



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Prostaglandin-
Analoge, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 18. September 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
B. Bewertungsverfahren	3
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	5
1.2 Mündliche Anhörung	5
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	5
2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	5
2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	5
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärungen	6
3. Auswertung der Stellungnahmen.....	6
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	11
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	16

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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

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

zusammengefasst werden.

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

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

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

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

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 14. Mai 2025 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Théa Pharma GmbH	08.11.2024

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Théa Pharma GmbH	Herr Dr. Frank Zippel Herr Dr. Andreas Kohne

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärungen

Name, Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Théa Hr. Dr. Zippel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Théa Hr. Dr. Kohne	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

Stellungnahme der Théa Pharma GmbH

1. Einwand: Vergleichsgrößen- und Festbetragsberechnung

„[M]it Beschluss vom 08.10.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme bezüglich der Änderung der Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 aufgerufen. Die Théa Pharma GmbH ist von der Gruppenänderung durch die Eingruppierung von Elymbus [...] betroffen. [...]

Dabei handelt es sich um ein Gel und damit um eine neue Darreichungsform des Wirkstoffes Bimatoprost zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen¹. Im Gegensatz zu den Augentropfen, als bisher einzige Therapieoption, sorgt die neuartige Galenik² 3 von Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g dafür, dass ein Ausspülen des Wirkstoffes Bimatoprost durch die Tränenflüssigkeit im Vergleich zu den Augentropfen verlangsamt wird. Insbesondere ist Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g der erste Vertreter der Prostaglandin-Analoga mit dieser neuartigen Darreichungsform und damit eine wichtige Therapiealternative für die betroffenen Patienten.“

„Gemäß § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V muss bei einer Gruppenbildung bzw. in diesem Fall bei einer Eingruppierung eines Produktes in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2 gewährleistet werden, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zu Verfügung stehen. Insbesondere müssen zusätzlich nach § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V bei wirkstoffgleichen Arzneimitteln Unterschiede in der Bioverfügbarkeit berücksichtigt werden, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. Bei der Anwendung des Begriffes der Bioverfügbarkeit stellt der G-BA in seinen Beschlüssen auf das absolute Ausmaß der Bioverfügbarkeit ab. Diese absolute Bioverfügbarkeit ist gemäß G-BA ein Ausdruck für die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Wirkstoffes und seiner Galenik⁴. Der G-BA weist im Beschluss zur Gruppenbildung der „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 explizit darauf hin, dass in Bezug auf die pharmakologische Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 die Galenik-bedingten pharmakokinetischen Unterschiede zu berücksichtigen sind⁴.

Die Théa Pharma GmbH hat Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g mittels einer Nicht-Unterlegenheitsstudie gegenüber den Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml zugelassen, wie

1 Théa Pharma GmbH (2023): Elymbus[®] 0,1 mg/g Augengel im Einzeldosisbehältnis Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2 Polzer H, Elena P-P, Senge J. European patent specification: Drippable ophthalmic bimatoprost gel. 2018.

3 Polzer H, Elena P-P, Senge J. European patent specification: Drippable ophthalmic bimatoprost gel. 2019.

4 Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V [Zugriff: 05.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3776/2016-05-19_AM-RL-IX-X_Prostaglandin-Analoga_G1S2_TrG.pdf.

es auch der Fachinformation zu entnehmen ist^{1,5}. Dennoch besitzt die neue Galenik des Gels Eigenschaften, die für die Zulassung (noch) nicht gezeigt werden konnten, aber im Folgenden anhand von weiteren Quellen herausgearbeitet werden sollen.

Im Therapiegebiet der Augenerkrankungen sind Pharmakokinetik-Studien an Menschen nicht durchführbar. Die Probennahme von Kammerwasser aus dem Auge ist hochinvasiv und wäre ethisch höchst bedenklich, so dass Pharmakokinetik-Studien zur Bestimmung der Penetration von Wirkstoffen in das Augengewebe fast ausschließlich als Tierstudien durchgeführt werden können. Im Rahmen einer Pharmakokinetik-Studie an Kaninchenaugen konnte gezeigt werden, dass Elymbus® Augengel 0,1 mg / g im Vergleich zu Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml eine höhere Wirkstoffkonzentration im Auge erreicht. Diese ist vergleichbar mit der Wirkstoffkonzentration der Bimatoprost Augentropfen 0,3 mg / ml⁶. Diese Erkenntnisse lassen sich auf das menschliche Auge übertragen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung weist Théa darauf hin, dass die Studie mittlerweile veröffentlicht worden sei⁷.

Dementsprechend ist Elymbus® Augengel 0,1 mg / g auf Grund der neuartigen Galenik in seiner Bioverfügbarkeit nicht mit den Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml, sondern eher mit der Bioverfügbarkeit der Bimatoprost Augentropfen 0,3 mg / ml gleichzusetzen. Elymbus® Augengel 0,1 mg / g hat zwar eine geringere Wirkstärke als die Bimatoprost Augentropfen 0,3 mg / ml, die aber durch eine längere Haftung am Auge ausgeglichen wird; es wird langsamer durch Tränenflüssigkeit ausgeschwemmt. Somit ist § 35 Abs. 1 Satz 2, zweiter Halbsatz SGB V bei einer Gleichsetzung der Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml mit Elymbus® Augengel 0,1 mg / g nicht erfüllt. Dieses muss auch bei der Vergleichsgrößen- und Festbetragsberechnung berücksichtigt werden.“

„Im Beschluss zur Gruppenbildung der „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 legt der G-BA den Wirkstoffgehalt in Mikrogramm pro 1 Milliliter als Einzelwirkstärke und damit als Vergleichsgröße fest⁴. Auf Grund der neuartigen Galenik von Elymbus® Augengel 0,1 mg / g wird der Wirkstoffgehalt in der Fachinformation in Milligramm pro 1 Gramm ausgewiesen¹. Im Sinne der Festbetragsgruppe der „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 ergibt sich damit ein Wirkstoffgehalt mit der Einheit Mikrogramm pro 1 Milligramm. Die vom G-BA festgelegte Vergleichsgröße ist somit nicht mehr sachgerecht. Eine Anpassung ist notwendig, um eine gerechte Vergleichbarkeit der therapeutischen Alternativen herzustellen.

In früheren Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen bzw. Eingruppierungen wurde eine gerechte Vergleichbarkeit der therapeutischen Alternativen durch die Einführung von Multiplikationsfaktoren auf die Wirkstärke oder Packungsgröße hergestellt. Ein Beispiel dafür ist die Eingruppierung eines Augengels mit einem Faktor auf die Packungsgröße in die Festbetragsgruppe der „Beta-Rezeptorenblocker, Gruppe 5“ in Stufe 2.

Wie oben beschrieben, besteht eine größere Vergleichbarkeit in Bezug auf die Bioverfügbarkeit von Elymbus® Augengel 0,1 mg / g zu den Bimatoprost Augentropfen 0,3 mg / ml als Einzeldosisbehältnisse. Somit wäre es nur sachgerecht auch im Fall von Elymbus® Augengel 0,1 mg / g einen Faktor einzuführen, um so zu gewährleisten, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten für die patientenindividuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind.“

Im Rahmen der mündlichen Anhörung weist Théa darauf hin, dass auch bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 [Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Beschluss vom 8. April 2025] ein Korrekturfaktor verwendet werde.

5 Munoz-Negrete FJ, Topouzis F, Oddone F, Nissle S, Rokicki D, Januleviciene I, et al. (2024): Preservative-Free Bimatoprost 0.01% Ophthalmic Gel for Glaucoma Therapy: A Phase III Randomized Controlled Trial. J Glaucoma; 33(6):422-30.

6 Rokicki D, Ghione S, Allan R, Viaud-Quentric K, Allan F. Poster: Ocular pharmacokinetics of a new preservative-free bimatoprost 0.01% ophthalmic gel.

7 Erb et al. Preclinical and Clinical Pharmacokinetics of a New Preservative-Free Bimatoprost 0.01% Ophthalmic Gel to Treat Glaucoma and Ocular Hypertension. J Ocul Pharmacol Ther, Volume 41, Number 1, 2025

Bewertung:

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Darreichungsform „Augengel“ kein Änderungsbedarf.

In der Publikation von Erb et al.⁷, auf deren Veröffentlichung im Rahmen der mündlichen Anhörung seitens der Stellungnehmerin hingewiesen wurde, werden zwei Studien beschrieben. Zum einen werden die Daten einer Pharmakokinetik-Studie an Kaninchenaugen berichtet. Diese ist nicht geeignet zum Nachweis für die Therapie relevanter Unterschiede zwischen dem Augengel Elymbus[®] und wirkstoffgleichen Augentropfen, da es sich um eine Studie in einem Tiermodell handelt. Zum anderen werden die Ergebnisse einer klinischen Studie zur systemischen Absorption von Bimatoprost bei gesunden Probanden berichtet. Aus den hier festgestellten Unterschieden hinsichtlich der systemischen Absorption zwischen Bimatoprost Augentropfen und Gel ergeben sich keine für die Therapie relevanten Unterschiede. Auch kann hieraus nicht abgeleitet werden, dass das Augengel anders dosiert werden muss als die Augentropfen, da keine Daten zur Wirksamkeit erhoben wurden. Zwischen den Formulierungen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede in Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wobei die kurze Studiendauer die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert.

Im Gegensatz zu dem von der Stellungnehmerin angeführten Verfahren der Eingruppierung eines Augengels in die Festbetragsgruppe der Beta-Rezeptorenblocker, Gruppe 5 in Stufe 2, ergeben sich aus der Fachinformation von Elymbus[®] im Vergleich zu Fachinformationen Bimatoprost-haltiger Augentropfen keine Anhaltspunkte, dass eine abweichende Vergleichsgrößenberechnung bzw. ein Korrekturfaktor erforderlich sind. Abweichende Angaben z. B. zur Bioverfügbarkeit oder zur Dosierung finden sich dort nicht. Auch der Sachverhalt in dem referenzierten Stellungnahmeverfahren zur Bildung der Festbetragsgruppe der BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren ist von dem hier vorliegenden Sachverhalt dadurch abzugrenzen, dass sich in der dortigen Fachinformation abweichende Angaben zur Bioverfügbarkeit und Dosierung finden.

2. Einwand: Bedeutsamkeit der geringeren Nebenwirkungen für die Therapie

„Gemäß Kapitel 4 § 17 Absatz 1 der G-BA Verfahrensordnung ist ein Arzneimittel dann für die Therapie bedeutsam, wenn es nicht gleichwertig durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ersetzt werden kann. Diese Therapiemöglichkeiten dürfen gemäß § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V durch eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 oder 3 nicht eingeschränkt werden.“

Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g ist eine neue zusätzliche Therapieoption für den Einsatz bei der Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension. Im Rahmen einer klinischen Phase III Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von konservierungsmittelfreiem Elymbus[®] 0,1 mg / g gegenüber Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml, Lösung mit Konservierungsmittel konnte gezeigt werden, dass der Einsatz des neuartigen Elymbus[®] Augengels 0,1 mg / g die entstehenden Nebenwirkungen reduziert:

Insbesondere die dominierende Nebenwirkung Hyperämie der Bindehaut trat bei Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g weniger häufig auf als bei den Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml (18,3% vs. 30,4%⁵ bzw. in der Fachinformation „häufig“ vs. „sehr häufig“¹). Zusätzlich traten im Zusammenhang mit Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g nur „gelegentlich“ eine Dunkelfärbung der Wimpern bzw. Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathien auf, während die

Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml diese „sehr häufig“ verursachten¹. Auch weitere Nebenwirkungen wie die Keratitis punctata oder verstärktes Wimpernwachstum traten bei Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml „häufig“, bei Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g jedoch nur „gelegentlich“ auf¹. Alle genannten Nebenwirkungen, insbesondere aber die Hyperämie der Bindehaut und Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathien beeinträchtigen die Therapieadhärenz der Patienten negativ und führen in Summe häufiger zu Therapieabbrüchen.

Insgesamt liegen für Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g jedoch bisher noch keine Langzeitdaten vor, da die Marktverfügbarkeit in Europa erst kurze Zeit gegeben ist. Es ist jedoch naheliegend, dass aufgrund der neuartigen Galenik und dem Verzicht auf Konservierungsmittel weniger Nebenwirkungen und damit ein besserer Therapieerfolg für die Patienten im Vergleich zu den Augentropfen auch auf lange Zeit erreicht werden können.

Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g stellt damit eine wichtige neue Therapieoption dar, weil es die jeweiligen Vorteile der bisher auf dem Markt befindlichen Produkte in einem Produkt vereint: Es enthält kein Benzalkoniumchlorid (BAK) (wie die Bimatoprost 0,1 mg / ml Augentropfen) und muss dennoch nicht höher dosiert werden, was ebenfalls zu höheren Nebenwirkungen führen könnte (wie die konservierten Bimatoprost 0,3 mg / ml Augentropfen). Letzteres wurde in einer 12-monatigen randomisierten kontrollierten Studie zwischen den Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml mit BAK und den Bimatoprost Augentropfen 0,3 mg / ml mit BAK verglichen: Die Wirksamkeit war vergleichbar bei gleichzeitiger besserer Verträglichkeit der Bimatoprost Augentropfen 0,1 mg / ml⁸.

Durch die neue Darreichungsform des Elymbus[®] Augengels 0,1 mg / g wird die höhere Wirksamkeit (und somit Vergleichbarkeit zu den Bimatoprost 0,3 mg / ml Augentropfen) nicht durch einen erhöhten Anteil des Konservierungsmittels BAK erreicht (wie bei den Bimatoprost 0,1 mg / ml Augentropfen mit der deutlich erhöhten BAK-Konzentration von 0,2 mg / ml im Vergleich zu 0,05 mg / ml BAK in Bimatoprost 0,3 mg / ml)^{9,10}, sondern durch die längere Haftung an der Augenoberfläche.

Gleichzeitig konnten sogar noch geringere Nebenwirkungen als bei den 0,1 mg / ml Augentropfen gezeigt werden (s. o.).

Studien zeigen, dass geringere Nebenwirkungen, insbesondere bezogen auf die Augen, dazu führen, dass weniger Patienten die Therapie abbrechen⁸. Eine Reduzierung der Nebenwirkung durch den Einsatz von Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g erhöht somit die Adhärenz der betroffenen Patienten, was in Konsequenz zu einem besseren und langhaltenden Therapieerfolg führt, sodass folglich die zunehmenden Einschränkungen des Gesichtsfeldes und Glaukom-Operationen reduziert werden können. Dass eine höhere Adhärenz zu niedrigerem glaukomatösen Verlust der Sehfunktion führt, haben u. a. P. A. Newman-Casey et al. in einer 8-jährigen Studie nachweisen können¹¹. Wolfram et al.¹² haben die Hinderungsfaktoren für ein adhärenthes Verhalten von Glaukompatienten in Deutschland untersucht und kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung und Patienten mit konservierungsmittelhaltigen Arzneimitteln signifikant häufiger nicht-adhärenth waren. Somit weist Elymbus[®] Augengel 0,1 mg / g für die Therapie bedeutsame Unterschiede

8 Katz LJ, Cohen JS, Batoosingh AL, Felix C, Shu V, Schiffman RM (2010): Twelve-month, randomized, controlled trial of bimatoprost 0.01%, 0.0125%, and 0.03% in patients with glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol; 149(4):661-71.

9 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2010): LUMIGAN[®] 0,1 mg/ml Augentropfen; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

10 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG PE-MAG (2002): LUMIGAN[®] 0,3 mg/ml Augentropfen; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 08.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11 Newman-Casey PA, Niziol LM, Gillespie BW, Janz NK, Lichter PR, Musch DC (2020): The Association between Medication Adherence and Visual Field Progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Ophthalmology; 127(4):477-83.

12 Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N (2019): Patient-Reported Nonadherence with Glaucoma Therapy. J Ocul Pharmacol Ther; 35(4):223-8.

in den Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit auf, die sich auf die Adhärenz und den Therapieerfolg auswirken können.

Die Eingruppierung von Elymbus® Augengel 0,1 mg / g würde zur Einschränkung von (neuen) Therapiemöglichkeiten führen, sodass § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V nicht erfüllt ist.

Zusammenfassend bitten wir daher darum, dass die innovative Darreichungsform Elymbus® Augengel 0,1 mg / g nicht in die Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 einbezogen wird.

Sollte dies nicht möglich sein, bitten wir hilfsweise darum, einen Faktor für Elymbus® Augengel 0,1 mg / g einzuführen, um so zu gewährleisten, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten für die patientenindividuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind. Hierbei sind die Kosten für das Elymbus® Augengel 0,1 mg / g zu den unkonservierten Bimatoprost 0,3 mg / ml ins Verhältnis zu setzen.“

Bewertung:

Der Stellungnehmerin wird dahingehend gefolgt, dass es schon allein durch das in Ophthalmika eingesetzte Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid zu Unterschieden hinsichtlich der Nebenwirkungen kommen kann, allerdings steht das einer Eingruppierung konservierungsmittelfreier Augengele nicht entgegen.

Nach § 35 Absatz 1 SGB V sind von Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen ausgenommen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Da Bimatoprost nicht mehr patentgeschützt ist, ist der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung grundsätzlich nicht möglich.

Eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten ergibt sich weder aus den von der Stellungnehmerin vorgelegten Unterlagen noch aus dem Anwendungsgebiet oder den Gegenanzeigen von Elymbus® bzw. den von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln. Medizinisch notwendige Verordnungsalternativen, insbesondere unkonservierte Augentropfen, stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung des konservierungsmittelfreien Augengels lässt nicht den Rückschluss zu, dass ausschließlich mit diesem Arzneimittel besondere Patientenkollektive zu erschließen sind.

Soweit in der Stellungnahme auf mögliche Vorteile im Hinblick auf eine bessere Adhärenz hingewiesen wird, so ist anzumerken, dass die Adhärenz kein Kriterium bei der Festbetragsgruppenbildung ist.

Letztendlich obliegt es der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

des Gemeinsamen Bundesausschusses

**Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Prostaglandin-
Analoge, Gruppe 1, in Stufe 2**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juni 2025

von 15:15 Uhr bis 15:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Théa Pharma GmbH**:

Herr Dr. Zippel

Herr Dr. Kohne

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, dieses Mal an einem Dienstag, weil wir alle ein schönes Pfingstwochenende hatten. Zu der Anhörung begrüße ich Sie herzlich.

Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Heute vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Änderung der Arzneimittelrichtlinie, konkret die Anlage IX Festbetragsgruppenbildung und hier die „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1 in Stufe 2“.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Théa Pharma müssten Herr Dr. Zippel und Herr Dr. Kohne anwesend sein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Die Firma Théa Pharma GmbH hat eine Stellungnahme zu dieser Festbetragsgruppenbildung mit folgenden Hauptargumenten abgegeben: Es könne zu einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten kommen, da die Anwendung des konservierungsmittelfreien Augengels Elymbus mit weniger Nebenwirkungen einhergehe. Wegen abweichender Bioverfügbarkeit müsse bei der Vergleichsgrößenberechnung für das Augengel Elymbus ein Korrekturfaktor eingerechnet werden.

Das waren die wesentlichen Hauptargumente in der Stellungnahme. Sie haben jetzt die Möglichkeit im Rahmen der Anhörung – diese Argumente sind uns bekannt – weitergehende Argumente oder Festlegungen einbringen zu können. Sie haben das Wort, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Kohne (Théa Pharma): Vielen Dank, Herr Niemann. Wir möchten die Möglichkeit nutzen, noch etwas zu der Stellungnahme zu sagen. Mein Name ist Andreas Kohne. Ich bin der Geschäftsführer der Théa Pharma GmbH in Berlin. Mein Kollege, der neben mir sitzt, ist Herr Frank Zippel, Leiter der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung. Die Théa Pharma GmbH ist ein deutsches Tochterunternehmen des in Clermont-Ferrand in Frankreich ansässigen Familienunternehmens Laboratories Théa. Die Théa ist Partner der Ophthalmologen.

Wir sind sehr intensiv mit den Ophthalmologen verbunden, um den therapeutischen Bedürfnissen der Augenärztinnen, Augenärzte und der Patienten gerecht zu werden. Deshalb treiben wir Innovationen voran, bieten ein Komplettangebot im Bereich Prävention und Behandlung von Augenerkrankungen, speziell ohne Konservierungsmittel.

Dieses Produkt Elymbus haben wir als ein innovatives Produkt entwickelt, das unterschiedliche Stärken der bisher auf dem Markt befindlichen Prostaglandin-Analoga in einem Produkt vereint. Speziell das Prostaglandin-Analoga Bimatoprost, das ist der Wirkstoff in Elymbus, wird als sehr starker Drucksenker, also Augeninnendrucksenker, bei Glaukom angesehen, hat allerdings auf der anderen Seite den Nachteil der stärksten Nebenwirkungen aller Prostaglandin-Analoga.

Deshalb haben wir Elymbus-Augengel entwickelt; denn durch die neuartige Galenik des Augengels verbleibt der Wirkstoff Bimatoprost länger im Auge, da das Gel langsamer von der Tränenflüssigkeit ausgeschwemmt wird als bei Augentropfen. Damit wird ein vergleichbarer Wirkstoffgehalt im Auge erreicht, wie bei Bimatoprost-haltigen Augentropfen mit 0,3 Milligramm pro Milliliter, obwohl wir mit 0,1 Milligramm pro Milliliter nur ein Drittel des Wirkstoffes als Gel verwenden.

Damit sind geringere Nebenwirkungen verbunden, die die Therapietreue der Patienten deutlich erhöhen. Mein Kollege, Herr Zippel, wird gleich etwas zu einer neuen Vollpublikation sagen, die damals, als wir die Stellungnahme abgegeben haben, noch nicht erschienen war.

Außerdem kommt Elymbus ohne Konservierungsstoffe aus, die bekanntlich Reizungen am Auge hervorrufen können. Es handelt sich demzufolge bei Elymbus aus unserer Sicht nicht um ein reines Generikum, obwohl der Wirkstoff generisch ist, sondern um eine neue und relevante Therapieoption, die den Patientinnen und Patienten hohen Nutzen bringt.

Das haben mittlerweile viele Augenärztinnen und Augenärzte in Deutschland erkannt, sodass die Verordnungszahlen für Elymbus stetig zunehmen. Von allen Bimatoprost-haltigen Antiglaukomatosa hat Elymbus nach etwa einem Jahr im Markt einen Anteil von 17 Prozent erreichen können, obwohl ein großer Teil der Produkte über Rabattverträge abgegeben wird. Von den unkonservierten Bimatoprost-haltigen Produkten, die mit Ausnahme von Elymbus alle 0,3 Milligramm pro Milliliter Wirkstoff enthalten, liegt der Verordnungsanteil mittlerweile bei 40 Prozent.

Uns ist durchaus bewusst, dass wir im Rahmen der Festbetragssystematik keine therapeutische Verbesserung nachweisen können. Wir haben keinen Wirkstoffpatentschutz, was die Voraussetzung wäre, sondern wir haben nur dieses Patent für die Bimatoprost-Gel-Formulierung. Aber wir möchten im Sinne dieser Stellungnahme erreichen, dass unser Elymbus einen therapiegerechten Festbetrag entsprechend seiner Wirksamkeit analog der Produkte mit 0,3 Milligramm pro Milliliter Wirkstoff erhält und somit eine wichtige Therapieoption für die Patienten bleiben kann.

Wir sehen aktuell am Verfahren der BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren, dass Sie selbst, also der Ausschuss, einen solchen Faktor bei einer vergleichbaren Situation vorgeschlagen haben. – Ich möchte nun an Herrn Zippel weitergeben, der zu der Vollpublikation zur Pharmakogenetik unseres Bimatoprost-Gels in aller Kürze eine Zusammenfassung geben möchte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Kohne. – Herr Zippel, bitte.

Herr Dr. Zippel (Théa Pharma): Guten Tag auch meinerseits! Wir haben Ihnen in unserer schriftlichen Stellungnahme vom November die Ergebnisse einer Pharmakogenetik-Studie am Kaninchenauge vorgestellt. Zum damaligen Zeitpunkt handelte es sich um ein Kongressposter. Diese Studie ist mittlerweile in einem peer-Reviewed Journal veröffentlicht worden, Erb et al., Ocular Journal of Pharmacological Therapy von 2025.

Ich möchte dazu kurz etwas sagen: Untersucht wurde die Konzentration von Bimatoprost in Kammerwasser und Ziliarkörper eine halbe Stunde, eine Stunde, zwei Stunden, vier Stunden und acht Stunden nach einmaliger Applikation des jeweiligen Produktes. Es wurden drei

Produkte verglichen: Bimatoprost konserviert 0,1 Milligramm pro Milliliter Augentropfen, Bimatoprost unkonserviert 0,1 Milligramm pro Gramm Gel – das ist unser Elymbus – und Bimatoprost konserviert 0,3 Milligramm pro Milliliter, also die höhere Dosierung.

Im Ergebnis erreichte das Gel deutlich höhere Konzentrationen im Kammerwasser und im Ziliarkörper als die Augentropfen mit der Konzentration 0,1 Milligramm pro Milliliter, also der gleichen Konzentration wie Elymbus und ist eher vergleichbar mit Bimatoprost 0,3 Milligramm pro Milliliter. Die Autoren schreiben, wörtlich übersetzt, dass die maximale Konzentration an Wirkstoff und die Area Under the Curve mit dem Gel das 2- bis 2,6-fache der Konzentration bei den Augentropfen 0,1 Milligramm pro Milliliter und zu 90 bis 95 Prozent die Werte der Formulierungen mit 0,3 Milligramm pro Milliliter Bimatoprost erreicht. Diese Daten unterstützen unserer Meinung nach unseren Antrag auf einen höheren Faktor bei der Festbetragsbestimmung, wie es Herr Dr. Kohne gerade dargelegt hat. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Zippel. – Das ist angekommen. Gibt es aus dem Ausschuss Fragen an die Herren? – Das ist nicht der Fall. Die Stellungnahmen und die Hinweise waren eindeutig. Ich darf mich bei Ihnen herzlich bedanken. Wir werden im Unterausschuss werten und diskutieren, was Sie als Stellungnahme abgegeben und heute ergänzend dazu vorgetragen haben und dann entsprechende Beschlussvorlagen erstellen. Haben Sie noch eine Wortmeldung, Herr Kohne?

Herr Dr. Kohne (Théa Pharma): Wir bedanken uns bei Ihnen, dass wir Stellung nehmen durften.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Ich schließe hiermit die Anhörung und wünsche Ihnen noch einen guten Tag und eine gute Woche. Alles Gute und Tschüss.

Schluss der Anhörung: 15:26 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

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

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Prostaglandin-
Analoge, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 8. Oktober 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

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

bis zum 11. November 2024

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage IX AM-RL (Festbetragsgruppenbildung) – Verfahren 2024-13“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 14. Oktober 2024 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Andernfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von

einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Berlin, den 8. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/Sei (2024-13)

Datum:
14. Oktober 2024

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2024-13

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Aktualisierung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (15.09.2024) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

11. November 2024

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

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

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

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Prostaglandin- Analoge, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 8. Oktober 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2024 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJ (BAnz AT TT.MM.JJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Prostaglandin-Analoga	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße
	Bimatoprost	187,1
	Latanoprost	50
	Tafluprost	15
	Travoprost	40
Gruppenbeschreibung:	Ophthalmika	
Darreichungsformen:	Augengel, Augentropfen, Augentropfen (Lösung)“	

- II. Der Beschluss vom 15. August 2024 „Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2“, nicht in Kraft getreten, wird aufgehoben.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

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

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Prostaglandin-
Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 8. Oktober 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hatte in seiner Sitzung am 15. August 2024 eine Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2“ beschlossen. In dem Beschluss und dem hierzu durchgeführten Stellungnahmeverfahren wurde nicht die korrekte Vergleichsgröße für den Wirkstoff Bimatoprost herangezogen. Daher wird mit vorliegendem Beschluss der Beschluss vom 15. August 2024, der bislang nicht in Kraft getreten ist, aufgehoben und das Verfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe erneut durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Prostaglandin-Analoga	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße
	Bimatoprost	187,1
	Latanoprost	50
	Tafluprost	15
	Travoprost	40
Gruppenbeschreibung:	Ophthalmika	

Darreichungsformen: Augengel, Augentropfen, Augentropfen (Lösung)“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Augengel“

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

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als therapeutisch vergleichbar.

Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Prostaglandin-Analoga (ATC-Code S01EE).

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Darreichungsform „Augengel“ kein Änderungsbedarf.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2024 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	08.10.2024	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

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

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

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und

vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

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

Stellungnahmeberechtigte

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

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Pharma Deutschland e. V.	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Die Arzneimittel-Importeure e. V.	Im Holzhau 8	66663 Merzig

Organisation	Straße	Ort
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Prostaglandin-Analoga Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Bimatoprost	Augengel	100 µg = 0,5 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	9, 27	ELYMBUS	Thea Pharma

Anlage

Festbetragsgruppe:

Prostaglandin-Analoga

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

Ophthalmika

Augengel, Augentropfen, Augentropfen (Lösung) *

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Bimatoprost

187,1

Latanoprost

50

Tafluprost

15

Travoprost

40

Wirkstoff	Bimatoprost
Präparat	ELYMBUS
Hersteller	Thea Pharma
Darreichungsform	Augengel
Einzelwirkstärke	100 µg = 0,5 wvg
Packungsgrößen	9, 27

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

Prostaglandin-Analoga

Gruppe: 1

Stufe 2

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

Ophthalmika

Augentropfen, Augentropfen (Lösung)

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Bimatoprost	BIPRO	187,1
Latanoprost	LAPRO	50
Tafluprost	TAFPRO	15
Travoprost	TRAPRO	40

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungsgröße	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*
0,5	3	17,37	15,57
0,5	9	26,48	21,92
1	2,5	18,91	16,62
1	6	27,06	22,34
1	7,5	30,29	24,60
1	9	33,40	26,79
1	15	45,14	35,00
1	18	50,71	38,90
1	27	66,57	49,99
1,6	3	22,71	19,30
1,6	9	39,82	31,27
1,6	12	47,54	36,68
1,6	36	101,96	74,76

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 27.07.2023 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter ▼

Basisfilter ▼

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche. ↗ ✕

Artikelname beginnt mit: "ELYMBUS" ✕

Anbieter: beginnt mit "thea" ✕

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
18818250	ELYMBUS 0,1 mg/g Augengel im Einzeldosisbehältnis	Thea Pharma	Einzeldosispipetten	30X0,3	N1	20,23	21,60	36,90	-,,-
18818267	ELYMBUS 0,1 mg/g Augengel im Einzeldosisbehältnis	Thea Pharma	Einzeldosispipetten	90X0,3	N3	59,47	62,07	86,50	-,,-

2 Treffer insgesamt.

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

ELYMBUS 0,1 mg/g Augengel im Einzeldosisbehältnis	30X0,3 g	THEAP	Taxe-EK: 21,60
P 18 818 250 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 36,90

7 Inhaltsstoffe:

1 Pipette (0,3 g Lsg.) enthält:

-  Bimatoprost 0,03 mg
-  Sorbitol
-  Carbomer
-  Natriumacetat-3-Wasser
-  Macrogol 4000
-  Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
-  Wasser für Injektionszwecke

ANBIETER

ELYMBUS 0,1 mg/g Augengel im Einzeldosisbehältnis	30X0,3 g	THEAP	Taxe-EK: 21,60
P 18 818 250 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 36,90

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbiaternummer:	3087
Name:	Thea Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	THEAP
Listen-/Etikettenbez (LF):	Thea Pharma

HAUPTADRESSE

Straße:	Schillerstr. 3
Ort:	10625 Berlin
Land:	Deutschland (D)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 30/ 3 15 18 98-0
Telefax:	0 30/ 3 15 18 98-29
E-Mail:	info@theapharma.de
E-Mail:	info.germany@theapharma.com
Internet:	www.theapharma.de

ANBIETERLOGO



AUFTRAGSANNAHME

Telefon:	0 30/ 3 15 18 98-15
Telefax:	0 30/ 3 15 18 98-16
E-Mail:	auftrag.germany@theapharma.com
Internet:	www.theapharma.de

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elymbus 0,1 mg/g Augengel im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Augengel enthält 0,1 mg Bimatoprost.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augengel.
Farbloses, milchig-schimmerndes Gel.

pH-Wert: 6,9 – 7,9.
Osmolalität: 250 – 350 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird empfohlen, einmal täglich abends einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung sollte nicht häufiger als einmal täglich erfolgen, weil eine häufigere Anwendung die augeninnendrucksenkende Wirkung vermindern kann.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Elymbus wurde bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht und sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leichter Leberinsuffizienz oder anormalen Alaninaminotransferase (ALT)-, Aspartataminotransferase (AST)- und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatte die Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) über 24 Monate keine unerwünschten Wirkungen auf die Leberfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Elymbus wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elymbus bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Die Anwendung von Bimatoprost wurde bei Kontaktlinsenträgern nicht untersucht. Daher sollten die Kontaktlinsen vor dem Eintropfen des Augengels entfernt werden, können aber nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden. Werden mehrere topische Augenarzneimittel angewendet, müssen andere Arzneimittelanwendungen am Auge mindestens 15 Minuten vor der Anwendung von Elymbus erfolgen. Das Eintropfen (Instillation) von Elymbus muss zuletzt erfolgen.

Ein Einzeldosis-Behältnis enthält genug Augengel zur Behandlung beider Augen.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Dieses Arzneimittel ist ein steriles Augengel und enthält keine Konservierungsmittel.

Das Augengel ist sofort nach Öffnen des Einzeldosisbehältnisses zur Anwendung an dem/den betroffenen Auge/n anzuwenden. Da die Sterilität nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses nicht aufrechterhalten werden kann, muss der verbleibende Inhalt sofort nach der Anwendung verworfen werden.

Patienten sind darauf hinzuweisen:

- den Kontakt zwischen der Tropfspitze und dem Auge oder Augenlid zu vermeiden,
- das Augengel sofort nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehältnisses anzuwenden und das Einzeldosisbehältnis nach Gebrauch zu entsorgen,
- die ungeöffneten Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufzubewahren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augen

Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Prostaglandinanaloga-assoziierten Periorbitopathie (PAP) und einer verstärkten Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) beobachtet wurden.

Einige dieser Veränderungen können bleibend sein und ein eingeschränktes Blickfeld sowie – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) wurde gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) über ein zystoides Makulaödem berichtet. Elymbus sollte daher mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödem (z. B. aphake Patienten, pseudophake Patienten mit Ruptur des hinteren Kapselsacks) angewendet werden.

Bei Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) gab es seltene Spontanberichte über eine Reaktivierung früher vorhandener Hornhautinfiltrate oder Augeninfektionen. Elymbus sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte erheblicher Virusinfektionen des Auges (z. B. Herpes simplex) oder Uveitis/Iritis mit Vorsicht angewendet werden.

Elymbus wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, mit neovaskulärem und mit entzündlich bedingtem Glaukom, mit Winkelblockglaukom, mit kongenitalem Glaukom sowie mit Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Haut

In Bereichen, in denen Elymbus wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, Elymbus nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass es über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

Atemwege

Elymbus wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion untersucht. Während die Informationen zu Patienten mit anamnestisch bekanntem Asthma oder COPD begrenzt sind, gab es nach der Markteinführung Berichte über eine Verschlechterung von Asthma, Dyspnoe oder COPD sowie Berichte über Asthma (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit dieser Symptome ist nicht bekannt. Patienten mit COPD, Asthma oder einer durch andere Ursachen eingeschränkten Atemfunktion sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Kardiovaskuläres System

Elymbus wurde bei Patienten mit AV Block 2. und 3. Grades oder bei unkontrollierter kongestiver Herzinsuffizienz nicht untersucht. Es gab einige Spontanberichte über Bradykardie oder Hypotonie nach Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) (siehe Abschnitt 4.8). Elymbus sollte bei Patienten mit Prädisposition für niedrige Herzfrequenz oder niedrigen Blutdruck mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere Informationen

Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/ml bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie haben gezeigt, dass die häufigere Exposition des Auges mit mehr als einer Bimatoprost-Dosis täglich die IOD-senkende Wirkung vermindern kann (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Elymbus in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga anwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Arzneimittelwechselwirkungen sind beim Menschen nicht zu erwarten, da die systemischen Konzentrationen von Bimatoprost nach der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen (konservierte Darreichungsform) am Auge extrem niedrig sind ($< 0,2$ ng/ml). Bimatoprost wird durch mehrere Enzyme und über mehrere Stoffwechselwege metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2) und in präklinischen Studien wurden keine Wirkungen auf die arzneistoffmetabolisierenden Enzyme in der Leber beobachtet.

In klinischen Studien wurde Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) gleichzeitig mit verschiedenen ophthalmologischen Beta-Rezeptorenblockern angewendet, dabei wurden keine Anzeichen von Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt.

Die gleichzeitige Anwendung von Elymbus und anderen Glaukom-Therapeutika außer topischen Beta-Rezeptorenblockern wurde während einer begleitenden Glaukomtherapie nicht untersucht.

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie besteht die Gefahr, dass die IOD-senkende Wirkung von Prostaglandinanaloga (z. B. Elymbus) vermindert wird, wenn sie in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Bimatoprost bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen maternal-toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Elymbus darf in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bimatoprost beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Bimatoprost in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Elymbus zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Bimatoprost auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Elymbus hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls es unmittelbar nach dem Eintropfen zu vorübergehend verschwommenem Sehen kommt, sollte, wie auch bei anderen Augenarzneimitteln, der Patient warten bis er wieder klar sieht, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

In einer dreimonatigen klinischen Phase III Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von konservierungsmittelfreiem Elymbus gegenüber dem Referenzarzneimittel Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung wurden 236 Patienten mit Elymbus behandelt.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Elymbus waren Hyperämie der Bindehaut (6,8 %), Reizung der Augen (5,1 %), Fremdkörpergefühl im Auge (2,5 %), trockenes Auge (2,5 %) und vorübergehendes verschwommenes Sehen (2,1 %). In Tabelle 1 sind die in der Phase-III-Studie mit Elymbus aufgetretenen Nebenwirkungen aufgeführt. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

Die mit Elymbus in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Nebenwirkungen sind nach abnehmendem Schweregrad innerhalb der jeweiligen Systemorganklasse aufgeführt.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Augenerkrankungen</i>	häufig	Hyperämie der Bindehaut, Augenschmerzen, Reizung der Augen, nicht infektiöse Konjunktivitis, Fremdkörpergefühl im Auge, trockenes Auge, Augenjucken, vorübergehendes verschwommenes Sehen*
	gelegentlich	Keratitis punctata, Parästhesie der Augen, Blepharitis, Madarose, Wimpernwachstum, Photophobie, verstärkte Lakrimation, Dunkelfärbung der Wimpern, Pigmentierung der Augenlider, Augenlidödem, Augenlid-Ekzem
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	gelegentlich	Schwindel

*vorübergehendes verschwommenes Sehen nach Anwendung des Augengels (siehe Abschnitt 4.7).

In einer 12-monatigen klinischen Phase III Studie traten bei etwa 38% der mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und von nicht-entzündlicher Natur), die bei 29% der Patienten auftrat. Etwa 4% der Patienten in der 12-monatigen Studie brachen die Behandlung wegen einer Nebenwirkung ab.

Aus klinischen Studien mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) oder im Zeitraum nach der Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend:

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen und Symptome von Augenallergie und allergischer Dermatitis
	gelegentlich	Kopfschmerzen

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	nicht bekannt	Schwindel
<i>Augenerkrankungen</i>	sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	häufig	Keratitis punctata, Reizung der Augen, Augenjucken, Wimpernwachstum, Augenschmerzen, Augenlid-Erythem, Jucken des Augenlids
	gelegentlich	Asthenopie, verschwommenes Sehen, Erkrankung der Bindehaut, konjunktivales Ödem, Irispigmentierung, Madarose, Augenlidödem
	nicht bekannt	Pigmentierung der Augenlider Makulaödem, Trockenheit der Augen, Ausfluss aus dem Auge, Augenödem, Fremdkörpergefühl in den Augen, vermehrter Tränenfluss, Augenbeschwerden, Photophobie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	nicht bekannt	Hypertonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	nicht bekannt	Asthma, Asthma- Verschlechterung, COPD- Verschlechterung und Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	gelegentlich	Übelkeit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	häufig	Hauthyperpigmentierung, Hypertrichose
	gelegentlich	Trockene Haut, Verkrustung am Rand des Augenlids, Juckreiz
	nicht bekannt	Hautverfärbung (periokular)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	häufig	Reizung an der Instillationsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich Elymbus können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfalte, Ptosis, Enophthalmus, Retraktion des Augenlids, Rückbildung von Dermatochalasis und Sichtbarkeit der Sklera oberhalb des Unterlids führen können. Die Veränderungen sind in der Regel leicht, können bereits einen Monat nach Beginn der Behandlung mit Elymbus auftreten und können möglicherweise das Blickfeld einschränken, selbst wenn der Patient selbst dies nicht bemerkt. PAP wird auch mit periokulärer Hauthyperpigmentierung oder -verfärbung und Hypertrichose in Zusammenhang gebracht. Alle Veränderungen wurden jedoch als teilweise oder vollständig reversibel berichtet, sobald die Behandlung abgesetzt oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Hyperpigmentierung der Iris

Eine verstärkte Irispigmentierung ist wahrscheinlich bleibend. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeitwirkungen einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar.

Typischerweise erstreckt sich die braune Pigmentierung im Pupillenbereich konzentrisch in Richtung des Irisrandes und die gesamte Iris oder Teile davon werden bräunlicher. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden.

Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Hyperpigmentierung der Iris mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) 0,5%. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 1,5% (siehe Abschnitt 4.8 Tabelle 3) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

In klinischen Studien wurden mehr als 1800 Patienten mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml (konservierte Darreichungsform) in Phase III als Monotherapeutikum und als Zusatzmedikation am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren:

- Wimpernwachstum bei bis zu 45% im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 7% im 2. Jahr und 2% im 3. Jahr,
- Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und vermutlich von nicht-entzündlicher Natur) bei bis zu 44% im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 13% im 2. Jahr und 12% im 3. Jahr,
- Augenjucken bei bis zu 14% der Patienten im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 3% im 2. Jahr und 0% im 3. Jahr. Weniger als 9% der Patienten brachen die Behandlung im ersten Jahr wegen einer Nebenwirkung ab und die Inzidenz zusätzlicher Studienabbrüche durch Patienten lag im 2. und 3. Jahr bei 3%.

In Tabelle 3 sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung berichtet wurden. Die Tabelle enthält auch die Nebenwirkungen, die bei beiden Formulierungen, aber mit unterschiedlicher Häufigkeit aufgetreten sind. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Nebenwirkung</u>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	häufig	Kopfschmerzen
	gelegentlich	Schwindel
<i>Augenerkrankungen</i>	sehr häufig	Augenjucken, Wimpernwachstum
	häufig	Hornhauterosion, Brennen der Augen, allergische Konjunktivitis, Blepharitis, Verschlechterung der Sehschärfe, Asthenopie, konjunktivales Ödem, Fremdkörpergefühl am Auge, Trockenheit der Augen, Augenschmerzen, Photophobie, Tränen der Augen, Ausfluss aus dem Auge, Sehstörung/verschwommenes Sehen, verstärkte Irispigmentierung, Dunkelfärbung der Wimpern
	gelegentlich	Netzhautblutung, Uveitis, zystoides Makulaödem, Iritis, Blepharospasmus, Retraktion des Augenlids, periorbitales Erythem
<i>Gefäßerkrankungen</i>	häufig	Hypertonie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	gelegentlich	Hirsutismus

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	gelegentlich	Asthenie
<i>Untersuchungen</i>	häufig	auffällige Leberfunktionswerte

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, dies ist bei Anwendung am Auge auch nicht zu erwarten.

Im Fall einer Überdosierung sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Falls Elymbus versehentlich eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: Nach oraler Verabreichung (durch Sondenfütterung) an Ratten und Mäusen hatten Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag in Kurzzeitstudien keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis ist mindestens um das 1100-fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme des Inhalts einer gesamten Packung Elymbus (30 x 0,3-g-Einzeldosisbehältnisse, 9 g) durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Prostaglandinanaloga, ATC-Code: S01EE03

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveo-skleralen Abflusses. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt ungefähr vier Stunden nach der ersten Anwendung und erreicht nach ungefähr 8 – 12 Stunden eine maximale Wirkung. Die Wirkung hält mindestens über 24 Stunden an.

Bimatoprost ist eine Substanz mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostaglandin, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, sogenannten Prostaglandinen, nach. Die Struktur des Prostaglandinrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppel-blinden, multizentrischen, dreimonatigen klinischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von konservierungsmittelfreien Elymbus mit dem Referenzprodukt konserviertes Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung bezüglich der Senkung des Augeninnendrucks bei 485 Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension verglichen. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie zweimal nach der Randomisierung untersucht (Woche 6 und Woche 12). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 63,4 Jahre (Bereich 30 bis 91 Jahre).

Die Studie war darauf ausgelegt, die Gleichwertigkeit von Elymbus mit dem Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml nachzuweisen, wobei beide einmal täglich am Abend angewendet wurden. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war die mittlere Veränderung des Augeninnendrucks gegenüber dem Ausgangswert zu drei Zeitpunkten (08:00, 10:00 und 16:00 Uhr) in Woche 12. Als Nichtunterlegenheitsgrenze galt ein Unterschied des mittleren Augeninnendrucks von $\leq 1,5$ mmHg zu allen Zeitpunkten. Elymbus zeigte zu allen Zeitpunkten eine klinisch signifikante Senkung des Augeninnendrucks und war dem Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml nicht unterlegen (**Tabelle 1**).

Tabelle 2. Mittlerer Augeninnendruck (mmHg) nach Untersuchung und Zeitpunkt und adjustierter mittlerer Unterschied (Elymbus-Bimatoprost 0,1 mg/ml Referenzprodukt) für das schlechtere Auge (mITT-Set)

Besuchstage und Zeitpunkte		Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (Referenzprodukt)		Unterschied mmHg±SE (95% CI) Elymbus– Bimatoprost 0,1 mg/ml (Referenzprodukt)
		N	mmHg±SD	N	mmHg±SD	
Baseline (D1)	08:00	229	24,66±2,18	240	24,59±2,05	
	10:00	229	24,21±2,43	240	24,13±2,36	
	16:00	229	23,81±2,66	240	23,50±2,84	
Woche 12	08:00	221	14,98±2,60	228	15,15±2,46	-0,17±0,23 (-0,62; 0,28)
	10:00	218	14,82±2,50	227	14,93±2,37	-0,15±0,22 (-0,58; 0,27)
	16:00	219	14,82±2,44	227	14,95±2,30	-0,19±0,22 (-0,61; 0,23)

CI=Konfidenzintervall; N=Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten; mITT=modifizierte Absicht der Behandlung; SD=Standardabweichung; SE=Standardfehler

Während der 3-monatigen Studie wurden bei Elymbus keine weiteren Nebenwirkungen als die bereits für das Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml dokumentierten festgestellt. Hyperämie (konjunktivale und okuläre Hyperämie) trat als die am häufigsten gemeldete behandlungsbedingte Nebenwirkung in beiden Behandlungsgruppen auf und wurde bei Elymbus (6,8% der Patienten) im Vergleich zum Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml (11,2%) weniger häufig beobachtet. Ebenso trat eine Verschlechterung der Hyperämie der Bindehaut in der Elymbus-Gruppe im Vergleich zu Bimatoprost 0,1 mg/ml in Woche 6 (20,1 % gegenüber 29,3 %) und in Woche 12 (18,3 % gegenüber 30,4 %) weniger häufig auf. Bei Elymbus wurde gegenüber dem Referenzprodukt in Woche 12 mit weniger subjektiven Augensymptomen während des Tages (Reizung/Brennen: 12,3 % gegenüber 19,5 % und Gefühl der Augentrockenheit: 16,4 % gegenüber 25,6 %) sowie mit weniger subjektiven Symptomen nach der Instillation (Reizung/Brennen: 12,8 % gegenüber 21,2 %, Juckreiz: 5,4 % gegenüber 10,4 % und Gefühl der Augentrockenheit: 7,3 % vs. 14,3 %) berichtet.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Elymbus bei Patienten mit Offenwinkelglaukom mit Pseudoexfoliations- und Pigmentglaukom sowie mit chronischem Winkelblockglaukom mit Laser-Iridotomie vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elymbus bei Kindern im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien wurden mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung durchgeführt, jedoch nicht mit Elymbus.

Resorption

Bimatoprost penetriert *in vitro* gut durch die menschliche Cornea und Sklera. Bei der Anwendung am Auge bei Erwachsenen ist die systemische Belastung durch Bimatoprost sehr gering, wobei eine Wirkstoffakkumulation ausbleibt. Nach einmal täglicher Gabe von je einem Tropfen 0,3 mg/ml Bimatoprost (konservierte Darreichungsform) in beide Augen über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung die Plasmaspitzenpiegel erreicht, innerhalb von 1,5 Stunden nach der Anwendung sank die Konzentration im Blut unter die Nachweisgrenze (0,025 ng/ml). Die Durchschnittswerte von C_{max} und $AUC_{0-24\ h}$ waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich (0,08 ng/ml bzw. 0,09 ng•h/ml). Dies lässt darauf schließen, dass sich in der ersten Woche der Anwendung am Auge ein Fließgleichgewicht der Bimatoprost-Konzentration eingestellt hatte.

Verteilung

Die Verteilung von Bimatoprost ins Körpergewebe ist mäßig, das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt im Fließgleichgewicht 0,67 l/kg. Im menschlichen Blut wird Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Bimatoprost liegt bei ca. 88%.

Biotransformation

Nach der Anwendung am Auge wird im zirkulierenden Blut vor allem unverändertes Bimatoprost gefunden. Die Metabolisierung von Bimatoprost erfolgt danach durch Oxidation, N-Deethylierung und Glucuronidierung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Metaboliten.

Elimination

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausgeschieden. Bei gesunden erwachsenen Probanden wurden bis zu 67% einer intravenös angewendeten Dosis über den Urin und 25% der Dosis über die Fäces ausgeschieden. Die nach intravenöser Gabe bestimmte Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamt-Clearance aus dem Blut 1,5 l/h/kg.

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml (konservierte Darreichungsform) lag die mittlere $AUC_{0-24\ h}$ bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit 0,0634 ng • h/ml signifikant höher als bei jungen gesunden Erwachsenen (0,0218 ng • h/ml). Diese Beobachtung ist jedoch klinisch nicht relevant, weil bei Älteren ebenso wie bei Jüngeren die systemische Exposition nach Anwendung am Auge sehr gering war. Es fanden sich keine Anzeichen einer Akkumulation von Bimatoprost im Blut und das Sicherheitsprofil war bei älteren und jüngeren Patienten gleich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Bei Affen wurden nach täglicher, okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen $\geq 0,3$ mg/ml über ein Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung, sowie durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt des behandelten Auges gekennzeichnete, reversible, dosisabhängige periokuläre Veränderungen beobachtet. Es scheint, dass die verstärkte Irispigmentierung durch eine erhöhte Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht wird.

Es wurden keine Funktionsbeeinträchtigungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet und der den periokulären Veränderungen zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Bimatoprost erwies sich in einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Studien als weder mutagen noch kanzerogen.

Bei Ratten, die bis zu 0,6 mg/kg/Tag Bimatoprost (mindestens das 103-fache der zu erwartenden Exposition beim Menschen bezogen auf die Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml) erhielten, fanden sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. In Studien zur Embryonal- und Fetalentwicklung bei Mäusen und Ratten wurden unter Dosierungen, die mindestens das 860-fache bzw. das 1700-fache der humantherapeutischen Dosis bezogen auf die Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml betragen, zwar Aborte, aber keine Entwicklungsstörungen beobachtet. Diese Dosierungen führten zu einer systemischen Belastung, die mindestens um das 33-fache bzw. 97-fache höher lag als die systemische Belastung bei humantherapeutischer Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml. In Peri-/Postnatal-Studien bei Ratten führten bei $\geq 0,3$ mg/kg/Tag (mindestens das 41-fache einer systemischen Belastung bezogen auf die beabsichtigte humantherapeutische Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml) toxische Wirkungen bei den weiblichen Tieren zu verkürzter Gestationszeit, Fetustod, und vermindertem Körpergewicht der Jungtiere. Neurologisch bedingte Verhaltensänderungen wurden bei den Jungtieren jedoch nicht beobachtet.

Okulare Resorption

In pharmakokinetischen Studien an Tieren wurden die maximale Konzentration von Bimatoprost-Säure (aktiver Hauptmetabolit) 1 Stunde nach Anwendung von Elymbus und Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen sowohl im Kammerwasser als auch im Ziliarkörper der Iris erreicht. Auf Grundlage des kumulierten Gehalts an Bimatoprost und Bimatoprost freier Säure:

- entsprach die C_{max} von Elymbus dem 3,3- bzw. 4-fachen der C_{max} von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung, im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris; und dem 0,74- bzw. 0,78-fachen der C_{max} von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung, im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris
- entsprach die $AUC_{0,5-12h}$ von Elymbus dem 2,7- bzw. 3,6-fachen der $AUC_{0,5-12h}$ von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris; und dem 0,7- bzw. 0,6-fachen der $AUC_{0,5-12h}$ von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris.

Augentoxizität

Die einmal tägliche Anwendung am Auge von Elymbus bei Tieren über einen Zeitraum von 28 Tagen zeigte keine lokale oder systemische toxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.)
Carbomer
Natriumacetat-Trihydrat
Macrogol 4000
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem Öffnen des Beutels: Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 1 Monat verwenden.
Nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses: Sofort verwenden und nach Gebrauch verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Einzeldosisbehältnis im Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Einzeldosisbehältnisse (LDPE) mit je 0,3 g Augengel, verpackt in Beuteln (Polyethylen/Aluminium/Polyethylen/PET).

Packungsgrößen: 10 (1x10), 30 (3x10) oder 90 (9x10) Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007291.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer 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.

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 Zeitschriften-artikel</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 Internetdoku ment</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-Doku ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
[2024-13]

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

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/Sei (2024-13)

Datum:
14. Mai 2025

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
– Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 10. Juni 2025
um 15:15 Uhr**

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

als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **28. Mai 2025** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

Bitte senden Sie Ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de.

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

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

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

- Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.