROL EMRA (SMTL)	3,70	0,21	12,13															
SALMETEROL EURIM (SMTL)	3,50	0,20	11,93															
SALMETEROL GSK (SMTL)	196,50	10,98	11,73			62,34	112,98	62,34	112,98									
SALMETEROL KOHL (SMTL)	11,30	0,63	0,75			56,10	101,65											
SALMETEROL WESTEN (SMTL)	2,10	0,12	0,12															
Summen (Vo in Tsd.)	1789,50					8,50	11,40	45,60	54,60	26,40	4,80	3,90	1,00					
Anteilswerte (%)						0,47	0,64	2,55	3,05	1,48	0,27	0,22	0,06					

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preisübersicht zum Wirkstoff Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8
 Verordnungen (in Tsd.): 1789,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 139,4

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße	Präparat				0,5 REF				0,5 REF1	0,5 TBH		0,5 TBH1	
		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	60	120	180	240	60	60	180	60	180
	FORMOTEROL ASCHE (FMTL)	58,20	3,25	100,00									
	FORMOTEROL ASTELLAS (FMTL)	180,30	10,08	96,75	30,37	50,78	71,09						
	FORMOTEROL ASTRA (FMTL)	137,30	7,67	86,67						42,97	103,45		
	FORMOTEROL AXICORP (FMTL)		0,00	79,00						33,37	81,55		
	FORMOTEROL BERAGENA (FMTL)	6,40	0,36	79,00						36,54	88,45		
	FORMOTEROL CT (FMTL)	42,50	2,37	78,64									
	FORMOTEROL EMRA (FMTL)	36,90	2,06	76,27						36,51	88,45		
	FORMOTEROL EURIM (FMTL)	35,50	1,98	74,21						36,51	88,43		
	FORMOTEROL GERKE (FMTL)	1,30	0,07	72,22									
	FORMOTEROL HEXAL (FMTL)	42,70	2,39	72,15									
	FORMOTEROL KOHL (FMTL)	94,60	5,29	69,76									
	FORMOTEROL MEDA (FMTL)	194,10	10,85	64,48	30,37	50,78	71,09	81,97	60,74	36,50	88,45	33,40	81,57
	FORMOTEROL NOVARTIS (FMTL)	330,30	18,46	53,63									
	FORMOTEROL RATIO (FMTL)	212,50	11,87	35,17									
	FORMOTEROL STADA (FMTL)	69,80	3,90	23,30									
	FORMOTEROL WESTEN (FMTL)	9,50	0,53	19,40						36,50	88,42		
	FORMOTEROL WINTHROP (FMTL)	120,50	6,73	18,87									
	SALMETEROL EMRA (SMTL)	3,70	0,21	12,13									
	SALMETEROL EURIM (SMTL)	3,50	0,20	11,93									
	SALMETEROL GSK (SMTL)	196,50	10,98	11,73									
	SALMETEROL KOHL (SMTL)	11,30	0,63	0,75									
	SALMETEROL WESTEN (SMTL)	2,10	0,12	0,12									
	Summen (Vo in Tsd.)	1789,50			17,40	21,20	20,30	1,70	0,00	36,40	27,20	1,80	1,70
	Anteilswerte (%)				0,97	1,18	1,13	0,09	0,00	2,03	1,52	0,10	0,09

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preisübersicht zum Wirkstoff Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8
 Verordnungen (in Tsd.): 1789,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 139,4

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,7 DPLV		0,7 DPLV1		1,0 DAL	1,0 DAL1	1,0 ESH		1,0 ESHS
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	60	120	60	120	100	100	120	240	120
FORMOTEROL ASCHE (FMTL)	58,20	3,25	100,00					70,64				
FORMOTEROL ASTELLAS (FMTL)	180,30	10,08	96,75									
FORMOTEROL ASTRA (FMTL)	137,30	7,67	86,67									
FORMOTEROL AXICORP (FMTL)	0,00	0,00	79,00									
FORMOTEROL BERAGENA (FMTL)	6,40	0,36	79,00									
FORMOTEROL CT (FMTL)	42,50	2,37	78,64									
FORMOTEROL EMRA (FMTL)	36,90	2,06	76,27					67,09				
FORMOTEROL EURIM (FMTL)	35,50	1,98	74,21					70,61	68,52			
FORMOTEROL GERKE (FMTL)	1,30	0,07	72,22									
FORMOTEROL HEXAL (FMTL)	42,70	2,39	72,15							70,22	112,85	70,22
FORMOTEROL KOHL (FMTL)	94,60	5,29	69,76					67,09				
FORMOTEROL MEDA (FMTL)	194,10	10,85	64,48									
FORMOTEROL NOVARTIS (FMTL)	330,30	18,46	53,63					70,64				
FORMOTEROL RATIO (FMTL)	212,50	11,87	35,17									
FORMOTEROL STADA (FMTL)	69,80	3,90	23,30									
FORMOTEROL WESTEN (FMTL)	9,50	0,53	19,40					67,08				
FORMOTEROL WINTHROP (FMTL)	120,50	6,73	18,87									
SALMETEROL EMRA (SMTL)	3,70	0,21	12,13	52,98	97,98							
SALMETEROL EURIM (SMTL)	3,50	0,20	11,93	52,98	97,98							
SALMETEROL GSK (SMTL)	196,50	10,98	11,73	62,34	112,98	62,34	112,98					
SALMETEROL KOHL (SMTL)	11,30	0,63	0,75	52,98	97,97							
SALMETEROL WESTEN (SMTL)	2,10	0,12	0,12	52,97	97,96							
Summen (Vo in Tsd.)	1789,50			15,00	21,50	22,10	38,40	134,80	0,00	18,40	11,60	12,70
Anteilswerte (%)				0,84	1,20	1,23	2,15	7,53	0,00	1,03	0,65	0,71

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preisübersicht zum Wirkstoff Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8
 Verordnungen (in Tsd.): 1789,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 139,4

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat					1,0 INHK			1,0 NOVO				
		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	60	120	180	60	120	180	240	
FORMOTEROL ASCHE (FMTL)		58,20	3,25	100,00								
FORMOTEROL ASTELLAS (FMTL)		180,30	10,08	96,75				44,10	74,70	106,12		
FORMOTEROL ASTRA (FMTL)		137,30	7,67	86,67								
FORMOTEROL AXICORP (FMTL)			0,00	79,00								
FORMOTEROL BERAGENA (FMTL)		6,40	0,36	79,00	49,90		125,20					
FORMOTEROL CT (FMTL)		42,50	2,37	78,64								
FORMOTEROL EMRA (FMTL)		36,90	2,06	76,27	48,54		121,96					
FORMOTEROL EURIM (FMTL)		35,50	1,98	74,21	48,54		121,96					
FORMOTEROL GERKE (FMTL)		1,30	0,07	72,22	48,54		125,20					
FORMOTEROL HEXAL (FMTL)		42,70	2,39	72,15								
FORMOTEROL KOHL (FMTL)		94,60	5,29	69,76	49,90		125,20					
FORMOTEROL MEDA (FMTL)		194,10	10,85	64,48				44,10	74,72	106,14	133,04	
FORMOTEROL NOVARTIS (FMTL)		330,30	18,46	53,63	53,40		133,20					
FORMOTEROL RATIO (FMTL)		212,50	11,87	35,17								
FORMOTEROL STADA (FMTL)		69,80	3,90	23,30	39,50	70,22	88,18					
FORMOTEROL WESTEN (FMTL)		9,50	0,53	19,40	49,87		125,19					
FORMOTEROL WINTHROP (FMTL)		120,50	6,73	18,87								
SALMETEROL EMRA (SMTL)		3,70	0,21	12,13								
SALMETEROL EURIM (SMTL)		3,50	0,20	11,93								
SALMETEROL GSK (SMTL)		196,50	10,98	11,73								
SALMETEROL KOHL (SMTL)		11,30	0,63	0,75								
SALMETEROL WESTEN (SMTL)		2,10	0,12	0,12								
Summen (Vo in Tsd.)		1789,50			197,00	13,30	238,80	45,30	14,40	12,50	3,10	
Anteilswerte (%)					11,01	0,74	13,34	2,53	0,80	0,70	0,17	

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preisübersicht zum Wirkstoff Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8
 Verordnungen (in Tsd.): 1789,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 139,4

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	1,0 REF				1,0 REF1	1,0 TBH		1,0 TBH1	
				60	120	180	240	60	60	180	60	180
FORMOTEROL ASCHE (FMTL)	58,20	3,25	100,00									
FORMOTEROL ASTELLAS (FMTL)	180,30	10,08	96,75	40,52	71,70	102,08						
FORMOTEROL ASTRA (FMTL)	137,30	7,67	86,67						53,40	133,20		
FORMOTEROL AXICORP (FMTL)	0,00	0,00	79,00						43,85	110,82		
FORMOTEROL BERAGENA (FMTL)	6,40	0,36	79,00									
FORMOTEROL CT (FMTL)	42,50	2,37	78,64									
FORMOTEROL EMRA (FMTL)	36,90	2,06	76,27						45,37	118,20	45,37	118,20
FORMOTEROL EURIM (FMTL)	35,50	1,98	74,21						45,36	118,17		
FORMOTEROL GERKE (FMTL)	1,30	0,07	72,22									
FORMOTEROL HEXAL (FMTL)	42,70	2,39	72,15									
FORMOTEROL KOHL (FMTL)	94,60	5,29	69,76									
FORMOTEROL MEDA (FMTL)	194,10	10,85	64,48	40,52	71,70	102,08	122,59	81,04	45,40	118,20	45,40	118,20
FORMOTEROL NOVARTIS (FMTL)	330,30	18,46	53,63									
FORMOTEROL RATIO (FMTL)	212,50	11,87	35,17									
FORMOTEROL STADA (FMTL)	69,80	3,90	23,30									
FORMOTEROL WESTEN (FMTL)	9,50	0,53	19,40						45,36	118,17		
FORMOTEROL WINTHROP (FMTL)	120,50	6,73	18,87									
SALMETEROL EMRA (SMTL)	3,70	0,21	12,13									
SALMETEROL EURIM (SMTL)	3,50	0,20	11,93									
SALMETEROL GSK (SMTL)	196,50	10,98	11,73									
SALMETEROL KOHL (SMTL)	11,30	0,63	0,75									
SALMETEROL WESTEN (SMTL)	2,10	0,12	0,12									
Summen (Vo in Tsd.)	1789,50			47,20	73,20	75,00	7,00	0,00	57,10	62,30	3,70	5,70
Anteilswerte (%)				2,64	4,09	4,19	0,39	0,00	3,19	3,48	0,21	0,32

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preisübersicht zum Wirkstoff Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8
 Verordnungen (in Tsd.): 1789,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 139,4

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße					1,1 INHK				
Präparat		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	60	100	120	180	200
FORMOTEROL ASCHE	(FMTL)	58,20	3,25	100,00					
FORMOTEROL ASTELLAS	(FMTL)	180,30	10,08	96,75					
FORMOTEROL ASTRA	(FMTL)	137,30	7,67	86,67					
FORMOTEROL AXICORP	(FMTL)		0,00	79,00					
FORMOTEROL BERAGENA	(FMTL)	6,40	0,36	79,00					
FORMOTEROL CT	(FMTL)	42,50	2,37	78,64	39,39	59,70			95,97
FORMOTEROL EMRA	(FMTL)	36,90	2,06	76,27					
FORMOTEROL EURIM	(FMTL)	35,50	1,98	74,21					
FORMOTEROL GERKE	(FMTL)	1,30	0,07	72,22					
FORMOTEROL HEXAL	(FMTL)	42,70	2,39	72,15					
FORMOTEROL KOHL	(FMTL)	94,60	5,29	69,76					
FORMOTEROL MEDA	(FMTL)	194,10	10,85	64,48					
FORMOTEROL NOVARTIS	(FMTL)	330,30	18,46	53,63					
FORMOTEROL RATIO	(FMTL)	212,50	11,87	35,17	39,50	60,01			96,02
FORMOTEROL STADA	(FMTL)	69,80	3,90	23,30					
FORMOTEROL WESTEN	(FMTL)	9,50	0,53	19,40					
FORMOTEROL WINTHROP	(FMTL)	120,50	6,73	18,87	39,45		71,70	88,18	
SALMETEROL EMRA	(SMTL)	3,70	0,21	12,13					
SALMETEROL EURIM	(SMTL)	3,50	0,20	11,93					
SALMETEROL GSK	(SMTL)	196,50	10,98	11,73					
SALMETEROL KOHL	(SMTL)	11,30	0,63	0,75					
SALMETEROL WESTEN	(SMTL)	2,10	0,12	0,12					
Summen (Vo in Tsd.)		1789,50			132,50	84,90	23,30	55,50	79,30
Anteilswerte (%)					7,40	4,74	1,30	3,10	4,43

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Astellas Pharma GmbH	04.06.2009 (vorab per E-Mail 29.05.2009)
GlaxoSmithKline	12.06.2009 (vorab per E-Mail 10.06.2009)
Novartis Pharma GmbH	16.06.2009 (vorab per E-Mail 10.06.2009)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.	Entfällt (E-Mail 10.06.2009)
Universität Würzburg	10.06.2009

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

3.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren und die den Stellungnahmen beigefügten Literaturquellen durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

3.2.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit

Einwand (1):

Salmeterol hat eine niedrigere intrinsische Aktivität als Formoterol, wovon Patienten, die für Nebenwirkungen anfällig sind, profitieren können. Formoterol zeigt mehr systemische Effekte als Salmeterol.

Mehrere Studien berichten über ein unterschiedliches Sicherheits-Profil von Formoterol und Salmeterol bzgl. kardiovaskulärer und metabolischer Effekte sowie Tremor (Slomka, 2007; Palmqvist, 1999; Guhan, 1998). Die Studie von Joerger (2007) zeigt ein offenbar erhöhtes Risiko von respiratorischen Todesfällen und lebensbedrohlichen respiratorischen Ereignissen unter Salmeterol im Vergleich zu Formoterol, wobei als Ursache möglicherweise eine inkonsequent geführte Begleittherapie mit inhalativen Steroiden zugrunde liegt.

Einwand (2):

Mit Salmeterol konnte bisher keine Toleranz und Tachyphylaxie auf den bronchodilatatorischen Effekt beobachtet werden.

Salmeterol zeigt im Vergleich zu Formoterol eine unterschiedliche Wirksamkeit und Selektivität auf die Rezeptor-Bindungs-fähigkeit.

Bewertung:

a) Pharmakologische Vergleichbarkeit

Hanania et al., AM J Respir Crit Care Med 2002, beschreiben eine ca. 10-fach höhere intrinsische Aktivität für Formoterol im Vergleich zu Salmeterol. Im Weiteren weisen die Autoren ausdrücklich darauf hin, dass die klinischen Auswirkungen durch direkte, kontrollierte Vergleichsstudien gesichert werden müssen. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Van Veen et al., Pul Pharmacol Ther 2003, vergleichen in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Hersteller-finanzierten Studie den Effekt von steigenden Dosen Fenoterol (200-3200 µg) auf die Methacholin-induzierte Bronchokonstriktion und den PD₂₀

Methacholin während einer jeweiligen zweiwöchigen Behandlungsphase mit Salmeterol (2x 50 µg), Formoterol (1x 12 µg) oder Placebo bei 23 Patienten mit einer milden oder mäßigen Asthmaform. Diese Studie kann als hypothesengenerierend betrachtet werden. Die Autoren führen selbst an, dass für die Beurteilung der klinischen Auswirkungen der Studienergebnisse weitere Studien nötig sind. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Wie **Lötvall**, Pulm Pharmacol Ther 2002, beschreibt, führen alle β_2 -Agonisten zu einer Toleranzentwicklung nach längerem Gebrauch – jedoch ohne Minderung der Asthma-Kontrolle.

Salpeter et al., Ann Intern Med 2006, beschreiben in einer Meta-Analyse u. a. (siehe auch Kapitel 3.2.1.4), dass langwirksame β_2 -Agonisten die Asthma-Kontrolle durch einen negativen Feedback-Mechanismus als Adaptation auf die Rezeptorstimulation verschlechtern können; d. h. es kommt zur Desensibilisierung und Downregulierung der Rezeptoren. Ein regelmäßiger Gebrauch von β_2 -Agonisten führe trotz anhaltender Bronchodilatation zu einer erhöhten bronchialen Hyperreagibilität. Infolgedessen käme es neben einem verminderten Ansprechen auf Notfall- β_2 -Agonisten zu einer verschlechterten Asthma-Kontrolle ohne Hinweise auf Symptomverschlechterung.

Bartow und Brogden, Drugs 1998, beschreiben in ihrem Review, dass bisher keine Toleranz auf die bronchodilatatorische Wirkung von Formoterol in klinischen Langzeit-Studien beobachtet werden konnte.

„Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich“ (4. Kapitel § 17 VerfO G-BA). Die Wirkstoffe Formoterol und Salmeterol sind pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt. Beide Wirkstoffe sind langwirksame (Wirkdauer ca. zwölf Stunden) selektive β_2 -adrenerge Agonisten.

b) Chemische Verwandtschaft

„Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.“ (4. Kapitel § 18 VerfO G-BA)
Formoterol und Salmeterol sind beides Abkömmlinge des Adrenalins und somit chemisch verwandt.

c) Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit

Guhan et al., Eur Respir J Suppl 1998, ist eine im Abstract vorgelegte Publikation und kann daher nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Keiner et al., AMT 2005, stellen in ihrer Publikation die Krankheit Asthma bronchiale und die medikamentöse Therapie dar. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird Folgendes aufgeführt:

„Substanzspezifische, nicht gruppenspezifische Nebenwirkungen sind den Autoren nicht bekannt.“

Die von Novartis finanziell und durch Co-Autorenschaft unterstützte Publikation **Palmqvist et al.**, Am J Respir Crit Care Med 1999, beschreibt den protektiven Effekt von Formoterol bzw. Salmeterol bei einer Methacholinprovokation mittels einer Fallzahl von $n=15$ und setzt Dosen von Formoterol bis zu 120 µg bzw. Salmeterol bis zu 500 µg ein, die in Deutschland für die Behandlung von Asthma nicht zugelassen sind. Daher kann diese Hersteller-finanzierte Studie als hypothesengenerierend betrachtet werden. Die Autoren führen selbst an, dass für die Beurteilung der klinischen Auswirkungen der Studienergebnisse (vermehrt Tremor und stärkere Kaliumsenkung unter Formoterol) weitere Studien nötig sind. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Slomka et al., Allergy Suppl. 2007, ist eine Publikation in Abstractform zu einem Posterbeitrag und kann daher nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Wie auch in der „**Nationale Versorgungsleitlinie Asthma**“ (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Langfassung 2. Auflage, Konsultationsfassung Version Konsultation 1.0, 9. Februar 2009. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/index_html, Zugriff am 31.08.2009) dargestellt, unterscheiden sich die beiden Wirkstoffe in ihrem Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht wesentlich.

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 Verfo G-BA) Formoterol und Salmeterol haben einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus (s. Punkt a), und sie sind beide zugelassen zur Langzeitbehandlung bzw. Dauertherapie von Patienten mit Asthma bronchiale, die eine Kombinationstherapie von Corticosteroiden benötigen, oder mit COPD. Anhand der eingereichten Studien und Publikationen konnte kein Beleg für einen substanzspezifischen Unterschied im Nebenwirkungsprofil erbracht werden. Inwiefern der Unterschied bzgl. der intrinsischen Aktivität einen Einfluss auf klinische Parameter hat, gilt es mittels klinischen Vergleichsstudien zu prüfen. Zusammenfassend sind Formoterol und Salmeterol als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar anzusehen.

3.2.2 Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit

Einwand (3):

Eine therapeutische Austauschbarkeit ist trotz des gleichen Anwendungsgebietes nicht gegeben, da sich die Präparate in ihrer Darreichungsform unterscheiden. Die unterschiedlichen Darreichungsformen lassen keine Vergleichbarkeit zu. Formoterol wird nicht nur in Form von Pulverinhalationskapseln und Dosieraerosolen angeboten, sondern des Weiteren auch in Form von sechs unterschiedlichen Applikationssystemen. Unterschiedliche Darreichungsformen sind ohne erneute Schulung nicht austauschbar. Die richtige Anwendung der Inhalatoren ist mitentscheidend für den Therapieerfolg. Eine vermeidbare Non-Compliance führt zu negativen ökonomischen Konsequenzen. Die Wirkung jedweden

Präparates ist definiert als Produkt aus Wirksamkeit mal Compliance. Wirksamkeit ist definiert und feststehend, die Compliance jedoch variabel und durch definierte Maßnahmen steigerbar. Somit stellt die Patientencompliance das einzige Stellglied zur Verbesserung einer therapeutischen Wirkung dar.

Einwand (4):

Eine Austauschbarkeit der langwirksamen Beta2-Sympathomimetika ist aufgrund der Heterogenität in ihren Applikationen und Applikationsfrequenzen und der damit verbundenen therapeutisch bedeutsamen Wirkungsweise nicht gegeben.

Bewertung:

Es ist unbestritten, dass die Compliance in der Dauertherapie des Asthma bronchiale eine wichtige Rolle spielt. Die Compliance ist aber, wie vom Stellungnehmer auch ausgeführt, von zahlreichen Faktoren abhängig, insbesondere auch von der Arzt-Patient-Interaktion sowie sozialen Einflussfaktoren und der Motivationslage des Patienten (**Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg**. Gorennoi et al. HTA-Bericht, DIMDI, 2007: 65, 1. Auflage. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__, Zugriff am 23.11.2009).

In dem Review von **Virchow et al.**, Respir Med 2007, – in dem fast alle Autoren einem Interessenkonflikt unterliegen – wird beschrieben, dass selbst mit einer effektiven inhalativen Pharmakotherapie insbesondere Asthma weltweit schlecht kontrolliert ist. Die Gründe hierfür seien vielfältig, z. B. unzureichende Patientenschulung, unzureichender Zugang zur medizinischen Versorgung, Preis der Arzneimittel oder schlechte Inhalationstechnik. Darüber hinaus könne sich eine korrekte Inhalationstechnik über die Zeit wieder verlernen.

Die inhalative Asthma-Dauertherapie erfordert unabhängig von dem gewählten Wirkstoff und der Inhalationshilfe eine ständige und aufmerksame Begleitung des Arztes. Die „**Nationale Versorgungsleitlinie Asthma**“ (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Langfassung 2. Auflage, Konsultationsfassung Version Konsultation 1.0, 9. Februar 2009. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/index_html, Zugriff am 31.08.2009) führt dazu aus, dass

„[v]or Verschreibung eines Inhalationssystems [...] sicher gestellt werden [soll], dass der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert hat. Wenn möglich, sollte für die Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols oder eines Pulverinhalators) für die inhalative Medikation verordnet werden. Bei Wechsel eines Inhalationssystems soll eine Neueinweisung des Patienten in die Handhabung erfolgen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung geprüft werden. Die Auswahl des Inhalationssystems bei Wiederverordnung sollte sich nach dessen Eignung für den individuellen Patienten richten. Die Inhalationstechnik des Patienten soll regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Asthmakontrolle überprüft werden“.

...

„Patienten ist eine ungenügende Beherrschung der Inhalationstechnik oft nicht bewusst und die eigenen Fertigkeiten werden überschätzt [340]. Eine ineffektive Pharmakotherapie kann eine Verschlechterung der Therapieadhärenz zur Folge haben [341]. Diese Effekte können durch wiederholte Überprüfung und gegebenenfalls Nachschulung der korrekten Inhalationstechnik vermieden werden.

Die Inhalationstechnik sollte bei der Ersteinstellung zumindest zweimal in höchstens vierwöchigem Abstand kontrolliert werden. Im weiteren Verlauf soll sie in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal pro Jahr) sowie bei jeder Veränderung der Arzneimitteltherapie oder auch bei Substitution/aut idem überprüft werden. Grundsätzlich hängt die Häufigkeit der Überprüfung der Inhalationstechnik von der Güte der Handhabung des verordneten Inhalationssystems durch den Patienten ab. Treten Handhabungsfehler auf, sollte eine engmaschige Kontrolle (innerhalb von vier Wochen) vorgenommen werden. Eine engmaschige Kontrolle sollte auch bei jedem Wechsel des Inhalationssystems erfolgen. Die Inhalationstechnik sollte des Weiteren insbesondere bei einer unzureichenden Asthmakontrolle überprüft werden.

Bei Handhabungsfehlern, die trotz wiederholter Instruktion fortbestehen und Einfluss auf die Effektivität der Pharmakotherapie haben können, muss über einen Wechsel des Inhalationssystems nachgedacht werden, sofern für den entsprechenden Arzneistoff andere Inhalationssysteme zur Verfügung stehen. Die

Eignung für den Patienten ist individuell zu prüfen. Gegebenenfalls ist auch ein Wechsel des Arzneistoffs notwendig.

Bei Kindern sollte bei jeder Konsultation wegen Asthma die Inhalationstechnik überprüft werden.“

In der **Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma** (Buhl et al., Pneumologie 2006) wird dazu ausgeführt:

„Ein Inhalator soll erst verschrieben werden, nachdem der Patient in seiner Handhabung unterwiesen wurde. Der Verschreiber sollte sich überzeugen, dass der Patient die Inhalationstechnik beherrscht (Evidenzstufe 2).“

Gleiche Argumente gelten für die inhalative Pharmakotherapie zur Behandlung der COPD, wie in der Leitlinie von **Vogelmeier et al.**, Pneumologie 2007, angeführt:

„Die Patientenschulung ist ein wichtiges Therapieelement für alle Schweregrade der Erkrankung, da sie zu einer Steigerung der Effizienz des Managements wesentlich beiträgt (Evidenzgrad B, Empfehlungsgrad A).“

...

„Bei allen inhalativ verabreichten Bronchodilatoren muss die Inhalationstechnik mit dem Patienten eingeübt und im Therapieverlauf überprüft werden.“

Cross, J Aerosol Med Suppl. 2001, schreibt dazu:

„Many factors affect the success of a device in a patient’s hands: the device’s features; the patient’s psychosocial status, cultural beliefs, and language skills; and consistent instruction on inhalation technique. Constant education is essential to establish and maintain the patient’s confidence in the treatment regimen.“

In dem vom Stellungnehmer angebrachten IQWiG-Bericht (**Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2 Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale**. Abschlussbericht. Auftrag A05-13, Version 1.0 Stand: 30.03.2007) wird zu den unterschiedlichen Inhalertypen wie folgt ausgeführt:

„Für die Behandlung des Asthma bronchiale sind Faktoren wie die Compliance beim Gebrauch des Inhalers und auch die Präferenz für einen bestimmten Inhaler von entscheidender Bedeutung. Eine Vielzahl verschiedener Inhalertypen kommt derzeit im klinischen Alltag zur Anwendung. Welcher Inhalertyp für einen Patienten am geeignetsten ist, hängt von der Fähigkeit des Patienten, den Inhaler korrekt anzuwenden, ebenso ab, wie von seiner Präferenz für ein bestimmtes Inhalationsgerät (NHS 2005, NICE 2002). Diese Präferenz im Zusammenhang mit der richtigen Anwendung ist daher essentiell, um einen Therapieerfolg langfristig zu sichern.

Der Unterschiedlichkeit der verschiedenen Inhalertypen wird auch in zulassungsrelevanten Guidelines Rechnung getragen (einschließlich Auswirkungen z. B. auf das jeweilige klinische Prüfprogramm). In den “Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products” (CPMP/EWP/4151/00, April 2004) wird beispielsweise festgehalten: “Propellant containing metered dose inhalers and dry powder inhalers show different deposition characteristics and their handling – and the resulting patient preference – is different.” (EMA 2004).

Die Bedeutung der Handelspräferenz des Patienten für ein bestimmtes Gerät wird auch in der Empfehlung „Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children“ des NICE betont. Die Empfehlung weist dabei die Vorliebe des

Kindes für einen Inhaler und seine Bereitwilligkeit, diesen anzuwenden, als wesentliche Kriterien aus (NICE 2002). Auch das aktuelle Disease Management Programm (DMP) Asthma bronchiale fordert neben der Beurteilung von RCTs ausdrücklich die Berücksichtigung der Patientenpräferenz bei der Auswahl der medikamentösen Maßnahmen (DMP 2004).“

In der vom Stellungnehmer eingereichten aktualisierten Version der EMEA-Guideline [**Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**]. Draft, 18. October 2007, Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev.1] wird ausgeführt:

„Propellant-containing pressurised metered dose inhalers, dry powder inhalers and nebulisers have different flow-dependent pulmonary deposition patterns. Handling of these devices – and the resultant patient preference – differs. Therefore some general considerations concerning the requirements for clinical documentation in respect of these devices are presented below.“

Wortlaut in der aktuellen Version [**Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents**]. 22. January 2009, Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev.1]:

„Pressurised and non-pressurised metered dose inhalers, dry powder inhalers and nebulisers have different flow-dependent pulmonary deposition patterns. Handling of these devices – and the resultant patient preference – differs. Therefore some general considerations concerning the requirements for *in vitro* characterisation and clinical documentation in respect of these devices are presented below.“

Ähnlich wie zum Thema Asthma wird dazu auch in „**Managing stable COPD**“, Thorax 2004, ausgeführt:

„Inhalers should be prescribed only after patients have received training in the use of the device and have demonstrated satisfactory technique. Patients should have their ability to use an inhaler device regularly assessed by a competent healthcare professional and, if necessary, should be re-taught the correct technique.“

Demnach ist nicht nur bei einem Wechsel des Inhalationssystems, sondern generell auch bei einer Asthma- bzw. COPD-Dauermedikation regelmäßig die Inhalationstechnik zu überprüfen und ggf. durch (Nach-)Schulungen zu korrigieren oder ein anderes Inhalationssystem zu verordnen.

Die beabsichtigte Festbetragsgruppenbildung hat nicht die vom Stellungnehmer befürchtete beliebige Austauschbarkeit der Arzneimittel zur inhalativen Asthma- bzw. COPD-Dauertherapie zur Folge. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

Einwand (5):

Eine therapeutische Austauschbarkeit ist trotz des gleichen Anwendungsgebietes nicht gegeben, da sich die Präparate in ihrem Wirkungseintritt unterscheiden.

Da der Wirkungseintritt unterschiedlich ist, werden die Wirkstoffe auch teilweise unterschiedlich eingesetzt:

- Bei Formoterol setzt die Wirkung sehr kurzfristig ein (1-3 Minuten), bei Salmeterol zeitverzögert (10-20 Minuten).
 - Unter Formoterol nimmt der Atemwegswiderstand direkt nach der Inhalation ab, für Salmeterol in einer Studie bei 49 % der Patienten hingegen direkt nach der Inhalation zu (Sill, 1999).
- Formoterol ist im Gegensatz zu Salmeterol nicht nur ein long acting beta-2 agonist (LABA), sondern auch ein rapid acting beta-2 agonist (RABA) und kann daher im Gegensatz zu Salmeterol als Notfall-/Bedarfsmedikament eingesetzt werden.
- In einer Studie von Cazzola et al. (1995) wurde mit COPD-Patienten gezeigt, dass die Dauer der Bronchodilatation unter Salmeterol länger war als unter Formoterol. Eine Studie von Palmqvist (1997) zeigt hingegen eine gleichlange Wirkdauer bei äquipotenter Dosierung.
- Der initiale Schutz vor Belastungsasthma wird nach Umstellen von Formoterol auf Salmeterol reduziert, was bei der gewohnten Anwendung direkt vor der Belastung zu einer Gefährdung vor allem bei Kindern führen kann. Um einen gleichwertigen Schutz wie wenige Minuten nach der Inhalation von Formoterol zu haben, müssten Patienten unter Salmeterol etwa vier Stunden warten, was eine gänzlich andere Lebensplanung erfordert, die gerade bei Kindern sicher schwer zu gewährleisten sein dürfte (Ferrari, 2002).

Bewertung:

Beier et al., Pneumologie 2002, beschreiben eine monozentrische, einfachblinde Studie über einen Zeitraum von 14 Tagen mit 60 Patienten mit mittel- bis schwergradiger Atemwegsobstruktion. Die Studienmedikation war Formoterol 2x 12 µg/Tag oder Salmeterol 2x 50 µg/Tag. Es wird ein schnellerer Wirkungseintritt von Formoterol gezeigt, im Maximaleffekt und in der Symptomkontrolle unterscheiden sich die beiden Wirkstoffe nicht signifikant voneinander. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Sill et al., Pneumologie 1999, beschreiben eine von Mai bis November 1997 durchgeführte offene, randomisierte, multinationale, multizentrische Studie mit 99 Asthmapatienten (Alter 18-65 Jahre). Die Studiendauer betrug 14±4 Tage, wobei die Patienten über einen Zeitraum von einer Woche entweder zweimal täglich 12 µg Formoterolfumaratdihydrat (Turbohaler[®], ausgebrachte Produktmenge 9 µg) oder zweimal

täglich 72,5 µg Salmeterolxinafoat (Diskus[®], entsprechend 50 µg Salmeterol) erhielten. In der Formoterolgruppe kam es nach erstmaliger Gabe zu einer Abnahme des Atemwegswiderstandes von 29 % nach 2 Minuten, in der Salmeterolgruppe hingegen bei 49 % der Patienten zu einer Zunahme um durchschnittlich 16,4 %. Weder nach einer Stunde, noch nach einwöchiger Behandlung konnte diesbezüglich ein anhaltender Unterschied beobachtet werden. Als mögliche Ursache für den Unterschied wird in der Studie von den Autoren der zum einen höhere Laktosegehalt in dem Salmeterolpräparat angeführt und zum anderen die gröbere Laktoseformulierung, was zu einer unspezifischen Reaktion geführt haben könnte. Die Präparate zeigten bzgl. der Verträglichkeit vergleichende Ergebnisse. Lediglich der schnellere Wirkungseintritt von Formoterol konnte bestätigt werden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Die Studie von **Cazzola et al.**, Respir Med 1995, ist aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet, um eine Überlegenheit von Salmeterol gegenüber Formoterol bzgl. der Wirkdauer zu zeigen und kann als hypothesengenerierend betrachtet werden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Palmqvist et al., Eur Respir 1997, ist eine Hersteller-finanzierte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Cross-Over Studie mit 28 (26 wurden eingeschlossen) Asthmapatienten, welche an drei Zentren in Schweden durchgeführt wurde. Es wurde der Wirkungseintritt, die Wirkdauer und die Potenz von Formoterol 6, 12 und 24 µg sowie Salmeterol 50 µg mit Placebo verglichen. Formoterol zeigte in allen Dosen einen schnelleren Wirkungseintritt als Salmeterol, die Wirkdauer war mit zwölf Stunden vergleichbar. Es wird geschätzt, dass 50 µg Salmeterol äquipotent zu 9 µg Formoterol sind. Die Studie kann aufgrund des Studiendesigns als hypothesengenerierend betrachtet werden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

In den Reviews von **Lötvall**, Pulm Pharmacol Ther 2002, und **Bartow und Brogden**, Drugs 1998, werden die beiden Wirkstoffe mit einer ähnlich langen Wirkdauer von zwölf Stunden beschrieben.

Ferrari et al., Respiration 2002, beschreibt in einer doppelblinden Studie mit elf Asthma-patienten den Effekt von 24 µg Formoterol bzw. 50 µg Salmeterol auf belastungs-induzierte Bronchospasmen. Diese Studie kann aufgrund des Studiendesigns als hypo-thesengenerierend betrachtet werden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Die „**Nationale Versorgungsleitlinie Asthma**“ (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Langfassung 2. Auflage, Konsultationsfassung Version Konsultation 1.0, 9. Februar 2009. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/index_html, Zugriff am 31.08.2009) klassifiziert Formoterol zum einen als rasch wirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (rapid-acting beta2-agonist; RABA) und zum anderen als lang wirkendes – bis zu zwölf Stunden – Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist; LABA). Bei den LABAs wird in der Leitlinie keinem Wirkstoff eine Sonderstellung zugewiesen, sodass diese als vergleichbar anzusehen sind.

Die **Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma** (Buhl et al., Pneumologie 2006) weist keinem der beiden langwirksamen β_2 -Sympathomimetika in der Dauertherapie eine Sonderstellung zu.

In der „Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“ von **Vogelmeier et al.**, Pneumologie 2007, wird ebenfalls keinem der langwirksamen β_2 -Sympathomimetika eine Sonderstellung zugewiesen, beide Wirkstoffe werden mit einer Wirkdauer von zwölf Stunden angegeben.

Ebenfalls in der „**British Guideline on the Management of Asthma**“ (British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. May 2008, Revised June 2009. <http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Clinical%20Information/Asthma/Guidelines/sign101%20revised%20June%202009.pdf>, Zugriff am 05.11.2009) und in „**Managing**

stable COPD“, Thorax 2004, wird keinem der beiden Wirkstoffe eine Sonderstellung zugewiesen.

Die vorgelegten Studien und Publikationen belegen, dass die beiden Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol in ihren pharmakologisch-klinischen Wirkungen und im Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen vergleichbar sind. Formoterol unterscheidet sich von Salmeterol durch einen schnelleren Wirkungseintritt. Dennoch haben beide Wirkstoffe die Zulassung für die Behandlung von Asthma bronchiale bzw. COPD in der Langzeitbehandlung (s. Bewertung zu Einwand 1 und 2) und darüber hinaus haben einige Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Formoterol die Zulassung für den Einsatz als Notfallmedikament (*Reliever*). Da die beiden Wirkstoffe über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen, sind die beiden Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die Voraussetzungen zur Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 sind somit gegeben. Die Wirkstoffe ermöglichen aufgrund ihres unterschiedlichen Wirkungseintrittes individuell dosiert den Bedürfnissen der Patienten eine angepasste Behandlung, auch unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen, im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes. Hierbei ist hervorzuheben, dass die einzelnen Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe nicht im Sinne einer aut-idem-Regelung beliebig untereinander auszutauschen sind, sondern die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V und in Ergänzung mit 4. Kapitel §§ 16 bis 19 sowie 21 bis 24 VerfO G-BA die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe bedeutet.

Einwand (6):

Eine therapeutische Austauschbarkeit ist trotz des gleichen Anwendungsgebietes nicht gegeben, da sich die Präparate in den Dosierungen unterscheiden.

Bewertung:

Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 sollen nach § 35 Abs. 1 SGB V sowie in Ergänzung mit 4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21 bis 24 VerfO G-BA pharmakologisch-

therapeutisch vergleichbar sein, was nicht gleichzusetzen ist mit „therapeutisch identisch“ und/oder „beliebig bei einem Patienten austauschbar im Sinne der aut-idem-Regelung“.

Der vorliegende Entwurf zur Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 erfüllt die in § 35 Abs. 1 SGB V beschriebenen Kriterien. Es handelt sich um pharmakologisch-therapeutische vergleichbare Wirkstoffe. Ebenfalls liegt eine chemische Verwandtschaft der Wirkstoffe vor. Den unterschiedlichen Dosierschemata wird im Rahmen der Ermittlung der Vergleichsgrößen nach Anlage I zum 4. Kapitel § 2 VerfO G-BA Rechnung getragen. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu garantieren.

Einwand (7):

Trotz gleicher Effekte äquipotenter Dosen von Formoterol und Salmeterol auf die Lungenfunktion scheinen andere, patientenorientierte Parameter unterschiedlich auf Formoterol und Salmeterol anzusprechen: Unter Formoterol wurden mehr episodenfrie Tage und ein geringerer Bedarf an Bedarfsmedikation als unter Salmeterol beobachtet (Condemi, 2001). In der Studie von Di Marco (2003) unterscheiden sich die beiden Substanzen auch im Hinblick auf ihren Effekt auf die Überblähung bei COPD (inspiratorische Kapazität).

Bewertung:

Condemi, Clin Ther 2001, beschreibt in einer 6-monatigen, multizentrischen, offenen, Hersteller-finanzierten Studie den Vergleich von jeweils zweimal täglicher Gabe Formoterol 12 µg oder Salmeterol 50 µg auf die Lungenfunktion. In der Formoterolgruppe waren signifikant mehr Raucher (4,6 % vs. 1,5 %). Der primäre Endpunkt war die von den Patienten im Tagebuch dokumentierte morgendliche *Peak Expiratory Flow* (maximale Atemstromstärke; PEF) fünf Minuten nach Arzneimitteleinnahme. Die in der Publikation dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten der Patiententagebücher, wobei nur die ersten vier Wochen der Behandlung angegeben wurden. Die Studie sowie die Beschreibung ihrer Ergebnisse in der Publikation ist methodisch unzureichend und hat daher keine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe.

Di Marco et al., Eur Respir J 2003, beschreiben in einer randomisierten, doppelblinden Studie den Effekt von inhalativen Bronchodilatoren (Salbutamol, Formoterol, Salmeterol und Oxitropium) auf die inspiratorische Kapazität und die Ruhedyspnoe bei einer COPD mit einer Patientenzahl von n=20. Die Studie kann als hypothesengenerierend betrachtet werden. Die Autoren führen selbst an, dass für die Beurteilung des potenziellen Vorteils von Formoterol (größte Zunahme der intrinsischen Kapazität signifikant vs. Salmeterol und Oxitropium) weitere Studien nötig sind. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

3.2.2.1 Weitere vorgelegte Studien bzw. Publikationen

3.2.2.1.1 Asthma und COPD als Krankheitsbild

Chinn et al., Thorax 2004, beschreiben in einer u. a. Hersteller-finanzierten Studie den Verlauf der Asthmaprävalenz bei 20-44-jährigen in 14 Ländern zwischen 1991-1993 und 1998-2003. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Dockrell et al., Allergy 2007, untersuchten in einer Hersteller-finanzierten Studie mittels telefonischer Umfrage von 1 300 Asthmapatienten aus verschiedenen europäischen Ländern die persönliche Belastung durch die Krankheit. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Kardos, Pneumologie 2009, ist ein Leserbrief zum „Kommentar zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin über die Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale mit langwirk-samen bronchialerweiternden Medikamenten (Formoterol und Salmeterol)“ (Voshaar und Köhler, Pneumologie 2009; 63: 195-196). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Partridge et al., BMC Pulm Med 2006 (**INSPIRE**-Studie) beschreiben eine Studie mit 3 415 Asthmapatienten \geq 16 Jahre) in elf Ländern (Untersuchungszeitraum zwischen Oktober 2004 und August 2005), die regelmäßig inhalative Glucocorticoide oder inhalative Glucocorticoide plus langwirksame β_2 -Sympathomimetika einnehmen. In den Interviews wurden Fragen zum Medikamentengebrauch, zur Asthmakontrolle und der Fähigkeit des Patienten eine Verschlechterung des Asthmas zu erkennen und selbst zu behandeln abgefragt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Pearce et al., Thorax 2007, beschreiben die weltweiten Trends der Prävalenz der Asthma-Symptome in der Kindheit. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Publikation wurde von mehreren Herstellern unterstützt.

Rabe et al., J Allergy Clin Immunol 2004, beschreiben eine Hersteller-finanzierte Fragebogen-gestützte Studie in 29 Ländern mit 7 786 Erwachsenen und 3 153 Kindern, um die Wahrnehmung der Asthmakontrolle und dessen Schweregrad sowie den Zugang zu medizinischer Versorgung und zum Gesundheitswesen inkl. Medikamentengebrauch sowie Fehlzeiten in Schule bzw. am Arbeitsplatz zu erfassen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Rabinovitch et al., J Allergy Clin Immunol 2004, beschreiben eine Studie, die sich mit dem Einfluss von äußerer Luftverschmutzung auf die Verschlechterung von Asthmasymptomen bei afro-amerikanischen Kindern im Winter in Denver/USA beschäftigt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Stock et al., Eur Respir J 2005, beschreiben in ihrer Studie die Prävalenz und die Kosten von Asthma anhand von retrospektiv analysierten Krankenversicherungsdaten in Deutschland. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Buist et al., Int J Tuberc Lung Dis 2008, ist eine Hersteller-unterstützte Studie, die sich mit der Prävalenz und den Risikofaktoren der COPD beschäftigt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Lopez et al., Eur Respir J 2006, ist eine Studie zur aktuellen globalen Last der COPD und Zukunftsberechnungen dazu. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Nowak et al., Treat Respir Med 2005, ist ein Review zur Prävalenz und zu den Kosten der COPD in Europa. Hersteller sind durch Co-Autorenschaft und Finanzierung an der Publikation beteiligt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

3.2.2.1.2 Vergleich mit kurzwirksamen Beta-2-Agonisten

FitzGerald et al., J Allergy Clin Immunol 1999, vergleichen in einer multizentrischen, doppelblinden, 6-monatigen Studie mit Asthmapatienten den Effekt von zweimal täglicher Gabe Formoterol, viermal täglicher Gabe Salbutamol und bedarfsweiser Gabe Salbutamol miteinander u. a. bzgl. der bronchialen Hyperreaktivität, Lungenfunktionsparameter und Symptomkontrolle. Primärer Endpunkt war der PC20-Methacholin. Da ein Vergleich zwischen Formoterol und Salbutamol vorgenommen wird, sind die Ergebnisse der Studie für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde vom Hersteller unterstützt, und mehrere Autoren unterliegen einem Interessenkonflikt.

Molimard et al., Respir Med 2001, vergleichen in einer offenen 3-monatigen Hersteller-finanzierten Studie mit Asthmapatienten den Effekt von zweimal täglicher Gabe Formoterol mit bedarfsweiser Gabe von Salbutamol bzgl. Lungenfunktionsparameter, dem Bedarf an Notfallmedikation, anfallsfreie Tage und Nächte sowie dem *The St. George's Respiratory Questionnaire*-Fragebogen. Da ein Vergleich zwischen Formoterol und

Salbutamol vorgenommen wird, sind die Ergebnisse der Studie für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

3.2.2.1.3 Vergleich mit inhalativen Glucocorticoiden

Bateman et al., Am J Respir Crit Care Med 2004, vergleichen in einer 1-jährigen doppelblinden Hersteller-finanzierten Studie mit 3 421 Patienten den Einfluss von Fluticason propionat vs. Salmeterol/Fluticason auf den Effekt der Asthma-Kontrolle. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Mehrere Autoren unterliegen einem Interessenkonflikt.

3.2.2.1.4 Weitere, direkte Vergleichsstudien Formoterol/Salmeterol

Guhan et al., Thorax 2000, beschreiben in einer doppelblinden Hersteller-finanzierten und -unterstützten Studie den Effekt von steigenden Dosen Formoterol (24, 48 und 96 µg), Salmeterol (100, 200 und 400 µg) sowie Placebo mit Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen an 18 gesunden Probanden. Daten wurden von 15 Studienteilnehmern ausgewertet. Diese Studie kann als hypothesengenerierend betrachtet werden. Die Autoren führen selbst an, dass weitere Studien nötig sind. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Maesen et al., Chest 1990, vergleichen in einer doppelblinden Studie mit 16 Asthmapatienten den bronchodilatatorischen Effekt von Formoterol (12 µg) und Salmeterol (200 µg) an jeweils einem Tag. Diese Studie kann als hypothesengenerierend betrachtet werden. Die Autoren führen selbst an, dass weitere Studien nötig sind. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Nelson et al., Chest 2006 (**SMART-Studie**), beschreibt die multizentrische 28-wöchige, doppelblinde Studie mit 26 255 Asthmapatienten (≥12 Jahre) in den USA, die zweimal täglich 42 µg Salmeterol oder Placebo erhielten, um die Sicherheit von Salmeterol zu testen. Die Studienmedikation wurde an Tag 1 ausgegeben, im weiteren Verlauf wurde in vierwöchigem Abstand mittels Telefoninterview Kontakt zu den Teilnehmern gehalten. Primärer Endpunkt war die Kombination aus respiratorisch bedingtem Tod und lebensbedrohlichen Ereignissen. In der Gesamtpopulation konnten keine signifikanten Unterschiede bzgl. des primären Endpunktes festgestellt werden. Bei einigen sekundären Endpunkten (respiratorisch bedingte Todesfälle, Asthma bedingte Todesfälle) gab es signifikante Differenzen zuungunsten von Salmeterol. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der primären und sekundären Endpunkte in der afro-amerikanischen Gruppe, es kam u. a. vermehrt zu Todesfällen unter Salmeteroltherapie (sowohl Kombination aus respiratorisch bedingtem Tod und lebensbedrohlichen Ereignissen; Kombination aus Asthma bedingtem Tod und lebensbedrohlichen Ereignissen als auch Kombination aus allen Todesursachen und lebensbedrohlichen Ereignissen). In der Kaukasiergruppe ohne inhalative Glucocorticoidtherapie gab es ebenfalls bzgl. eines sekundären Endpunktes (Kombination aus Asthma bedingtem Tod und lebensbedrohlichen Ereignissen) einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Salmeterol. Als Reaktion auf die Studienergebnisse dürfen langwirksame β_2 -Sympathomimetika nur noch begleitend zu einer Glucocorticoidtherapie eingenommen werden. Die Fachinformationen wurden diesbezüglich und darüber hinausgehend geändert. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Pohunek et al., Pediatric Allergy Immunol 2004, beschreiben eine Hersteller-finanzierte randomisierte, doppelblinde, Cross-Over Studie mit 68 Asthmapatienten (Alter 7-17 Jahre), welche in der Tschechischen Republik durchgeführt wurde. Es wurden Einzeldosen Formoterol (4,5/6, 9/12, 18/24 oder 36/48 µg) bzw. Salmeterol (50 µg) oder Placebo bzgl. der Dosis-bezogenen Bronchodilatation und der Verträglichkeit untersucht. In den Ergebnissen werden Daten von 41-44 Patienten dargestellt. Diese Studie kann aufgrund des Studiendesigns als hypothesengenerierend betrachtet werden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Salpeter et al., Ann Intern Med 2006, beschreiben in einer Meta-Analyse den Effekt von langwirksamen β_2 -Agonisten auf die Verstärkung von schwerem Asthma und Asthma bedingtem Tod. Es wurden 19 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien

mit einer Mindestdauer von drei Monaten und insgesamt 33 826 Patienten einbezogen. In den fast ausschließlich Hersteller-gesponserten Studien (17 von 19) wurden Formoterol (4,5-24 µg) oder Salmeterol (25-50 µg) vs. Placebo untersucht; 53,9 % der Teilnehmer der langwirksamen β_2 -Agonisten-Gruppe nahmen begleitend ein inhalatives Glucocorticoid ein (53,2 % in der Placebo-Gruppe). Es wird unter langwirksamer β_2 -Agonisten-Gabe sowohl eine Verstärkung des Asthmas gezeigt, die zu mehr Hospitalisierungen führte als auch mehr lebensbedrohliche Verstärkungen von Asthma. Hierbei konnte weder ein signifikanter Unterschied zwischen der Population der Erwachsenen und Kinder noch zwischen den Wirkstoffen Formoterol und Salmeterol gezeigt werden. Das Risiko von Asthma-bedingtem Tod war unter langwirksamer β_2 -Agonisten-Gabe ebenfalls erhöht. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Schermer et al., Pulm Pharmacol Ther 2004, beschreiben eine Hersteller-finanzierte multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Cross-Over Studie mit 35 Asthmapatienten. Alle Patienten haben über zwei Wochen entweder zweimal täglich 12 µg Formoterol, zweimal täglich 50 µg Salmeterol oder Placebo erhalten. Diese Studie hat den schnelleren Wirkungseintritt von Formoterol vs. Salmeterol bestätigt und zeigt eine Dosisäquivalenz im untersuchten Bereich. Darüber hinaus konnten keine Unterschiede zwischen Formoterol und Salmeterol gezeigt werden. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Van Noord et al., Eur Respir J 1996, beschreiben eine monozentrische, doppelblinde, randomisierte, Cross-Over Studie an 30 Asthmapatienten. Es wurde anhand von 24 µg Formoterol, 50 µg Salmeterol und 200 µg Salbutamol (je Einzeldosen) der bronchodilatatorische Effekt verglichen, welcher zwischen allen drei Wirkstoffen vergleichbar war. Lediglich Formoterol zeigte einen schnelleren Wirkungseintritt als Salmeterol, vergleichbar mit Salbutamol. Formoterol und Salmeterol zeigten eine Wirkdauer von ca. zwölf Stunden. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

3.2.2.1.5 Weitere Studien bzw. Publikationen

Berger, Curr Drug Deliv 2009, beschreibt in seinem Hersteller-unterstützten Review verschiedene Applikationsformen für die Inhalationstherapie zur Behandlung von Asthma. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Der „**Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V i. d. F. vom 17.01.2008**“ bezieht sich auf Regelungen in Zusammenhang mit den Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8 SGB V. Die Festbetragsgruppenbildung ist hiervon unbenommen.

Everard, J Aerosol Med Suppl. 2001, nimmt Stellung zum Unterschied zwischen Anspruch und Wirklichkeit der Leitlinien für die Wahl von verschiedenen Applikationsformen zur Inhalationstherapie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Howarth et al., J Aerosol Med Suppl. 2001, setzt sich mit der Partikelgröße von inhalativ applizierbaren Arzneimittel auseinander. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Johnson, Med Res Rev 1995, beschreibt in seinem bei Glaxo Research & Development Ltd. erstellten Review den Wirkstoff Salmeterol. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Köhl, Pneumologie 2009, äußert sich in einem Leserbrief zum Artikel von Voshaar (Austausch von Inhalatoren in der Apotheke aufgrund des Rahmenvertrages vom 1.4.2008 und individuelle Rabattverträge. Pneumologie 2008; 62: 690-694) zu Rabattverträgen, Festbeträgen und zur aut-idem-Regelung. Als Beispiel werden hier inhalative

Glucocorticoide aufgeführt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Kohlhäufel et al., Dtsch Med Wochenschr 2004, stellen in der Publikation eine Übersicht zu Pulverinhalationssystemen dar. Ein Autor unterliegt einem Interessenkonflikt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Leach et al., Chest 2002, vergleichen in einer 6-tägigen, offenen, nicht-randomisierten Studie mit neun gesunden Probanden die Lungendeposition von radiomarkiertem Hydrofluoralkan-134a Beclometasondipropionat (HFA-BDP), Chlorfluorcarbon Fluticasonpropionat (CFC-FP) und Chlorfluorcarbon Beclometason (CFC-BDP). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Novartis Pharma, stellt in einer eigenen Zusammenstellung (2009) Foradil® im Aerolizer® anderen Inhalationssystemen mit Formoterol gegenüber. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Voshaar et al., Pneumologie 2001, stellen in der Publikation Empfehlungen für die Auswahl von Inhalations- bzw. Applikationssystemen zur Medikamentenverabreichung dar. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Voshaar, Pneumologie 2008, befasst sich in der Publikation mit dem Austausch von Inhalatoren in der Apotheke aufgrund des Rahmenvertrages nach § 129 SGB V vom 01.04.2008 und individuellen Rabattverträgen. Dieser Themenkomplex bezieht sich auf Regelungen in Zusammenhang mit den Rabattverträgen, und die Festbetragsgruppenbildung und -regelung ist hiervon unbenommen.

Welte et al., Pulm Pharmacol Ther 2008, beschreiben eine Hersteller-finanzierte und -unterstützte randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit 321 COPD-Patienten über einen Behandlungszeitraum von zwölf Wochen. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie von einmal täglich 24 µg Formoterol vs. zweimal täglich 12 µg Formoterol angelegt; diese Hypothese konnte jedoch statistisch nicht belegt werden. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

3.2.2.1.6 Nicht bewertete Studien bzw. Publikationen

Bousquet, Rev Mal Resp 2001, ist ein Abstract und kann daher nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Chew et al., J Aerosol Med 2001, ist eine Hersteller-finanzierte In-vitro-Studie zum Partikelgrößenvergleich von Foradile[®] Aerolizer[®] sowie Oxis[®] Turbohaler. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Desfougeres et al., Oral Presentation 2007, ist ein Kongress-/Konferenzbeitrag in Abstractform und kann daher nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Die vom Stellungnehmer zitierten Publikationen **Joerger 2007** und **Wareham 1993** wurden weder in elektronischer noch in gedruckter Form eingereicht. Da keine weiteren Angaben zu den Publikationen gemacht wurden, konnten diese nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Es wurden keine Belege vorgelegt, die eine therapeutische Verbesserung, auch aufgrund von geringeren Nebenwirkungen, oder eine pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit zeigen.

3.2.3 Sicherstellung notwendiger Therapieoptionen im Rahmen einer wirtschaftlichen Versorgung

Einwand (8):

Formoterol ist für Erwachsene und Kinder ab sechs Jahren zugelassen (Ausnahme Foradil® ohne Kinder-Zulassung), Salmeterol für Erwachsene und Kinder ab vier Jahren.

Einwand (9):

Durch die Festbetragsgruppenbildung besteht die Gefahr, dass medizinisch notwendige Verordnungsalternativen für Kinder unter sechs Jahren mit Asthma bronchiale nicht mehr zur Verfügung stehen.

Bewertung:

Eine Monotherapie mit LABAs wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Nach der neuen Leitlinie **PRACTALL** (Bacharier et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy. 2008 Jan; 63 (1): 5-34) haben LABAs bei Kindern nur einen sehr untergeordneten Stellenwert und sind – wie bei Erwachsenen – ausschließlich in Kombination mit inhalativen Glucocorticosteroiden (ICS) anzuwenden. Auch im **GINA-Report 2009** (*Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. <http://www.ginasthma.org>, Zugriff am 23.11.2009) wird den LABAs nur ein nachrangiger Stellenwert eingeräumt und auf die obligate Kombination mit ICS hingewiesen. Eine Kombination mit einem LABA ist für Kinder ab vier Jahren zugelassen. Darüber hinaus wird im GINA-Report aufgeführt:

„The effect of long-acting inhaled β_2 -agonists or combination (LABA/glucocorticosteroid) products has not been adequately studied in children 5 years and younger.”

...

„However, there are no published randomized placebo-controlled trials in this age group on the addition of long-acting inhaled β_2 -adrenergic agents to inhaled glucocorticosteroids. Therefore, long-acting inhaled β_2 -agonists cannot be recommended in this age group (Evidence D).”

Die vorgeschlagene Bildung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen.

Die Festbetragsfestsetzung ist nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens. Zu diesem Sachverhalt wird seitens des GKV-Spitzenverbandes eine gesonderte Anhörung durchgeführt werden.

Einwand (10):

Die Einschränkung der Therapiemöglichkeiten wird riskiert, da einzelne Darreichungsformen bzw. Inhalationssysteme künftig nur noch mit Aufzahlung verfügbar sein könnten und deshalb ggf. ausgetauscht werden müssen. Aufzahlungsfrei stünden dann nur noch kurzwirksame Bronchodilatoren sowie der Leukotrienantagonist Montelukast, welcher jedoch einen anderen pathophysiologischen Behandlungsansatz verfolgt, zur Verfügung.

Es wurde eine bessere Kosteneffektivität für Formoterol vs. Salmeterol nachgewiesen (Innes, 2000).

Bewertung:

Die Publikation von **Innes und Cochrane**, Inpharma 2000, berichtet über die „96th International Conference of the American Thoracic Society – Joint Meeting with the American Lung Associations, Canadian Lung Association and the Canadian Thoracic Society“ bzgl. der Wirkstoffe Formoterol und Salmeterol. Es wird beschrieben, dass es im Hinblick auf die Effektivität keinen Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen gibt. Beim Einsatz für die Indikation des Belastungsasthmas zeigt Formoterol zwar einen schnelleren Wirkungseintritt, im Ausmaß der Bronchoprotektion unterscheiden sich die beiden Wirkstoffe jedoch nicht und sind daher in ihrer Effektivität bei Patienten mit Belastungsasthma als gleich zu bewerten. Weiterhin wird aufgeführt, dass Formoterol einen schnelleren Wirkungseintritt zeigt, was an anderer Stelle dieser Auswertung berücksichtigt wurde. Es werden Forscher der FORCE-Studiengruppe und von AstraZeneca, UK zitiert, dass die zusätzliche Gabe von Formoterol zu einer bestehenden Asthmatherapie kosteneffektiver sei als die zusätzliche Gabe von Salmeterol. Hierbei werden Daten aus dem Jahr 1999 in £-Angaben

tabellarisch aufgeführt; die Originalarbeiten sind – wie auch zu den zuvor erwähnten Daten – der Stellungnahme nicht beigelegt und auch nicht elektronisch verfügbar. Diese Daten liefern keine Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Darüber hinaus spielen die Arzneimittelkosten bei der Bildung einer Festbetragsgruppe bzw. Eingruppierung von Arzneimitteln in eine bereits bestehende Festbetragsgruppe keine Rolle. Die Festbetragsfestsetzung ist nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens. Zu diesem Sachverhalt wird seitens des GKV-Spitzenverbandes eine gesonderte Anhörung durchgeführt werden.

3.2.4 Einwände zur Vergleichsgröße

Einwand (11):

Die Unterteilung von Formoterol in drei Einzelwirkstärken ist nicht sachgerecht. Die Präparate mit 12 bzw. 12,5 µg Formoterolhemifumarat 1 H₂O. sollen in einer Einzelwirkstärke zusammengefasst werden.

Bewertung:

Grundsätzlich wird vorausgesetzt, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zugelassen sind. Ebenfalls wird eine sachgerechte Bedienung des jeweiligen Inhalatorsystems angenommen, die eine vollständige Applikation der jeweiligen Wirkstärke sicherstellt. Für die Bildung der Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz gemäß Anlage I zum 4. Kapitel § 2 VerfO G-BA ist zunächst die durchschnittliche Einzelwirkstärke zu ermitteln. Die Einzelwirkstärken der jeweiligen Formoterol-haltigen Fertigarzneimittel betragen gemäß Fachinformationen 6 µg, 12 µg und 12,5 µg Formoterolhemifumarat x 1 Wasser, entsprechend 4,91 µg, 9,83 µg und 10,24 µg Formoterol; die Einzeldosis bzw. der Sprühstoß sind dabei die entscheidenden Bemessungsgrößen.

Einwand (12):

Die ermittelten Vergleichsgrößen werden den Charakteristika der Wirkstoffgruppe aufgrund der medizinisch nicht plausiblen unterschiedlichen Applikationsfaktoren nicht gerecht. Die methodische Variante ohne Applikationsfaktor wäre geeigneter.

Bewertung:

Die Applikationsfrequenzen werden, da ein wirkstoffbezogener BfArM-Mustertext nicht vorliegt, den aktuell verfügbaren Fachinformationen der jeweiligen Fertigarzneimittel entnommen. Nach Anlage I zum 4. Kapitel § 2 Pkt. 3 Abs. 3 VerfO G-BA ist die Applikationsfrequenz pro Wirkstoff zu kategorisieren, bei mehreren Angaben wird die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt. Dabei setzt der G-BA voraus, dass die Zulassungsbehörden neben therapeutisch sachgerechten Wirkstärken auch nur sinnvolle Dosierschemata zulassen. Verordnungen bzw. therapeutische Anwendungen können mit allen Dosierschemata erfolgen, eine Gewichtung ist objektiv nicht möglich. Für Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Formoterol gibt es nach den Fachinformationen Therapie- regime, die eine ein- bis zweimal tägliche Gabe sowie eine zweimal tägliche Dosierung vorsehen, wohingegen Salmeterol zweimal täglich angewendet wird.

3.2.5 Sonstige Einwände

Einwand (13):

Für Salmeterol gibt es im Gegensatz zu Formoterol keine Generika.

Bewertung:

Dieser Sachverhalt ist für die Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V unerheblich. Nach § 35 Abs. 1 Satz 4 SGB V ist der Wirkstoff Salmeterol nicht mehr neuartig. Die vorgeschlagene Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 ist sachgerecht.

Einwand (14):

Es muss unterschieden werden, ob der Patient an Asthma oder COPD leidet. Bei Asthma dürfen die LABAS nur zusammen mit einem Corticosteroid (ICS) inhaliert werden.

Bewertung:

Nach 4. Kapitel § 19 Verfo G-BA [sind] „Wirkstoffe [...] pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen“. Formoterol und Salmeterol wirken beide agonistisch selektiv am β_2 -Rezeptor und sind für ein gemeinsames Anwendungsgebiet – die Behandlung von Asthma bronchiale – zugelassen (s. Bewertung Einwand 1 und 2).

Asthma bronchiale und COPD sind die gemeinsamen Anwendungsgebiete. Für die Festbetragsgruppenbildung ist es unerheblich, welche Arzneimittel die Patienten zusätzlich anwenden müssen.

Daher ist lediglich das zugelassene Anwendungsgebiet für die Neubildung einer Festbetragsgruppe bzw. für eine Eingruppierung eines Wirkstoffs relevant und nicht die verschiedenen Krankheitsbilder.

Einwand (15):

Responder auf ein Beta2-Symathomimetikum können durchaus Nonresponder auf das andere sein, was bzgl. der Austauschbarkeit von Formoterol und Salmeterol beachtet werden sollte (Bousquet, 2001).

Bewertung:

Bei der genannten Literaturstelle handelt es sich um ein Abstract, sie kann daher nicht in die Auswertung einbezogen werden, siehe Punkt 3.2.1.5.

Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 sollen nach § 35 Abs. 1 SGB V sowie in Ergänzung mit 4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21 bis 24 Verfo G-BA pharmakologisch-

therapeutisch vergleichbar sein, was nicht gleichzusetzen ist mit „therapeutisch identisch“ und/oder „beliebig bei einem Patienten austauschbar im Sinne einer aut-idem-Regelung“. Der vorliegende Entwurf zur Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 erfüllt diese Kriterien; es handelt sich um pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe. Ebenfalls liegt eine chemische Verwandtschaft der Wirkstoffe vor. Den unterschiedlichen Dosierschemata wird im Rahmen der Ermittlung der Vergleichsgrößen nach Anlage I zum 4. Kapitel § 2 Verfo G-BA Rechnung getragen. Beide Wirkstoffe ermöglichen, individuell dosiert, eine den Bedürfnissen der Patienten angepasste Behandlung im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes.

3.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten eine pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es wurde keine für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von einem Wirkstoff gegenüber dem anderen belegt. Die vorgeschlagene Bildung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 ist sachgerecht und entspricht den Vorgaben des § 35 SGB V.