

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 16. September 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlagen.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Verfahrensablauf.....	6
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.....	31
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	31
3.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	31
3.2	Würdigung der Stellungnahmen.....	31

3.2.1	Einwände zur Vergleichsgröße	32
3.3	Fazit	35

A. Tragende Gründe und Beschluss

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 16. September 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Verfahrensablauf.....	6

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 Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung 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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 sind keine Stellungnahmen zur therapeutischen Verbesserung eingegangen. Ein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss nicht vorgelegt, anhand dessen überprüft werden kann, ob die tatbestandlichen Voraussetzungen des gesetzlichen Ausnahmetatbestandes erfüllt sind. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung. Die Durchführung einer mündlichen Anhörung war vor diesem Hintergrund verzichtbar. Die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker wurden über dieses Vorgehen mit Schreiben vom 7. Juli 2010 informiert. Auf Basis dieser Information wurde kein begründeter Widerspruch mit einer Stellungnahme zur therapeutischen Verbesserung eingelegt; ein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) wurde ebenfalls nicht vorgelegt.

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

3. **Verfahrensablauf**

Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 23. Februar 2010 (Tranche 2010-02) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 26. März 2010 gegeben.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
17. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	09.02.2010	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
19. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	06.04.2010	Kenntnisnahme der Stellungnahmen
23. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	10.08.2010	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und Konsentierung der Beschlussvorlagen
26. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	16.09.2010	Beschluss zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 16. September 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
Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 16. September 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 beschlossen, die Anlage IX 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. August 2010 (BANz. S. 3 478), wie folgt zu ändern:

- I. Die Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Antianämika, andere	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Darbepoetin	208
	Darbepoetin alfa	
	Erythropoetin	61 685
	Epoetin alfa	
	Epoetin beta	
	Epoetin delta	
	Epoetin theta	
	Epoetin zeta	

PEG-Erythropoetin 110

PEG-Epoetin beta

Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta

Gruppenbeschreibung: parenterale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Injektionslösung, Trockensubstanz, **Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung**
(z. B. Durchstechflasche, Fertigspritze, Injektionsflasche, Injektor, Patrone)“

- 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 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

5. Anlagen

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

22/10/2010 09:13 030184413708 BMS REFERAT 213 S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original:			
Kopie:			
Eingang: 22. Okt. 2010			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.

REFERAT 213
BEARBEITET VON 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 an 030/275838105

Berlin, 22. Oktober 2010
AZ 213 - 21432 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16.09.2010
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

1. in Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:
Trospiumchlorid, Gruppe 1, in Stufe 1
2. in Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:
Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1
3. in Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:
Glucocorticoide, oral, Gruppe 1, in Stufe 2
4. in Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:
Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2
5. in Anlage IX Festbetragsgruppenbildung und Anlage X Aktualisierung
von Vergleichsgrößen:
Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 1, in Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 16.09.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

Dienstgebäude Bonn-Düsseldorf, Rochusstraße 1: Busstationale Rochusstr./Bundesministerien (638, 637, 636, 600, 646)
Dienstgebäude Bonn-Düsseldorf, Heilbechstraße 16: Bahnhof Bonn-Düsseldorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hof; Gleis 9, RR 23 Richtung Eschlechen)

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 174 (S. 3843) vom 17.11.2010

Bekanntmachung [1785 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 16. September 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 beschlossen, die Anlage IX 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 19. August 2010 (BAnz. S. 3478), wie folgt zu ändern:

I.

Die Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe: 2
Wirkstoffgruppe: Antianämika, andere
Festbetragsgruppe Nr.: 1
Status: verschreibungspflichtig
Wirkstoffe und
Vergleichsgrößen:

Wirkstoff	Vergleichsgröße
Darbepoetin	208
Darbepoetin alfa	
Erythropoetin	61685
Epoetin alfa	
Epoetin beta	
Epoetin delta	
Epoetin theta	
Epoetin zeta	
PEG-Erythropoetin	110
PEG-Epoetin beta	
Methoxy-Polyethylen- glycol-Epoetin beta	

Gruppenbeschreibung: parenterale Darreichungsformen
Darreichungsformen: Injektionslösung, Trockensubstanz,
Lyophilisat zur Herstellung
einer Injektionslösung
(z. B. Durchstechflasche, Fertigspritze,
Injektionsflasche, Injektor, Patrone)“

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 16. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
H e s s

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 Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ 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 23. Februar 2010 bis 26. März 2010 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, Postfach 12 08 08, 10526 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275836216

Telefax:
030 275836205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/Inr (Tranche 2010-02)

Datum:
23. Februar 2010

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V Tranche 2010-02

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung/-aktualisierung
 - o Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1 in Stufe 2 (Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
 - o Glucocorticoide, inhalativ, oral, Gruppe 1 in Stufe 2 (Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
 - o Antianämika, andere, Gruppe 1 in Stufe 2 (Eingruppierung Wirkstoffe)
 - o Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1 in Stufe 2 (Eingruppierung Darreichungsform)
 - o Ibuprofen, Gruppe 1B in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1 in Stufe 3 (Neubildung)

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

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 bis zum

26. März 2010

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.

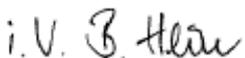
— Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3, Halbsatz 2 und Abs. 1a, Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

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

Mit freundlichen Grüßen


i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

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:	

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung einer neuen Wirkstoffmodifikation
Stufe: 2

Wirkstoffgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller	Festbetragsgruppe
Antianämika, andere Epoetin theta	Fertigspritzen	6000 I.E. = 0,1 wvg (6 St) 12000 I.E. = 0,19 wvg (6 St) 18000 I.E. = 0,29 wvg (6 St) 24000 I.E. = 0,39 wvg (6 St) 30000 I.E. = 0,49 wvg (6 St) 60000 I.E. = 0,97 wvg (6 St) 120000 I.E. = 1,95 wvg (6 St) 120000 I.E. = 1,95 wvg (4 St) (wvg = Gesamtwirkstärke pro Packung : Vergleichsgröße)	1 1 1 1 1 1 1 1	Biopoin	CT- Arzneimittel	1

Anlage

Wirkstoffgruppe:

Antianämika, andere

Festbetragsgruppe 1

parenterale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Injektionslösung, Trockensubstanz, **Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung**

(z. B. Durchstechflasche, Fertigspritze, Injektionsflasche, Injektor, Patrone)

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Darbepoetin Darbepoetin alfa	208
Erythropoetin Epoetin alfa Epoetin beta Epoetin delta Epoetin theta (neu) Epoetin zeta	61685
PEG-Erythropoetin PEG-Epoetin beta Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	110

Wirkstoff

Epoetin theta

Präparat

Biopoin

Hersteller

CT-Arzneimittel

Darreichungsform

Fertigspritzen

Gesamtwirkstärke

6000 I.E. = 0,1 wvg (6 St)
12000 I.E. = 0,19 wvg (6 St)
18000 I.E. = 0,29 wvg (6 St)
24000 I.E. = 0,39 wvg (6 St)
30000 I.E. = 0,49 wvg (6 St)
60000 I.E. = 0,97 wvg (6 St)
120000 I.E. = 1,95 wvg (6 St)
120000 I.E. = 1,95 wvg (4 St)

Packungsgröße

1

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

Artikelnr.	Artikelname	enge	G Anbi	e-VK	FB	S	Festbetragsgrupp	A l e	Einh
P5370374	BIOPOIN 1 000 I.U. Fertigspritzen	6	N1	CT	64,20	-,-		r	St fr
P5370380	BIOPOIN 2 000 I.U. Fertigspritzen	6	N1	CT	119,04	-,-		r	St fr
P5370397	BIOPOIN 3 000 I.U. Fertigspritzen	6	N1	CT	173,94	-,-		r	St fr
P5370405	BIOPOIN 4 000 I.U. Fertigspritzen	6	N1	CT	228,83	-,-		r	St fr
P5370411	BIOPOIN 5 000 I.U. Fertigspritzen	6	N1	CT	283,70	-,-		r	St fr
P5370428	BIOPOIN 10 000 I.U. Fertigspritzen	6	N1	CT	611,53	-,-		r	St fr
P5495383	BIOPOIN 20 000 I.U. Fertigspritzen	6	N1	CT	271,80	-,-		r	St fr
P5370434	BIOPOIN 30 000 I.U. Fertigspritzen	4	N1	CT	258,94	-,-		r	St fr

BIOPOIN 1 000 I.U. Fertigspritzen

6 St CT

P5370374

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Spritze 0.5 ml Lsg. enthält:**

- Epoetin theta (CHO-Zellen) 1000 I.E. (Wirkstoff)
entspricht: Epoetin theta (CHO-Zellen) 8,3 µg
- Polysorbat 20 (Hilfsstoff)
- Trometamol (Hilfsstoff)
- Natriumchlorid (Hilfsstoff)
- Natriumdihydrogenphosphat-2-Wasser (Hilfsstoff)
- Wasser für Injektionszwecke (Hilfsstoff)
- Salzsäure, konzentriert (Hilfsstoff)

Neufestsetzung

zum 01.07.2007

Antianämika, andere

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

parenterale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Durchstechflaschen, Fertigspritzen, Injektionsflaschen, Trockensubstanz, Injektor, Patrone

Einzelwirkstoff

Darbepoetin

Darbepoetin alfa

Erythropoetin

Epoetin alfa

Epoetin beta

Epoetin delta

Epoetin zeta

Kürzel

Vergleichsgröße

DPON

222

EPON

50892

Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungsgröße	Festbetrag *	Zuzahlungsbefreiungsgrenzen *
0,06	1	52,65	39,75
0,09	1	74,68	55,17
0,12	1	96,90	70,71
0,18	1	141,63	102,03
0,2	1	156,63	112,53
0,24	1	186,69	133,58
0,27	1	209,32	149,43
0,35	1	269,88	191,80
0,36	1	277,47	197,12
0,39	1	300,27	213,09
0,45	1	345,98	245,08
0,47	1	361,26	255,77
0,54	1	414,80	293,25
0,59	1	453,12	320,07
0,68	1	522,28	368,48
0,71	1	545,38	384,66

Neufestsetzung

zum 01.07.2007

Antianämika, andere

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungsgröße	Festbetrag *	Zuzahlungsbefreiungsgrenzen *
0,72	1	553,08	390,05
0,79	1	607,07	427,84
0,9	1	692,10	487,36
0,94	1	723,08	509,05
0,98	1	754,09	530,75
1,08	1	831,71	585,08
1,18	1	909,48	639,54
1,35	1	1042,02	732,31
1,44	1	1112,33	781,52
1,57	1	1214,04	852,71 1.4.09
1,8	1	1394,41	979,00
1,96	1	1520,18	1067,01
2,25	1	1748,66	1226,95
2,34	1	1819,70	1276,68 15.9.07
2,36	1	1835,49	1287,73
2,7	1	2104,41	1475,98
3,14	1	2453,43	1720,30
3,54	1	2771,63	1943,03 1.4.09
4,72	1	3714,43	2602,98

* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Biopoin® 1.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Biopoin® 2.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Biopoin® 3.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Biopoin® 4.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Biopoin® 5.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Biopoin® 10.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Biopoin® 20.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Biopoin® 30.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Biopoin 1.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 1.000 Internationale Einheiten (I.E.) (8,3 µg) Epoetin theta in 0,5 ml Injektionslösung, entsprechend 2.000 I.E. (16,7 µg) Epoetin theta pro ml.

Biopoin 2.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 2.000 Internationale Einheiten (I.E.) (16,7 µg) Epoetin theta in 0,5 ml Injektionslösung, entsprechend 4.000 I.E. (33,3 µg) Epoetin theta pro ml.

Biopoin 3.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 3.000 Internationale Einheiten (I.E.) (25 µg) Epoetin theta in 0,5 ml Injektionslösung, entsprechend 6.000 I.E. (50 µg) Epoetin theta pro ml.

Biopoin 4.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 4.000 Internationale Einheiten (I.E.) (33,3 µg) Epoetin theta in 0,5 ml Injektionslösung, entsprechend 8.000 I.E. (66,7 µg) Epoetin theta pro ml.

Biopoin 5.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 5.000 Internationale Einheiten (I.E.) (41,7 µg) Epoetin theta in 0,5 ml Injektionslösung, entsprechend 10.000 I.E. (83,3 µg) Epoetin theta pro ml.

Biopoin 10.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 10.000 Internationale Einheiten (I.E.) (83,3 µg) Epoetin theta in 1 ml Injektionslösung, entsprechend 10.000 I.E. (83,3 µg) Epoetin theta pro ml.

Biopoin 20.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 20.000 Internationale Einheiten (I.E.) (166,7 µg) Epoetin theta in 1 ml Injektionslösung, entsprechend 20.000 I.E. (166,7 µg) Epoetin theta pro ml.

Biopoin 30.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 30.000 Internationale Einheiten (I.E.) (250 µg) Epoetin theta in 1 ml Injektionslösung, entsprechend 30.000 I.E. (250 µg) Epoetin theta pro ml.

Epoetin theta (rekombinantes humanes Erythropoietin) wird durch rekombinante DNA-Technologie aus Ovarialzellen des

Chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in Fertigspritze.

Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung einer symptomatischen Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten.
- Behandlung einer symptomatischen Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Besondere Anforderungen

Die Behandlung mit Epoetin theta sollte von Ärzten eingeleitet werden, der Erfahrung in den oben genannten Anwendungsgebieten haben.

Arten der Anwendung

Die Lösung kann subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) angewendet werden. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Anwendung zu bevorzugen, um eine Punktion peripherer Venen zu vermeiden. Falls Epoetin theta ein anderes Epoetin ersetzt, sollte die gleiche Art der Anwendung gewählt werden. Bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, sollte Epoetin theta subkutan angewendet werden.

DosierungSymptomatische Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz

Die Symptome einer Anämie und deren Folgen können sich aufgrund von Alter, Geschlecht und der Gesamtbelastung durch Krankheiten unterscheiden. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und des Zustandes eines jeden Patienten ist daher erforderlich. Epoetin theta sollte entweder subkutan oder intravenös angewendet werden, um den Hämoglobin-Spiegel auf nicht mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) zu erhöhen.

Aufgrund intraindividuelle Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten einzelne Hämoglobin-Werte über und unter dem gewünschten Hämoglobin-Spiegel beobachtet werden. Hämoglobin-Schwankungen sollten mittels Dosisanpassung unter Berücksichtigung eines Hämoglobin-Zielbereichs von 10 g/dl (6,21 mmol/l) bis 12 g/dl (7,45 mmol/l) behandelt werden. Ein anhaltender Hämoglobin-Spiegel von mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine Anleitung für eine entsprechende Dosisanpassung bei Überschreiten der Hämoglobin-Werte von 12 g/dl (7,45 mmol/l) ist nachstehend beschrieben.

Ein Anstieg des Hämoglobins größer als 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb von 4 Wochen

sollte vermieden werden. Falls der Anstieg des Hämoglobins größer als 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb von 4 Wochen ist oder der Hämoglobin-Spiegel 12 g/dl (7,45 mmol/l) überschreitet, sollte die Dosis um 25 bis 50 % reduziert werden. Es wird empfohlen, den Hämoglobin-Spiegel bis zu seiner Stabilisierung alle 2 Wochen und anschließend in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Falls der Hämoglobin-Spiegel weiter ansteigt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-Spiegel abzufallen beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung mit einer gegenüber der vorherigen Dosis um etwa 25 % niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Bei Vorliegen einer Hypertonie sowie bei bestehenden kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder peripheren vaskulären Erkrankungen sollten der Anstieg des Hämoglobins und der Hämoglobin-Zielwert unter Berücksichtigung des klinischen Bildes individuell gewählt werden.

Die Behandlung mit Epoetin theta ist in 2 Phasen eingeteilt.

Korrekturphase

Subkutane Anwendung: Die Anfangsdosierung beträgt 20 I.E./kg Körpergewicht 3-mal wöchentlich. Die Dosis kann nach 4 Wochen auf 40 I.E./kg, 3-mal wöchentlich, erhöht werden, falls kein ausreichender Anstieg des Hämoglobins erreicht wird (<1 g/dl [0,62 mmol/l] innerhalb von 4 Wochen). Anschließend kann die Dosis in monatlichen Abständen weiter um jeweils 25 % der vorherigen Dosis erhöht werden, bis der individuelle Hämoglobin-Zielwert erreicht ist.

Intravenöse Anwendung: Die Anfangsdosierung beträgt 40 I.E./kg Körpergewicht, 3-mal wöchentlich. Die Dosis kann, falls erforderlich, nach 4 Wochen auf 80 I.E./kg, 3-mal wöchentlich, und anschließend in monatlichen Abständen um jeweils 25 % der vorherigen Dosis erhöht werden.

Für beide Arten der Anwendung sollte die Höchstdosis 700 I.E./kg Körpergewicht pro Woche nicht überschreiten.

Erhaltungsphase

Die Dosis sollte dem Bedarf entsprechend angepasst werden, um den individuellen Hämoglobin-Zielspiegel zwischen 10 g/dl (6,21 mmol/l) und 12 g/dl (7,45 mmol/l) zu halten. Dabei sollte ein Hämoglobin-Spiegel von 12 g/dl (7,45 mmol/l) nicht überschritten werden. Falls für den Erhalt des gewünschten Hämoglobin-Spiegels eine Dosisanpassung notwendig ist, wird empfohlen, die Dosis um etwa 25 % anzupassen.

Subkutane Anwendung: Die wöchentliche Dosis kann als einmalige Injektion pro Woche oder in Form von 3 Injektionen pro Woche angewendet werden.

Intravenöse Anwendung: Bei Patienten, die unter einem 3-mal wöchentlichen Anwendungsschema stabil sind, kann die Behandlung auf eine 2-mal wöchentliche Anwendung umgestellt werden.

Falls die Häufigkeit der Anwendung geändert wird, ist der Hämoglobin-Spiegel engmaschig zu überwachen und die Dosis falls erforderlich anzupassen.

Die Höchstdosis sollte 700 I.E./kg Körpergewicht pro Woche nicht überschreiten.

Falls Epoetin theta ein anderes Epoetin ersetzt, sollte der Hämoglobin-Spiegel engmaschig überwacht werden und die gleiche Art der Anwendung gewählt werden.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Epoetin theta angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten

Epoetin theta sollten bei Patienten mit Anämie (z. B. Hämoglobin-Konzentration geringer als 10 g/dl [6,21 mmol/l]) subkutan angewendet werden. Die Symptome einer Anämie und deren Folgen können sich aufgrund von Alter, Geschlecht und der Gesamtbelastung durch Krankheiten unterscheiden. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und des Zustandes eines jeden Patienten ist daher erforderlich.

Aufgrund intraindividuelle Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten einzelne Hämoglobin-Werte über und unter dem gewünschten Hämoglobin-Spiegel beobachtet werden. Hämoglobin-Schwankungen sollten mittels Dosisanpassung unter Berücksichtigung eines Hämoglobin-Zielbereichs von 10 g/dl (6,21 mmol/l) bis 12 g/dl (7,45 mmol/l) behandelt werden. Ein anhaltender Hämoglobin-Spiegel von mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine Anleitung für eine entsprechende Dosisanpassung bei Überschreiten der Hämoglobin-Werte von 12 g/dl (7,45 mmol/l) ist nachstehend beschrieben.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt, unabhängig vom Körpergewicht, 20.000 I.E. und wird 1-mal wöchentlich angewendet. Falls nach 4-wöchiger Therapie der Hämoglobin-Wert um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, sollte die derzeitige Dosis beibehalten werden. Falls der Hämoglobin-Wert nicht um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, sollte eine Verdoppelung der wöchentlichen Dosis auf 40.000 I.E. erwogen werden. Falls nach weiterer 4-wöchiger Therapie der Hämoglobin-Anstieg immer noch nicht ausreichend ist, sollte eine Erhöhung der wöchentlichen Dosis auf 60.000 I.E. erwogen werden.

Die Höchstdosis sollte 60.000 I.E. pro Woche nicht überschreiten.

Falls der Hämoglobin-Wert nach 12-wöchiger Therapie nicht um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, ist ein Ansprechen unwahrscheinlich und die Behandlung sollte abgebrochen werden.

Falls der Anstieg des Hämoglobins größer als 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb von 4 Wochen ist oder der Hämoglobin-Spiegel 12 g/dl (7,45 mmol/l) überschreitet, sollte die Dosis um 25 bis 50 % reduziert werden. Die Behandlung mit Epoetin theta sollte vorübergehend abgesetzt werden, falls der Hämoglobin-Spiegel 13 g/dl (8,07 mmol/l) übersteigt. Nach Absinken des Hämoglobin-Spiegels auf einen Wert von 12 g/dl

(7,45 mmol/l) oder darunter sollte die Behandlung mit einer gegenüber der vorherigen Dosis um etwa 25 % niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung sollte für bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie fortgesetzt werden.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Epoetin theta angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

Hinweise zur Anwendung

Die Lösung kann subkutan oder intravenös angewendet werden. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Anwendung zu bevorzugen, um eine Punktion peripherer Venen zu vermeiden. Falls Epoetin theta ein anderes Epoetin ersetzt, sollte die gleiche Art der Anwendung gewählt werden. Bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, sollte Epoetin theta nur subkutan angewendet werden.

Subkutane Injektionen können in das Abdomen, den Arm oder den Oberschenkel gegeben werden.

Biopoin wird in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch geliefert. Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden. Nur klare, farblose Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden. Die Injektionslösung sollte nicht geschüttelt werden. Vor der Injektion sollte sie eine angenehme Temperatur (15 °C – 25 °C) erreicht haben.

Biopoin darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Die Injektionsstelle ist von Injektion zu Injektion zu wechseln. Die Injektion muss langsam erfolgen, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Epoetine und Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Eine Eisensupplementierung wird bei allen Patienten mit Ferritin-Serumwerten unterhalb von 100 µg/l oder einer Transferrin-Sättigung von weniger als 20 % empfohlen. Um eine effektive Erythropoese zu gewährleisten, muss bei allen Patienten vor und während der Behandlung der Eisenstatus bestimmt werden.

Ein Nicht-Ansprechen auf die Behandlung mit Epoetin theta sollte Anlass für eine Suche nach ursächlichen Faktoren sein. Eisen-, Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangelzustände verringern die Wirksamkeit von Epoetinen und müssen daher korrigiert werden. Interkurrente Infektionen, entzündliche oder traumatische Vorfälle, ein okkultes Blutverlust, Hämolyse, Aluminium-Intoxikation,

eine hämatologische Grunderkrankung oder eine Knochenmarkfibrose können das Ansprechen der Erythropoese ebenfalls beeinträchtigen. Die Beurteilung sollte auch die Retikulozytenzahlen umfassen.

Erythroblastopenie (PRCA)

Wenn typische Ursachen für ein Nicht-Ansprechen ausgeschlossen wurden und bei dem Patienten ein plötzlicher Abfall des Hämoglobins zusammen mit einer Retikuloopenie auftritt, sind Untersuchungen auf Anti-Erythropoietin-Antikörper und eine Knochenmarkuntersuchung zur Diagnosestellung einer Erythroblastopenie in Betracht zu ziehen. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Epoetin theta ist in Betracht zu ziehen.

Unter Erythropoietin-Therapie wurden Fälle von PRCA beschrieben, die durch neutralisierende Anti-Erythropoietin-Antikörper verursacht wurden. Da für diese Antikörper Kreuzreaktivität mit allen Epoetinen gezeigt wurde, sollten Patienten mit Verdacht oder Nachweis auf neutralisierende Antikörper gegen Erythropoietin nicht auf Epoetin theta umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hypertonie

Bei Patienten, die eine Epoetin-theta-Therapie erhalten, kann es zu einer Erhöhung des Blutdrucks bzw. einer Verstärkung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Daher ist bei mit Epoetin theta behandelten Patienten besonders auf eine engmaschige Überwachung und Blutdruckkontrollen zu achten. Der Blutdruck muss vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung adäquat eingestellt werden, um akute Komplikationen wie eine hypertensive Krise mit Enzephalopathie-ähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Gangstörungen) und assoziierten Komplikationen (Krampfanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden, die auch vereinzelt bei Patienten mit ansonsten normalem oder niedrigem Blutdruck auftreten kann. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.

Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Behandlung notwendig machen. Darüber hinaus ist eine Reduktion der angewendeten Epoetin-theta-Dosis zu erwägen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Epoetin theta erforderlich sein. Nach erfolgreicher Blutdruckeinstellung durch eine Intensivierung der Behandlung sollte die Epoetin-theta-Therapie in reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden.

Missbrauch

Die missbräuchliche Anwendung von Epoetin theta bei gesunden Personen kann einen übermäßigen Anstieg des Hämoglobins und des Hämatokrits zur Folge haben, was zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen kann.

Besondere Patientengruppen

Wegen der begrenzten Erfahrung sind keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Epoetin theta bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und homozygoter Sichelzellanämie möglich.

In klinischen Studien hatten Patienten über 75 Jahren eine höhere Inzidenz schwerwiegender und schwerer unerwünschter Ereignisse, unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Epoetin-theta-Therapie. Darüber hinaus waren Todesfälle in dieser Patientengruppe häufiger als bei jüngeren Patienten.

Laborkontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig das Hämoglobin zu messen, ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Symptomatische Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch keine Dialyse erhalten, ist die Anwendung von Epoetin theta individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Während der Hämodialyse können Patienten unter Behandlung mit Epoetin theta eine intensivere gerinnungshemmende Therapie benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die in Abschnitt 4.2 empfohlene Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration nicht überschreiten. In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse unter einer Epoetin-Therapie beobachtet, wenn Hämoglobin-Zielspiegel über 12 g/dl (7,45 mmol/l) angestrebt wurde. In kontrollierten klinischen Studien wurde kein signifikanter Nutzen für die Anwendung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobin-Konzentration über den für die Symptomkontrolle einer Anämie und zur Vermeidung von Bluttransfusionen benötigten Spiegel erhöht wurde.

Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten**Einfluß auf Tumorwachstum**

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten (siehe Abschnitt 5.1).

In mehreren kontrollierten Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder eine Verminderung des Risikos einer Tumorprogression bei Patienten mit Anämie infolge einer Krebserkrankung. In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Epoetinen:

- eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen

- Kopf-Halstumoren, die eine Strahlentherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielspiegel oberhalb von 14 g/dl (8,69 mmol/l) angestrebt wurde,
- ein verkürztes Gesamtüberleben und eine erhöhte Letalität aufgrund einer Krankheitsprogression nach 4 Monaten bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielwert zwischen 12–14 g/dl (7,45–8,69 mmol/l) angestrebt wurde,
- ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen, die weder eine Chemotherapie noch eine Strahlentherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielwert von 12 g/dl (7,45 mmol/l) angestrebt wurde.

Epoetine sind nicht für die Anwendung bei dieser Patientenpopulation indiziert.

Daher sollte in einigen klinischen Situationen die symptomatische Anämie bei Krebspatienten bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Die Entscheidung zur Anwendung rekombinanter Erythropoietine sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung unter Beteiligung des einzelnen Patienten beruhen, unter Berücksichtigung der jeweils spezifischen klinischen Umstände. Faktoren wie Tumorart und -stadium, Schweregrad der Anämie, Lebenserwartung, Behandlungsumfeld des Patienten und Wunsch des Patienten sollten in diese Beurteilung mit einbezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Epoetin theta liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien mit anderen Epoetinen lassen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob Epoetin theta in die Muttermilch ausgeschieden wird. Allerdings zeigen Daten bei Neugeborenen keine Resorption oder pharmakologische Aktivität von Erythropoietin bei Anwendung zusammen mit Muttermilch. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen fortgesetzt/beendet oder die Behandlung mit Epoetin theta fortgesetzt/beendet werden sollte, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Epoetin-theta-Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

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

Epoetin theta hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit

und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Epoetin theta wurde auf der Grundlage der Ergebnisse klinischer Studien mit 972 Patienten beurteilt.

Nebenwirkungen sind bei etwa 9% der Patienten zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypertonie, grippeähnliche Erkrankung und Kopfschmerz.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse eingeteilt. Bei den Häufigkeitsgruppen zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10;
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10;
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100;
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000;
Sehr selten:	< 1/10.000;
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

Shuntthrombosen können auftreten, insbesondere bei Patienten, die zu Hypotonie neigen oder deren arterio-venöse Fisteln Komplikationen (z. B. Stenosen, Aneurysmen) aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine der häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Epoetin theta ist eine Erhöhung des Blutdrucks bzw. eine Verstärkung einer bereits bestehenden Hypertonie, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Eine Hypertonie tritt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufiger während der Korrekturphase als während der Erhaltungsphase auf. Hypertonie kann mit geeigneten Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine hypertensive Krise mit Enzephalopathie-ähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Gangstörungen) und assoziierten Komplikationen (Krampfanfälle, Schlaganfall) kann auch vereinzelt bei Patienten mit ansonsten normalem oder niedrigem Blutdruck auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Es können Hautreaktionen wie Ausschlag, Pruritus oder Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten.

Es wurden Symptome einer grippeähnlichen Erkrankung wie Fieber, Schüttelfrost und Schwächezustände beschrieben.

Bestimmte Nebenwirkungen wurden unter Epoetin theta noch nicht beobachtet, sind aber allgemein bekannte Nebenwirkungen von Epoetinen:

In Einzelfällen wurde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Behandlung mit anderen Epoetinen eine durch neutralisierende Anti-Erythropoietin-Antikörper vermittelte PRCA beobachtet. Bei Diagnosestellung einer PRCA muss die Behandlung mit Epoetin theta beendet werden und die Patienten sollten nicht auf ein anderes rekombinantes Epoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Symptomatische Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz	Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thromboembolische Ereignisse	–	Nicht bekannt
	Shunthrombosierung	Häufig	–
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Nicht bekannt	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig	
	Hypertensive Krise	Häufig	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen	Häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	–	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung	Häufig	

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Epoetin theta ist sehr groß. Bei einer Überdosierung kann sich eine Polyzythämie entwickeln. Bei Auftreten einer Polyzythämie sollte Epoetin theta vorübergehend abgesetzt werden.

Bei schwerer Polyzythämie können herkömmliche Maßnahmen (Phlebotomie) erwogen werden, um den Hämoglobin-Spiegel zu senken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antianämika, ATC-Code: B03XA01

Wirkmechanismus

Humanes Erythropoietin ist ein endogenes Glykoprotein-Hormon und der primäre Regulator der Erythropoese. Es entfaltet seine Wirkung über eine spezifische Interaktion mit den Erythropoietin-Rezeptoren auf Erythrozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark. Erythropoietin wirkt als Mitose-stimulierender Faktor und Differenzierungshormon. Die Erythropoietin-Bildung erfolgt vorwiegend in den Nieren und wird dort auch als Reaktion auf Änderungen der Sauerstoffversorgung der Gewebe reguliert. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Bildung von endogenem Erythropoietin gestört und die primäre Anämie-Ursache ist ein Erythropoietin-Mangel. Bei Patienten mit Krebs, die eine Chemotherapie erhalten, ist die Anämie multifaktoriell bedingt. Bei diesen Patienten sind sowohl ein Erythropoietin-Mangel als auch ein vermindertes Ansprechen von Erythrozyten-Vorläuferzellen auf endogenes Erythropoietin in signifikantem Maße an der Anämie beteiligt.

Epoetin theta weist eine identische Aminosäuresequenz und eine vergleichbare Kohlenhydrat-Zusammensetzung (Glykosylierung) auf wie endogenes humanes Erythropoietin.

Präklinische Wirksamkeit

Die biologische Wirksamkeit von Epoetin theta wurde in unterschiedlichen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde) nach intravenöser und subkutaner Anwendung *in vivo* nachgewiesen. Nach Anwendung von Epoetin theta steigen die Zahlen der Erythrozyten, die Hämatokrit-Werte und die Retikulozyten-Zahlen an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz

Daten aus Korrekturphase-Studien bei 284 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen, dass die Ansprechraten hinsichtlich des Hämoglobins (definiert als Hämoglobin-Spiegel oberhalb von 11 g/dl bei zwei konsekutiven Messungen) in der Epoetin-theta-Gruppe (88,4 % bzw. 89,4 % in Studien bei Dialyse-Patienten bzw. Patienten, die noch keine Dialyse erhielten) vergleichbar den unter Epoetin beta beobachteten Werten (86,2 % bzw. 81,0 %) waren. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich und betrug 56 Tage bei den Hämodialyse-Patienten und 49 Tage bei den Patienten, die noch keine Hämodialyse erhielten.

Es wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit 270 Hämodialyse-Patienten und 288 Patienten, die noch keine Dialyse erhielten, durchgeführt, welche stabil auf Epoetin beta eingestellt waren. Die Patienten wurden randomisiert entweder zu einer Fortsetzung ihrer aktuellen Behandlung oder einer Umstellung der Behandlung auf Epoetin theta

(in gleicher Dosis wie Epoetin beta) zugeteilt. Ziel war ein Erhalt der Hämoglobin-Spiegel. In der Evaluierungsphase (Wochen 15 bis 26) war der mittlere und mediane Hämoglobin-Spiegel bei den mit Epoetin theta behandelten Patienten dem Hämoglobin-Ausgangswert praktisch identisch. In diesen beiden Studien wurden 180 Hämodialyse-Patienten und 193 Patienten, die noch keine Dialyse erhielten, von einer Erhaltungstherapie mit Epoetin beta auf eine 6-monatige Behandlung mit Epoetin theta umgestellt. Die Ergebnisse zeigten stabile Hämoglobin-Spiegel und ein mit Epoetin beta vergleichbares Sicherheitsprofil. In den klinischen Studien verließen häufiger Patienten, die noch keine Dialyse erhielten (subkutane Anwendung), vorzeitig die Studie im Vergleich zu Hämodialyse-Patienten (intravenöse Anwendung), da sie sobald sie mit der Dialyse begannen die Studie beenden mussten.

In zwei Langzeit-Studien wurde die Wirksamkeit von Epoetin theta an 124 Hämodialyse-Patienten und 289 Patienten, die noch keine Dialyse erhielten, untersucht. Die Hämoglobin-Spiegel blieben im gewünschten Zielbereich und Epoetin theta wurde über einen Zeitraum von bis zu 15 Monaten gut vertragen.

In den klinischen Studien wurden Prädialyse-Patienten 1-mal wöchentlich mit Epoetin theta behandelt, und zwar 174 Patienten in der Studie zur Erhaltungsphase und 111 Patienten in der Langzeit-Studie.

Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten

Zwei prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien schlossen 409 Krebspatienten ein, die eine Chemotherapie erhielten. In der ersten Studie wurden 186 anämische Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen (55 % mit hämatologischen malignen Erkrankungen und 45 % mit soliden Tumoren) untersucht, die eine Platin-freie Chemotherapie erhielten. Die zweite Studie schloss 223 Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren ein, die eine Platin-haltige Chemotherapie erhielten. In beiden Studien führte die Behandlung mit Epoetin theta zu einem signifikanten Ansprechen hinsichtlich des Hämoglobins ($p < 0,001$), definiert als Anstieg des Hämoglobin-Spiegels um ≥ 2 g/dl ohne Transfusion, und zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsbedarfs ($p < 0,05$) gegenüber Placebo.

Einfluss auf das Tumorwachstum

Erythropoietin ist ein Wachstumsfaktor, der primär die Bildung von Erythrozyten anregt. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In 5 großen kontrollierten Studien, die insgesamt 2.833 Patienten einschlossen, wurde das Überleben und die Tumorprogression untersucht. 4 dieser 5 Studien waren doppelblind, placebokontrolliert, eine Studie war offen. In 2 dieser Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Bei 2 Studien betrug die

Hämoglobin-Zielkonzentration > 13 g/dl, bei den anderen 3 Studien betrug die Hämoglobin-Zielkonzentration 12–14 g/dl. In der offenen Studie gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die mit humanem rekombinantem Erythropoietin behandelt wurden, und der Kontrollgruppe. In den 4 placebokontrollierten Studien lag das Risikoverhältnis (Hazard-Ratio) für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten des Kontrollarms. Diese Studien zeigten eine konsistente, nicht-erklärte, statistisch signifikante Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zum Kontrollarm bei Patienten, die zur Behandlung ihrer Anämie, aufgrund unterschiedlicher, häufig auftretender Tumore, rekombinantes humanes Erythropoietin erhielten. Das Resultat bezüglich der Gesamtüberlebenszeit in diesen Studien ließ sich nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und die damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit rekombinantem humanem Erythropoietin behandelten Gruppe erklären.

Daten aus 3 placebokontrollierten klinischen Studien zu Epoetin theta an 586 anämischen Krebspatienten zeigten keinen negativen Einfluss von Epoetin theta auf das Überleben. In diesen Studien war die Mortalität in der Epoetin-theta-Gruppe niedriger (6,9 %) als in der Placebogruppe (10,3 %).

Ein systematischer Review, der mehr als 9.000 Krebspatienten aus 57 klinischen Studien einschließt, wurde ebenfalls durchgeführt. Eine Metaanalyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab einen Schätzwert der Hazard-Ratio von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppe (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 Studien und 6.769 Patienten) wurde bei Patienten beobachtet, die mit rekombinantem humanem Erythropoietin behandelt wurden. Die einheitliche Datenlage deutet daher darauf hin, dass die Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoietin bei Krebspatienten zu einer signifikanten Schädigung führen könnte. Es ist nicht klar, inwieweit diese Ergebnisse auf die Anwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin bei Krebspatienten zutreffen, die mit Chemotherapie behandelt wurden und bei denen Hämoglobinkonzentrationen von weniger als 13 g/dl angestrebt wurden, da in die Auswertung der Daten nur wenige Patienten mit diesen Charakteristika eingeschlossen waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemein

Die Pharmakokinetik von Epoetin theta wurde an gesunden Probanden, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhielten, untersucht. Die Pharmakokinetik von Epoetin theta ist von Alter oder Geschlecht unabhängig.

Subkutane Anwendung

Bei gesunden Probanden wurden nach subkutaner Injektion von 40 I.E./kg Körpergewicht Epoetin theta an 3 unterschiedlichen Stellen (Oberarm, Bauch, Oberschenkel) vergleichbare Plasmakonzentrations-

profile beobachtet. Das Ausmaß der Resorption (AUC) war nach Injektion in den Bauch etwas höher als nach Injektion an den anderen Stellen. Die maximalen Konzentrationen wurden nach durchschnittlich 10 bis 14 Stunden erreicht und die durchschnittliche terminale Halbwertszeit lag bei etwa 22 bis 41 Stunden.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Epoetin theta betrug nach subkutaner Anwendung, im Vergleich mit intravenöser Anwendung, etwa 31 %.

Bei Prä dialyse-Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hat die protrahierte Resorption nach subkutaner Injektion von 40 I.E./kg Körpergewicht ein Konzentrationsplateau zur Folge, wobei die maximale Konzentration nach durchschnittlich etwa 14 Stunden erreicht wird. Die terminale Halbwertszeit ist länger als nach intravenöser Anwendung und beträgt nach einmaliger Gabe durchschnittlich 25 Stunden und nach mehrmaliger Gabe (3-mal wöchentlich) im Steady State 34 Stunden. Es kommt zu keiner Akkumulation von Epoetin theta.

Bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhielten, betrug die terminale Halbwertszeit nach wiederholter subkutaner Anwendung von 20.000 I.E. Epoetin theta 1-mal wöchentlich nach der ersten Dosis 29 Stunden und im Steady State 28 Stunden. Es wurde keine Akkumulation von Epoetin theta beobachtet.

Intravenöse Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse erhalten, beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Epoetin theta nach einmaliger Gabe 6 Stunden und 4 Stunden im Steady-State nach wiederholter 3-mal wöchentlicher intravenöser Anwendung von 40 I.E./kg Körpergewicht Epoetin theta. Es wurde keine Akkumulation von Epoetin theta beobachtet. Nach intravenöser Anwendung liegt das Verteilungsvolumen im Bereich des Gesamtblutvolumens.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten zu Epoetin theta keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten zu anderen Epoetinen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit anderen Epoetinen durchgeführt wurden, wurden in Dosen, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, Auswirkungen beobachtet, die als Folge eines verringerten Körpergewichts des Muttertiers interpretiert wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Trometamol
Salzsäure (6 M) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Rahmen der ambulanten Anwendung darf der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank entnehmen und es einmalig für einen Zeitraum von bis zu 7 Tage bei einer Temperatur nicht über 25 °C lagern ohne das Verfalldatum zu überschreiten. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss das Arzneimittel in diesem Zeitraum angewendet oder andernfalls verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Biopoin 1.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Biopoin 2.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Biopoin 3.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Biopoin 4.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Biopoin 5.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi), einer Injektionsnadel (Edelstahl) und mit oder ohne einer vormontierten Schutzvorrichtung.

Packungsgrößen von 6 Fertigspritzen mit oder ohne Schutzvorrichtung.

Biopoin 10.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Biopoin 20.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Biopoin 30.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
1 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi), einer Injektionsnadel (Edelstahl) und mit oder ohne einer vormontierten Schutzvorrichtung.

Packungsgrößen von 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit oder ohne Schutzvorrichtung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritzen sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CT Arzneimittel GmbH
 Lengeder Straße 42a
 D-13407 Berlin
 Germany info@ct-arzneimittel.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Biopoin 1.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/001 – 002

Biopoin 2.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/003 – 004

Biopoin 3.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/005 – 006

Biopoin 4.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/007 – 008

Biopoin 5.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/009 – 010

Biopoin 10.000 I.E./1 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/011 – 016

Biopoin 20.000 I.E./1 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/017 – 022

Biopoin 30.000 I.E./1 ml Injektionslösung in
 Fertigspritze
 EU/1/09/565/023 – 028

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 23. Oktober 2009.

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegeleystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/2010-02/Antianämika

Datum:
7. Juli 2010

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen der Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2010 entschieden, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2,

- Antianämika, andere Gruppe 1
(Eingruppierung des Wirkstoffs Epoetin theta)

die nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung **nicht** durchzuführen, da im schriftlichen Stellungsverfahren (Stellungnahmefrist 26. März 2010) keine Stellungnahmen zur therapeutischen Verbesserung eingegangen sind.

Eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme und dient in erster Linie zum Vortragen von Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahrens ergeben haben, wie z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen. Eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V dient dazu, zu medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten mündlich Stellung zu nehmen, die aus Ihrer Sicht für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung zu Ihrem o. g. einzugruppierenden patentgeschützten Wirkstoff gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V setzen voraus, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und

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 · Kassenärztliche Bundesvereinigung Köln

Erzeugnisformen ein. Ein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss nicht vorgelegt. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Ein begründeter Widerspruch gegen dieses Vorgehen ist bis zum **23. Juli 2010** an folgende Adresse zu richten:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

- ==
- Bitte fügen Sie ggf. dem Widerspruch relevante Literatur sowie ein Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei hinzu.

Mit freundlichen Grüßen



- ==
- i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Essex Pharma GmbH	19.03.2010 (vorab per E-Mail 16.03.2010)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	Entfällt

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 Stellungnahme aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

3.2.1 Einwände zur Vergleichsgröße

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Einwand (1):

Es wird allgemein zur Methodik der Vergleichsgrößenermittlung Stellung genommen. Die Vergleichsgrößen haben keine einheitliche Bezugsbasis für alle Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe. Unterschiedliche Bezugsgrößen werden bei der Ermittlung miteinander vermengt. Die unterschiedlichen Bezugszeiträume zwischen den in die Vergleichsgrößenberechnungen eingehenden „Verordnungen“ (2008) und dem „Preis- und Produktstand“ (01.01.2010) führen zu weiteren Verzerrungen. Dies zeigt sich am Beispiel der Protonenpumpenhemmer, für die Bestimmung der Vergleichsgröße sind hier ausschließlich die Verordnungen von importierten Arzneimitteln berücksichtigt worden.

Bewertung:

Die Vergleichsgröße (VG) stellt eine ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke dar, ihre Ermittlung ist in der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beschrieben. Grundlage für die Ermittlung der Vergleichsgröße stellen die zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V dar.

Die Vergleichsgrößen für die Festbetragsgruppe der Protonenpumpenhemmer sind nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Einwand (2):

Bei der Vergleichsgrößenermittlung werden alle Einzelwirkstärken einbezogen, ohne dass die Besonderheiten zusätzlicher Indikationen einschließlich ihrer Dosierungen Berücksichtigung finden. So erhalten Wirkstoffe mit Indikationen, die eine hohe Dosierung erforderten, methodisch immer eine hohe Vergleichsgröße (VG) und in der Folge einen zu niedrigen Festbetrag.

Bewertung:

Die Vergleichsgröße (VG) stellt eine verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke dar, ihre Ermittlung ist in der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beschrieben. Dabei werden alle Wirkstärken sowie alle Indikationen wirkstoffbezogen berücksichtigt. Der G-BA setzt voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenkriterien erfüllen. Fertigarzneimittel, die ein singuläres Anwendungsgebiet besitzen, werden von der Gruppenbildung freigestellt.

Ein Ausklammern bestimmter Indikationsbereiche ist nicht sachgerecht, da Verordnungen in allen Indikationsbereichen erfolgen können. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der vertragsärztlichen Verordnungspraxis in Deutschland und ist somit willkürfrei, transparent und nachvollziehbar. Zudem ist eine Gewichtung der Verordnungen nach Anwendungsgebieten objektiv nicht möglich. Die Behauptung, dass hohe Wirkstärken regelhaft zu hohen Vergleichsgrößen führen, lässt außer Acht, dass es sich bei der Vergleichsgröße um einen verordnungsgewichteten Wert handelt, in deren Ermittlung daher gewichtete Wirkstärken einfließen.

Einwand (3):

Die deutsche DDD wäre zur Bestimmung von Vergleichsgrößen (VG) bei Festbeträgen bestens geeignet. Das vom G-BA entwickelte Modell der „verordnungsgewichteten durchschnittlichen Einzelwirkstärke“ trägt hingegen den gesetzlichen Rahmenbedingungen nicht Rechnung. Medizinisch-pharmakologische Gesichtspunkte spielen im Rechenmodell des G-BA überhaupt keine Rolle.

Bewertung:

Der G-BA hat aufgrund sowohl methodischer als auch rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke umgestellt. Diese Umstellung erfolgte nicht zuletzt auch in Hinblick auf Vorschläge der pharmazeutischen Unternehmer. Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen Verordnungsdaten ermittelt. In verschiedenen Gerichtsurteilen wurde bestätigt, dass die auf der Basis der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße eine geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 SGB V ist. (§ 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V: „Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.“)

Einwand (4):

Als Applikationsfaktor wird per Definition vom G-BA der Mittelwert zwischen der höchsten und der niedrigsten Applikationsfrequenz bestimmt. Mit diesem Applikationsfaktor wird im weiteren Verfahren die vorläufige Vergleichssumme multipliziert. Dies führt im Ergebnis zu nicht plausiblen Applikationsfaktoren.

Bewertung:

Der Applikationsfaktor stellt einen Faktor für Wirkstoffe dar, die mehr als einmal täglich verabreicht werden. Dabei werden die jeweiligen Applikationsfrequenzen pro Indikationsbereich ermittelt und die Ausprägungen der Applikationshäufigkeiten der Wirkstoffe abgebildet. Da in die Berechnung der Vergleichsgröße alle Wirkstärken (und damit indirekt alle Indikationen) einfließen, müssen diese auch bei der Ermittlung der Applikationsfrequenzen berücksichtigt werden. Eine Beschränkung allein auf die Leitindikation wäre daher unzulässig. Für die Ermittlung der Applikationsfrequenzen werden wirkstoffbezogen alle zugelassenen Indikationen kategorisiert (Indikationsbereiche) und zu jeder Kategorie die kleinste ganze Applikationsfrequenz ermittelt. Bei nur einer Ausprägung unter den kleinsten Applikationsfrequenzen ist diese der Applikationsfaktor. Bei mehreren Aus-

prägungen ist der Applikationsfaktor der Durchschnittswert der kleinstmöglichen Ausprägungen.

3.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in der Stellungnahme angeführten Argumente zur Vergleichsgrößenbildung gründlich geprüft. Die Einwände und Forderungen des Stellungnehmers stehen in keinem direkten Bezug zum Anhörungsgegenstand. Konkrete Einwände bzw. Vorschläge, die die Eingruppierung der neuen Wirkstoffmodifikation „Epoetin theta“ bzw. der Darreichungsform „Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung“ in die Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 betreffen, werden nicht gemacht. Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist sachgerecht und entspricht den Vorgaben des § 35 SGB V.