

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 21. Oktober 2010

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 2 |
| B. | Bewertungsverfahren | 3 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 3 |
| 2. | Bewertungsentscheidung und Umsetzung | 3 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme- | |
| | verfahrens | 4 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 5 |
| 1.1 | Mündliche Anhörung | 21 |
| 2. | Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen | 30 |
| 3. | Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung..... | 30 |
| 4. | Auswertung der Stellungnahmen | 30 |
| 4.1 | Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen..... | 30 |
| 4.2 | Würdigung der Stellungnahmen..... | 31 |
| 4.2.1 | Einwände zur therapeutischen Verbesserung | 31 |
| 4.2.2 | Einwände zur Vergleichsgröße | 33 |
| 4.2.3 | Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung..... | 36 |
| 4.3 | Fazit..... | 37 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 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 „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 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 Stimmnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 06, 10508 Berlin

An die
Stimmnahmeberechtigten
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

Stimmnahmeverfahren 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 Stimmnahmeverfahren 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.

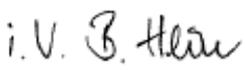
– Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3, Halbsatz 2 und Abs. 1a, Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen 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 Darreichungsform
Stufe: 2

| Wirkstoffgruppe | Darreichungsform | Wirkstärke | Packungsgröße | Präparate-name | Hersteller | Festbetragsgruppe |
|---|---|---|---------------|----------------|--------------|-------------------|
| Protonenpumpenhemmer Esomeprazol | magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (z. B. Beutel) | 10 mg = 0,3 wvg * (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße) | 28 | Nexium | Astra Zeneca | 1 |

* wvg berechnet auf Basis der derzeit gültigen Vergleichsgröße

Anlage

Wirkstoffgruppe: Protonenpumpenhemmer

Festbetragsgruppe 1

orale, abgeteilte Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Kapseln, Kapseln magensaftresistent, Hartkapseln magensaftresistent, magensaftresistente Pellets in Kapseln, Tabletten magensaftresistent, **magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (z. B. Beutel)**

Wirkstoff

Vergleichsgröße **

| | |
|--------------------------------|------|
| Esomeprazol | 30,7 |
| Esomeprazol magnesium-3-Wasser | |
| Lansoprazol | 22,6 |
| Omeprazol | 23,2 |
| Omeprazol magnesium | |
| Pantoprazol | 29,9 |
| Pantoprazol natrium-1,5-Wasser | |
| Rabeprazol | 14,4 |
| Rabeprazol natrium | |

| | |
|------------------|--|
| Wirkstoff | Esomeprazol |
| Präparat | Nexium |
| Hersteller | Astra Zeneca |
| Darreichungsform | magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (z. B. Beutel) |
| Einzelwirkstärke | 10 mg = 0,3 wvg |
| Packungsgröße | 28 |

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

** derzeit gültige Vergleichsgröße; Verfahren zur Aktualisierung der Vergleichsgröße z. Zt. noch nicht abgeschlossen.

| Artikelnr. | Artikelname | enge | G Anbi | e-VK | FB | S | Festbetragsgrupp | A l e | Einh |
|------------|---|------|--------|-------|-------|----|------------------|-------|------|
| P1743370 | NEXIUM 10 mg magensafr. Granulat Beutel | 28 | N2 | ASTRZ | 44,86 | -- | | r | St |

| | | |
|---|--------------------------------|-----------|
| NEXIUM 10 mg magensafr. Granulat Beutel | 28 St | ASTRZ |
| P1743370 | Arzneimittel, Verschr. pflicht | im Handel |

Inhaltsstoffe:**1 Beutel enthält:**

- Esomeprazol hemimagnesium-1,5-Wasser 11,10 mg (Wirkstoff)
entspricht: Esomeprazol 10 mg
- Glycerolmonostearat 40-50% (Hilfsstoff)
- Hyprolose (Hilfsstoff)
- Hypromellose (Hilfsstoff)
- Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)
- Eudragit® L 30 D-55 (Hilfsstoff)
- Polysorbat 80 (Hilfsstoff)
- Zucker-Stärke-Pellets (Hilfsstoff)
entspricht: Saccharose 6,8 mg
entspricht: Maisstärke
- Talkum (Hilfsstoff)
- Triethylcitrat (Hilfsstoff)
- Citronensäure, wasserfreie (Hilfsstoff)
- Crospovidon (Hilfsstoff)
- Glucose 2,8 g (Hilfsstoff)
- Eisen(III)-oxidhydrat, schwarz (Hilfsstoff)
- Xanthan gummi (Hilfsstoff)

Protonenpumpenhemmer

Faktor: 0,7

orale, abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Kapseln, Kapseln magensaftresistent, Hartkapseln magensaftresistent, magensaftresistente Pellets in Kapseln, Tabletten magensaftresistent

Einzelwirkstoff

| <u>Einzelwirkstoff</u> | <u>Kürzel</u> | <u>Vergleichsgröße</u> |
|--------------------------------|---------------|------------------------|
| Esomeprazol | EMZL | 30,7 |
| Esomeprazol magnesium-3-Wasser | | |
| Lansoprazol | LNZL | 22,6 |
| Omeprazol | OMZL | 23,2 |
| Omeprazol magnesium | | |
| Pantoprazol | PNZL | 29,9 |
| Pantoprazol natrium-1,5-Wasser | | |
| Rabeprazol | RBZL | 14,4 |
| Rabeprazol natrium | | |

| Wirkstärkenvergleichsgröße | Packungsgröße | Festbetrag * | Zuzahlungsbefreiungsgrenzen * |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 0,4 | 7 | 12,01 | 11,29 |
| 0,4 | 14 | 14,72 | 13,21 |
| 0,4 | 15 | 15,12 | 13,48 |
| 0,4 | 28 | 20,59 | 17,30 |
| 0,4 | 30 | 21,46 | 17,91 |
| 0,4 | 50 | 30,45 | 24,22 |
| 0,4 | 60 | 35,11 | 27,48 |
| 0,4 | 90 | 49,54 | 37,57 |
| 0,4 | 98 | 53,49 | 40,33 |
| 0,4 | 100 | 54,48 | 41,03 |
| 0,7 | 7 | 12,94 | 11,96 |
| 0,7 | 14 | 16,72 | 14,60 |
| 0,7 | 15 | 17,29 | 14,99 |
| 0,7 | 28 | 24,92 | 20,34 |

Festbetragsanpassung

zum 01.06.2008

Protonenpumpenhemmer

Faktor: 0,7

| Wirkstärkenvergleichsgröße | Packungsgröße | Festbetrag * | Zuzahlungsbefreiungsgrenzen * | |
|----------------------------|---------------|--------------|-------------------------------|----------|
| 0,7 | 30 | 26,12 | 21,18 | |
| 0,7 | 49 | 38,01 | 29,51 | 1.7.09 |
| 0,7 | 50 | 38,66 | 29,95 | 1.7.09 |
| 0,7 | 56 | 42,55 | 32,68 | |
| 0,7 | 60 | 45,16 | 34,51 | |
| 0,7 | 84 | 61,19 | 45,72 | |
| 0,7 | 90 | 65,28 | 48,59 | |
| 0,7 | 98 | 70,79 | 52,44 | |
| 0,7 | 100 | 72,17 | 53,41 | |
| 0,9 | 7 | 13,46 | 12,33 | |
| 0,9 | 14 | 17,87 | 15,40 | |
| 0,9 | 15 | 18,53 | 15,86 | |
| 0,9 | 28 | 27,37 | 22,05 | |
| 0,9 | 30 | 28,79 | 23,04 | |
| 0,9 | 50 | 43,35 | 33,24 | |
| 0,9 | 56 | 47,87 | 36,39 | |
| 0,9 | 60 | 50,87 | 38,51 | |
| 0,9 | 90 | 74,26 | 54,87 | |
| 0,9 | 98 | 80,65 | 59,35 | |
| 0,9 | 100 | 82,25 | 60,46 | |
| 0,9 | 112 | 91,95 | 67,26 | 15.12.09 |
| 1,3 | 7 | 14,40 | 12,98 | |
| 1,3 | 14 | 19,88 | 16,81 | |
| 1,3 | 15 | 20,68 | 17,37 | |

Festbetragsanpassung

zum 01.06.2008

Protonenpumpenhemmer

Faktor: 0,7

| Wirkstärkenvergleichsgröße | Packungsgröße | Festbetrag * | Zuzahlungsbefreiungsgrenzen * | |
|----------------------------|---------------|--------------|-------------------------------|--------|
| 1,3 | 28 | 31,71 | 25,11 | |
| 1,3 | 30 | 33,46 | 26,32 | |
| 1,3 | 49 | 50,65 | 38,34 | 1.7.09 |
| 1,3 | 50 | 51,59 | 39,00 | 1.7.09 |
| 1,3 | 56 | 57,19 | 42,92 | |
| 1,3 | 60 | 60,98 | 45,58 | |
| 1,3 | 84 | 84,13 | 61,80 | |
| 1,3 | 90 | 90,06 | 65,94 | |
| 1,3 | 98 | 98,00 | 71,48 | |
| 1,3 | 100 | 100,00 | 72,89 | |
| 1,7 | 7 | 15,22 | 13,55 | |
| 1,7 | 14 | 21,65 | 18,05 | |
| 1,7 | 15 | 22,61 | 18,72 | |
| 1,7 | 28 | 35,52 | 27,75 | |
| 1,7 | 30 | 37,58 | 29,20 | |
| 1,7 | 50 | 58,83 | 44,08 | |
| 1,7 | 56 | 65,43 | 48,69 | |
| 1,7 | 60 | 69,84 | 51,78 | |
| 1,7 | 98 | 113,29 | 82,19 | |
| 1,7 | 100 | 115,62 | 83,84 | |

* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nexium® 10 mg
 magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein Beutel enthält:
 10 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1,5 H₂O).

Sonstige Bestandteile:
 Sucrose 6,8 mg und D-Glucose 2,8 g.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel.

Blassgelbes, feines Granulat. Bräunliche Granulatkörnchen können sichtbar sein.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Nexium als orale Suspension ist hauptsächlich bei Kindern von 1–11 Jahren zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit angezeigt.

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der endoskopisch nachgewiesenen erosiven Refluxösophagitis,
- symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit.

Nexium als orale Suspension kann auch bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken dispergierter Nexium mups magensaftresistente Tabletten haben, angewendet werden. Für die Anwendungsgebiete bei Patienten über 12 Jahre wird auf die Fachinformationen von Nexium mups 20 mg magensaftresistente Tabletten und Nexium mups 40 mg magensaftresistente Tabletten verwiesen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Für eine Dosis von 10 mg geben Sie den Inhalt eines 10-mg-Beutels in ein Glas mit 15 ml Wasser. Für eine Dosis von 20 mg geben Sie zwei 10-mg-Beutel in ein Glas mit 30 ml Wasser. Nehmen Sie kein kohlensäurehaltiges Wasser. Rühren Sie den Inhalt um, bis das Granulat dispergiert ist und lassen Sie das Glas einige Minuten ruhen, bis sich die Suspension etwas verdickt hat. Rühren Sie danach noch einmal um und trinken Sie das Glas innerhalb von 30 Minuten aus. Das Granulat darf weder zerkaut noch zerstoßen werden. Spülen Sie noch einmal mit 15 ml Wasser nach, um sämtliches Granulat zu erfassen.

Für Patienten mit Nasen-Magen-Sonde bzw. Magensonde: siehe Abschnitt 6.6.

Zusammenfassende Dokumentation Stand: 29.09.2010

Kinder von 1–11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 10 kg

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- *Behandlung einer endoskopisch nachgewiesenen erosiven Refluxösophagitis*

Körpergewicht ≥ 10 bis < 20 kg: 10 mg einmal täglich 8 Wochen lang

Körpergewicht ≥ 20 kg: 10 mg oder 20 mg einmal täglich 8 Wochen lang

- *Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit*
- 10 mg einmal täglich bis zu 8 Wochen lang

Dosierungen über 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag wurden nicht untersucht.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Für die Dosierung bei Patienten über 12 Jahren sei auf die Fachinformationen von Nexium mups 20 mg magensaftresistente Tabletten und Nexium mups 40 mg magensaftresistente Tabletten verwiesen.

Kinder unter 1 Jahr oder < 10 kg

Nexium sollte bei Kindern unter 1 Jahr oder bei Kindern < 10 kg nicht angewendet werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig. Da es nur unzureichende Erfahrungen über Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen gibt, sollte eine Behandlung bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht notwendig. Bei Patienten ≥ 12 Jahre mit schweren Leberfunktionsstörungen sollte eine Maximaldosis von 20 mg Nexium nicht überschritten werden. Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Maximaldosis von 10 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Esomeprazol darf nicht gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Alarmzeichen auftreten (z. B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Magengeschwür, sollte eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Nexium die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung (besonders bei solchen, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Die Langzeitbehandlung ist indiziert bei Er-

wachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie durchgeführt wird, sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Krankheitssymptome verändert. Die Behandlung nach Bedarf wurde bei Kindern nicht untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen. Wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird, sollten die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von Esomeprazol bedacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose und Glucose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar angesehen, wird eine engmaschige klinische Überwachung, kombiniert mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir, empfohlen; eine Dosierung von 20 mg Esomeprazol sollte nicht überschritten werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Der während einer Behandlung mit Esomeprazol verminderte Säuregrad im Magen kann die Resorption von Arzneimitteln erhöhen oder herabsetzen, wenn der Resorptionsmechanismus durch den Säuregrad des Magensaftes beeinflusst wird. Wie bei anderen die Säuresekretion hemmenden Arzneimitteln oder Antazida kann die Aufnahme von Ketoconazol und Itraconazol während einer Behandlung mit Esomeprazol herabgesetzt sein.

Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutsamkeit und die Mechanismen, auf denen diese Interaktionen beruhen, sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter pH-Wert im Magen während der Therapie mit Omeprazol kann die Absorption des Proteasehemmers verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19. Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir (Verringerung der AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte um ca. 75 %). Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte den Einfluss von Omeprazol auf die

Exposition gegenüber Atazanavir nicht ausgleichen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer etwa 30%igen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir im Vergleich zur Exposition, die bei täglicher Gabe von 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir, ohne gleichzeitige Gabe von 20 mg Omeprazol, beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduziert die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte von Nelfinavir um 36–39 % und die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75–92 %. Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80–100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Eine Behandlung mit täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit täglich 40 mg Esomeprazol hat keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym, durch das Esomeprazol verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Substanzen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin, kann deshalb die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht werden, so dass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Dies sollte insbesondere dann bedacht werden, wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird.

Die gleichzeitige Anwendung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrats Diazepam um 45 %. Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13%ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoinplasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC um 41 %.

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereiches. Jedoch wurde

seit Markteinführung bei der gleichzeitigen Behandlung über wenige Einzelfälle von klinisch signifikant erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Cumarinderivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen bei Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol empfohlen.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol zu einer 32%igen Erhöhung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) um 31 %, aber zu keinem signifikanten Anstieg der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Die leichte Verlängerung des QTc-Intervalls, die nach der Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht zu.

Es konnte gezeigt werden, dass Esomeprazol keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin hat.

In Kurzzeitstudien, in denen die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Naproxen oder Rofecoxib untersucht wurde, sind keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt worden.

Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Arzneimittel

Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) führte zu einer Verdoppelung der Bioverfügbarkeit von Esomeprazol (AUC).

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer kann zu einer mehr als verdoppelten Bioverfügbarkeit von Esomeprazol führen. Voriconazol, ein CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von Omeprazol um 280 %. Üblicherweise ist in den o. g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeit-anwendung indiziert ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Die Langzeitbehandlung ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die klinischen Daten zur Anwendung von Nexium in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl gegenüber dem racemischen Gemisch Omeprazol exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. Im Tierexperiment mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Da nicht bekannt ist, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht, und keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden sind, sollte Nexium während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisbezogen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Funktionsstörungen des blutbildenden und des lymphatischen Systems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Störungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Störungen am Auge

Selten: Verschwommensehen

Störungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich: Mundtrockenheit
Selten: Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose

Allgemeine Störungen und lokale Störungen am Anwendungsort

Selten: Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

Störungen der Leber und der Galle

Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme
Selten: Hepatitis mit und ohne Gelbsucht
Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung

Störungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: periphere Ödeme
Selten: Hyponatriämie

Störungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten: Muskelschwäche

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit
Selten: Geschmacksveränderungen

Psychiatrische Störungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit
Selten: Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen
Sehr selten: Aggressivität, Halluzinationen

Funktionsstörungen der Niere und der ableitenden Harnwege

Sehr selten: interstielle Nephritis

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust

Sehr selten: Gynäkomastie

Störungen im Bereich der Atemwege, des Thorax und des Brustraums

Selten: Bronchospasmus

Störungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Selten: Haarausfall, Photosensibilität
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)

4.9 Überdosierung

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark plasmaproteingebunden und deshalb nicht leicht dialysierbar. Wie bei allen Fällen von Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer

ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und vermindert die Sekretion von Magensäure über einen speziellen, gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Die pharmakodynamische Aktivität von S- und R-Omeprazol an der Protonenpumpe ist aufgrund des Wirkungsmechanismus gleich.

Wirkort und Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H⁺K⁺-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion verringert.

Zusammenfassende Dokumentation Stand: 29.09.2010

Wirkungen auf die Säuresekretion im Magen

Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Bei wiederholter Anwendung von 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich über 5 Tage ist die durchschnittliche maximale pentagastrinstimulierte Säureproduktion um 90 % vermindert (gemessen am 5. Tag, 6–7 Stunden nach der Anwendung).

Bei einer oralen Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über 5 Tage wird der intragastrische pH-Wert bei Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Der Anteil der Patienten, bei denen der pH-Wert im Magen für mindestens 8, 12 bzw. 16 Stunden bei über 4 lag, betrug für Esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % und 24 %. Für 40 mg Esomeprazol betrug der entsprechende Anteil 97 %, 92 % und 56 %.

Durch Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Dosis gezeigt werden.

Therapeutische Wirkung der Säurehemmung

Bei ca. 78 % der Patienten wird eine Refluxösophagitis durch 40 mg Esomeprazol innerhalb von 4 Wochen geheilt und bei 93 % nach 8 Wochen.

Andere mit der Hemmung der Säuresekretion verbundene Wirkungen

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an.

Bei einigen Patienten ist während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht.

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln wurden vereinzelt Drüsenzysten im Magen beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

GERD bei Kindern im Alter von 1–11 Jahren

In einer multizentrischen, im Parallelgruppen-Design durchgeführten Studie wurden 109 Kinder mit endoskopisch nachgewiesener GERD (Alter 1–11 Jahre) mit Nexium einmal täglich bis zu 8 Wochen lang behandelt, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu evaluieren. Die Dosierung gemäß Körpergewicht war folgendermaßen:

Körpergewicht <20 kg: einmal tägliche Behandlung mit 5 mg oder 10 mg Esomeprazol

Körpergewicht ≥20 kg: einmal tägliche Behandlung mit 10 mg oder 20 mg Esomeprazol

Patienten wurden mittels Endoskopie hinsichtlich Vorliegen oder Abwesenheit einer erosiven Ösophagitis charakterisiert.

Bei 53 Patienten lag zu Beginn der Studie eine erosive Ösophagitis vor. Von den

45 Patienten, die eine weitere Endoskopie am Ende der Studie erhielten, war bei 43 (93,3 %) Patienten die erosive Ösophagitis nach 8 Wochen geheilt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistentem Granulat angewendet. Die In-vivo-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die Aufnahme von Esomeprazol erfolgt schnell, wobei die maximalen Plasmaspiegel ungefähr 1–2 Stunden nach der Anwendung auftreten. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzeldosis von 40 mg 64 % und erhöht sich nach wiederholter täglicher Einmalgabe auf 89 %. Für 20 mg Esomeprazol sind die entsprechenden Werte 50 % bzw. 68 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %.

Nahrungsaufnahme verzögert und reduziert die Resorption von Esomeprazol, dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt von Esomeprazol auf den Säuregehalt des Magensaftes.

Metabolismus und Ausscheidung

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der Verstoffwechslung von Esomeprazol erfolgt durch das polymorphe CYP2C19, das für die Bildung der Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der verbleibende Teil wird durch eine andere spezifische Isoform, nämlich CYP3A4, verstoffwechselt, die für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

Die nachfolgend angegebenen Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, einem so genannten „extensive metabolizer“ (schnellen Verstoffwechsler).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach einer Mehrfachanwendung. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe ungefähr 1,3 Stunden. Die Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde in Dosierungen von bis zu 40 mg zweimal täglich untersucht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Esomeprazolgabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer mehr als überproportionalen Erhöhung der AUC nach wiederholter Gabe. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis ist auf einen geringeren First-pass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Anwendung.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäurese-

ktion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

Besondere Patientengruppen

Ungefähr $2,9 \pm 1,5\%$ der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte „poor metabolizer“ (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bei „poor metabolizer“ ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem schnell arbeitenden CYP2C19-Enzym („extensive metabolizer“). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren ungefähr um 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (71–80 Jahre) nicht signifikant verändert.

Nach einer Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe.

Es sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Niere für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist, nicht jedoch für die Elimination von Esomeprazol, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche von 12–18 Jahren:

Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) für beide Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

Kinder von 1–11 Jahren

Nach Mehrfachgabe von 10 mg Esomeprazol war bei den 1- bis 11-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) innerhalb der Gruppe einheitlich und mit der, die bei Jugendlichen und Erwachsenen nach Gabe von 20 mg

beobachtet wurde, vergleichbar. Die Mehrfachgabe von 20 mg Esomeprazol führte zu einer höheren Bioverfügbarkeit (AUC) bei 6- bis 11-Jährigen verglichen mit derselben Dosis bei Jugendlichen und Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Brückenstudien haben, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen ergeben. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit dem racemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen auf den Magen bei der Ratte sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion. Sie werden bei der Ratte nach einer Langzeitbehandlung mit Hemmern der Magensäure beobachtet.

Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten und Hunden mit Esomeprazolgabe über einen Zeitraum von 3 Monaten ergaben keine neuen oder unerwarteten Befunde im Vergleich zu den Ergebnissen bei ausgewachsenen Tieren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Esomeprazol-Granulat:

Glycerolmonostearat 40–55
Hyprolose
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)-Dispersion 30 %
Polysorbat 80
Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)
Talkum
Triethylcitrat

Hilfsstoff-Granulat:

Citronensäure
Crospovidon Typ A
D-Glucose
Hyprolose
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung aufzubrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine speziellen Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 28 Beuteln [N 2](#)

Beutel (enthält das Granulat), bestehend aus einem dreischichtigen Laminat: Polyethylenterephthalat (PET), Aluminium, Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), das das Granulat vor Feuchtigkeit schützt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Anwendung über eine Nasen-Magen-Sonde oder Magensonde:

- 1.) Für eine 10-mg-Dosis geben Sie den Inhalt eines 10-mg-Beutels in 15 ml Wasser.
- 2.) Für eine 20-mg-Dosis geben Sie den Inhalt von zwei 10-mg-Beuteln in 30 ml Wasser.
- 3.) Rühren Sie die Zubereitung um.
- 4.) Warten Sie ein paar Minuten, bis sich die Zubereitung etwas verdickt hat.
- 5.) Rühren Sie die Zubereitung erneut um.
- 6.) Geben Sie diese anschließend in eine Spritze.
- 7.) Injizieren Sie den Inhalt innerhalb von 30 Minuten durch die Nasen-Magen-Sonde bzw. die Magensonde (Sondengröße 6 Charrière oder größer).
- 8.) Füllen Sie anschließend die Spritze erneut mit 15 ml Wasser für die 10-mg-Dosierung bzw. mit 30 ml Wasser für die 20-mg-Dosierung.
- 9.) Schütteln Sie diese und spülen Sie eventuell in der Sonde verbliebenes Granulat in den Magen.

Jegliche nicht verbrauchte Zubereitung muss verworfen werden.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03 / 70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03 / 708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummer

71900.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28.11.2008

10. Stand der Information

August 2009

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

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:
Wegelystraße 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/PP1

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,

- Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1
(Eingruppierung der Darreichungsform „magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, z. B. Beutel“)

die nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung **nicht** durchzuführen, da im schriftlichen Stellungsverfahren (Stellungnahmefrist 26. März 2010) zwar eine Stellungnahme zur therapeutischen Verbesserung eingegangen ist, dem Gemeinsamen Bundesausschuss jedoch kein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) vorgelegt wurde, anhand dessen überprüft werden kann, ob die tatbestandlichen Voraussetzungen des gesetzlichen Ausnahmetatbestandes erfüllt 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. ein-

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

zugruppierenden 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 Erzeugnisformen ein. 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

1.1 Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 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/nr (Tranche 2010-02)

Datum:
10. August 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

Mündliche Sachverständigen-Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 10. August 2010 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2

- Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1
(Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ z. B. Beutel)

die nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen.

Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Die Anhörung findet statt

**am 7. September 2010
von 11:30 bis 12:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 26. August 2010 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. Eine nicht oder verspätet

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

abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss „Arzneimittel“ nicht zur Anhörung.

In der Anhörung am 7. September 2010 haben Sie die Gelegenheit, 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 bzw. Darreichungsform** gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Dieses mündliche Statement ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme. Sie können deswegen auch davon ausgehen, dass die im Rahmen des schriftlichen Stellungsverfahren nach § 35 Abs. 2 SGB V eingereichten Stellungnahmen den Mitgliedern des Unterausschusses „Arzneimittel“ bereits bekannt sind und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sie sollten daher die mündliche Anhörung nutzen, in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren (Stellungnahmefrist 26. März 2010) ergeben haben.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) als auch per Fax (030 275838205) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Dr. Mahnecke.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Rückantwort bis spätestens 26. August 2010
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Teilnahmeerklärung

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Nina Mahnecke

Telefon: 030 275 838 216
Telefax: 030 275 838 205
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de
Datum: 10. August 2010

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen, hier:

- Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, Stufe 2
(Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ z. B. Beutel)

am 7. September 2010 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss.

Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:

Name in Blockschrift

Institution

Name in Blockschrift

Institution

Unterschrift

Name in Blockschrift

Institution/Stempel



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Sachverständigenanhörung

nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung
von Festbetragsgruppen der Stufe 2

hier: Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1
(Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „magen-
saftresistentes Granulat zur Herstellung einer
Suspension zum Einnehmen“ z. B. Beutel)

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 7. September 2010
von 11.54 Uhr bis 12.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH**, Wedel:

Sachverständige: a) Frau Dr. Claudia Müller-Menke
b) Herr Dr. Claus Runge

Beginn der Anhörung zu TOP 5.2: 11.54 Uhr

(Frau Dr. Claudia Müller-Menke und
Herr Dr. Claus Runge betreten den
Raum)

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Guten Tag! Ich möchte Sie hier im Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses herzlich begrüßen. Mein Name ist Thomas Müller. Ich bin Geschäftsführer des Unterausschusses und vertrete heute den Vorsitzenden Herrn Dr. Hess. Sie haben sich zu einer mündlichen Anhörung angemeldet. Ich möchte Sie zunächst einmal bitten, sich ganz kurz vorzustellen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Guten Tag, Herr Dr. Müller! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst gebe ich meiner Kollegin das Wort.

Frau Dr. Müller-Menke (AstraZeneca):

Guten Tag, meine Damen und Herren! Ich möchte mich für die Einladung bedanken. Mein Name ist Dr. Claudia Müller-Menke und ich bin die Leiterin der Arzneimittelzulassung AstraZeneca Deutschland.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Mein Name ist Claus Runge. Ich vertrete in der Geschäftsleitung der Firma AstraZeneca Deutschland die Bereiche Gesundheitswesen und Kommunikation.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Vielen Dank. – Zunächst möchte ich eingangs noch eine generelle Bemerkung zu der mündlichen Anhörung heute machen. Sie haben sich zur Frage der neuen Darreichungsform, die Sie für den Wirkstoff Esomeprazol in den Markt bringen, angemeldet. Der Bundesausschuss prüft, ob es generell notwendig ist, zur Frage der Darreichungsform eine mündliche Anhörung durchzuführen. Wir führen diese heute hier in einem Ausnahmefall durch und halten uns diese generelle rechtliche Prüfung vor, ob es grundsätzlich notwendig ist, zur Frage einer Darreichungsform eine mündliche Anhörung durchzuführen. So weit vorab.

Gibt es dazu noch Bemerkungen vonseiten des Unterausschusses? – Keine.

Wir beschäftigen uns mit der Aktualisierung der Festbetragsgruppe Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1. Sie haben dazu bereits eine schriftliche Stellungnahme eingereicht, die der Unterausschuss auch kennt. Ich möchte Sie bitten, sich heute auf ergänzende Aspekte, die in der schriftlichen Stellungnahme noch nicht erwähnt sind, zu konzentrieren. Sie hatten uns am Freitag auch ein kurzes

schriftliches Statement eingereicht. Auch das liegt dem Unterausschuss als Vorlage vor.

Nun möchte ich Sie bitten, dass Sie mit Ihrer Stellungnahme beginnen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Zunächst noch einmal ganz herzlichen Dank für die Einladung, heute gerade unter dem Aspekt der situativen Ausnahmeregelung, die Sie angesprochen haben, Herr Dr. Müller.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat ja im Februar 2010 das Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung angestoßen und schlägt vor, den Wirkstoff Esomeprazol mit dem Handelsnamen Nexium® 10 mg magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, nachfolgend Nexium-Granulat genannt, in diese Gruppe einzuschließen.

Wir hatten in der Ihnen vorliegenden Stellungnahme ausgeführt, dass wir der Meinung sind, dass aufgrund der besonderen Darreichungsform und der damit verbundenen Zulassung eine therapeutische Verbesserung gemäß § 22 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA gegeben sein könnte und dass Nexium-Granulat aus der Sicht unseres Unternehmens als eine zweckmäßige Therapie regelmäßig für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen sei.

Die drei wesentlichen Aspekte, die wir angeführt hatten, lauten aus unserer Sicht:

Dank der eingesetzten Galenik besteht ein indikationsbezogenes Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu anderen Protonenpumpenhemmern.

Damit ist aus unserer Sicht ein Fehlen therapeutischer Alternativen für die spezielle Patientenpopulation, für die Nexium-Granulat indiziert ist, verbunden. In diesem Zusammenhang möchte ich auch noch einmal auf § 21 Abs. 1 der Verfahrensordnung hinweisen, worauf ich später noch einmal zurückkomme.

Schließlich haben wir eine Verordnung des Europäischen Parlaments aus dem Jahre 2006 angeführt, welche gezielte Anreize für die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder vorsieht, aber auch den Zugang von pädiatrischen Behandlungsgruppen zu Arzneimitteln auf die Agenda setzt. Aus unserer Sicht stellt eine Festbetragsgruppenbildung möglicherweise einen Widerspruch zum Geiste dieser Verordnung dar.

Jetzt möchte ich zu dem ergänzen – dazu hatten Sie ja völlig zu Recht aufgefordert –, was wir in der Stellungnahme ausgeführt haben.

Wir möchten zunächst den Nutzen des Präparates, über das wir heute sprechen, weiter konkretisie-

ren. Es handelt sich bei dem Präparat um eine ganz spezielle Galenik – das hatten wir ja bereits ausgeführt –, die die Applikation von Protonenpumpenhemmern bei Kleinkindern oder speziellen Patientengruppen ermöglicht, die oral oder per Nasen-Magen-Sonde sonst keine Tabletten bzw. Kapseln einnehmen können.

Zur Veranschaulichung dieses Sachverhalts haben ich heute zwei Sonden mitgebracht, die gerne herumgereicht werden können: Wir haben zum einen eine Sonde mit einem Lumen von 6 Charrière – das ist die Maßeinheit für Sonden: 1 Charrière entspricht 0,33 mm Außendurchmesser – mitgebracht, durch welche das zur Diskussion stehende Produkt Nexium-Granulat appliziert werden kann. Zum anderen haben wir eine Sonde mit der Größe von 14 Charrière mitgebracht, die von einigen Herstellern anderer PPI-Präparate empfohlen wird. Hier sieht man deutliche Unterschiede beim Durchmesser. Das ist vor allen Dingen entscheidend, wenn man an die Applikation bei Kleinstkindern oder Sondenkindern denkt.

Die Frage ist nun, ob bzw. für wen das therapeutisch relevant ist. Um eine Antwort darauf zu bekommen, haben wir einen Experten gefragt, ob er uns hierzu eine Einschätzung geben kann. Wir haben mit einem Mitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Enterologie, Herrn Professor Dr. Radke von der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Ernst-Bergmann-Klinikum in Potsdam, gesprochen. Das Schreiben, das wir daraufhin von ihm erhalten haben, haben wir an Sie weitergeleitet und liegt Ihnen in voller Länge vor. Ich möchte einige Passagen daraus zitieren.

Herr Professor Radke schreibt, dass er in der täglichen Praxis immer wieder negative Erfahrungen bei der Anwendung konventioneller PPI-Präparate habe machen müssen, da die bisher verfügbare Galenik aller auf dem Markt befindlichen PPI keine Therapieoption für Säuglinge oder sogenannte Sondenkinder darstelle. Dies als Antwort auf die Frage, für welche Patientengruppen die Galenik besonders relevant ist.

Weiter führt er aus: „Besonders problematisch war die Anwendung konventioneller PPI-Galeniken bei folgenden Patientengruppen“.

Zunächst nennt er hier Säuglinge und Kleinkinder und verweist auf die Forderung der Kinderheilkunde und auch der Kindergastroenterologie, kinderfreundliche Medikamente für die Anwendung bei definierten Indikationsstellungen zur Verfügung zu stellen. Über viele Jahre lang sei dies leider nicht gelungen, so dass immer wieder mit einem Wirkungsverlust gerechnet werden musste. Professor Radke berichtet aus der Praxis von Wirkverlusten aufgrund der Unfähigkeit von Säuglingen und Kleinkindern, Tabletten in toto einzunehmen sowie von der Zerstörung der

jeweiligen Galenik, da häufig Maßnahmen, um die Einnahme zu ermöglichen, damit verbunden sind, dass zum Beispiel die Magensaftresistenz verloren geht.

Die zweite Patientengruppe seien seines Erachtens – damit schließe ich auch seine Ausführungen – Kinder mit nasogastraler Sonde bzw. mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomiesonde, kurz PEG. Hier habe er viele Kinder gesehen, bei denen es wiederholt zur Sondenverstopfung kam, da das Pflegepersonal die konventionellen PPI nach Auflösung in die Sonden appliziert habe mit der Folge regelmäßiger Sondenobstruktionen, „insbesondere bei Kindern, die einer Ernährung über eine nasogastrale Sonde bedurften, aber auch bei Kindern, bei denen eine PEG angelegt wurde“.

Die hier angesprochene Sondengängigkeit verschiedener PPI-Präparate ist verschiedentlich untersucht oder besprochen worden, unter anderem auch von der KV Bayern im *Arzneimittelblickpunkt* Nr. 18/2009. Auch dieser Beitrag, den wir Ihnen als Anlage zur Zusammenfassung zur Verfügung gestellt haben, liegt Ihnen vor. Die KV Bayern kommt dabei zu dem Schluss, dass nur wenige Hersteller explizit die Zulassung für die Sondengabe Ihrer Präparate beantragt haben und katalogisiert die Voraussetzungen für die Gabe via Gastral- bzw. Duodenalsonde. Das ist insofern wichtig, als bei einer Gastralgabe die Magensaftresistenz gegeben sein muss. Im Vergleich zu Nexium-Granulat müssten andere PPI und ihre Applikationsformen in der Regel entweder gemörsert oder nach Auflösung über Sonden größeren Lumens verabreicht werden – so denn überhaupt Erfahrungen oder Empfehlungen dazu vorlägen. Häufig ist es so, dass die Hersteller hierfür auch eine Haftung ablehnen. Auch das hat die KV Bayern bei den entsprechenden Herstellern abgefragt.

Zusammenfassend ist zu sagen: Die therapeutische Verbesserung des zur Diskussion stehenden Produktes liegt insbesondere in der Möglichkeit, den erwiesenen therapeutischen Nutzen, den das Präparat ja hat, einer kleinen Patientengruppe mit einem entsprechenden Therapiebedarf mit besonders kleinen Sonden zulassungskonform überhaupt zugänglich zu machen. Ich glaube, das ist der Punkt.

Im klinischen Alltag kann durch die Galenik von Nexium-Granulat zudem das Risiko einer verstopften Sonde, insbesondere bei kleineren Lumina, im Vergleich zu anderen PPI auf ein Minimum reduziert werden. Arbeitsschritte wie etwa das Mörsern einer Tablette vor Sondengabe entfallen, wodurch die Anwendersicherheit möglicherweise weiter erhöht wird.

Lassen Sie mich schließlich noch auf die erwartete Festbetragshöhe zu sprechen kommen. Ich weiß, dass es heute ausschließlich um die Frage einer möglichen Eingruppierung des Produktes in eine

bestehende Festbetragsgruppe geht, dennoch möchten wir an dieser Stelle darauf hinweisen, dass wir nach einer ersten Simulation des zu erwartenden Festbetragsniveaus davon ausgehen müssen, dass der Festbetrag signifikant unterhalb unserer Herstellungs- und Distributionskosten liegen dürfte. Dies bitten wir Sie höflich, in Ihre Überlegungen miteinzubeziehen.

Abschließend möchte ich an dieser Stelle noch einmal auf die Verfahrensordnung eingehen. Ich hatte es eingangs erwähnt, dass ich noch zwei Anmerkungen habe: § 21 Abs. 1 der Verfahrensordnung sieht ja vor, dass getrennte Festbetragsgruppen gebildet werden können, wenn sich Therapien zum Beispiel hinsichtlich ihrer Galenik unterscheiden. Ich weiß nicht, ob das schon Gegenstand der Diskussion war. Würde man das Präparat von einer Festbetragsgruppenbildung ausnehmen, bestünde ja auch weiterhin die Möglichkeit, nach § 24 Abs. 7 der Verfahrensordnung per Arzneimittelrichtlinie zu definieren, für welchen Einsatz das Präparat wirtschaftlich ist. Im Rahmen dieser Stellungnahme ist, glaube ich, klar geworden, dass es unmittelbar und ganz bestimmt um die Applikation dieses Präparates bei Kindern unter 12 Jahren geht und es für diese, wenn sie per Sonde ernährt werden oder durch diese andere Mittel zugeführt bekommen, von hohem Nutzen ist.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich für die Möglichkeit der Anhörung bedanken.

Einen letzten Punkt, den ich aus Transparenzgründen für wichtig halte, möchte ich noch anführen: Mir persönlich ist seit gestern bekannt, dass es generische Anbieter von Esomeprazol gibt. Wir haben das zu diesem Zeitpunkt rechtlich nicht prüfen und bewerten können. Mehr kann ich dazu leider nicht sagen. Ich habe mir aber gestern Abend die Fachinformationen aus dem Internet heruntergeladen. Demnach ist es so, dass die generischen Anbieter des Wirkstoffes in der Fachinformation ganz klar darauf hinweisen, dass ein Einsatz des Präparates bei Kindern unter 12 Jahren nicht vorgesehen oder kontraindiziert ist.

Damit möchte ich die Stellungnahme von meiner Seite beenden. – Vielen Dank.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Dr. Runge.

Frau Dr. Müller-Menke, möchten Sie noch etwas ergänzen?

Frau Dr. Müller-Menke (AstraZeneca):

Moment. – Nein. Es wurde so weit alles gesagt.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es Fragen vonseiten des Unterausschusses? – Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Vielen Dank, Herr Dr. Runge, dass Sie schon die Frage des Patentschutzes angesprochen haben. Auch wir haben festgestellt, dass die zugelassenen Produkte nicht für diese Altersklasse zugelassen sind, aber darum geht es ja nicht. In unserem Vergleich geht es um die Frage, ob möglicherweise andere Wirkstoffe dieser Gruppe für diese Altersklasse zugelassen sind.

Sie haben immer stark auf Säuglinge abgehoben. Wann verliert man Ihrer Meinung nach den Säuglingsstatus?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Das ist eine sehr spannende Frage, weil ich gerade vor sechs Wochen Vater geworden bin. Ich weiß nicht, ob es eine allgemeingültige Definition des Säuglingsstatus gibt. Sie ist mir jedenfalls an dieser Stelle nicht geläufig. Somit kann ich Ihnen die Frage nicht beantworten. Ich könnte an der Stelle nur eine persönliche Meinung äußern.

Herr Kaesbach:

Danach ginge dieser Status bis wann?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Das hängt sozusagen davon ab, wie lange ein Kind gesäugt wird. Das kann ich Ihnen mangels Erfahrung nicht beantworten. Es tut mir leid.

(Heiterkeit)

Herr Kaesbach:

Es gibt eine europäische Definition, nach der nach 12 Monaten der Säuglingsstatus endet. Das muss Ihre Kollegin von der Zulassung ja eigentlich genau wissen.

Frau Dr. Müller-Menke (AstraZeneca):

Ja, natürlich. Dieser Status wird zum Teil Kindern bis zu einem Jahr und zum Teil Kindern bis anderthalb Jahren zugeschrieben. Da gibt es keine klare Grenze.

(Widerspruch von Frau Dr. Nahnauer)

Das wird in den verschiedenen Ländern ein wenig unterschiedlich gehandhabt. Man kann also sagen: bis hin zu 12 bis 15 Monaten.

Der Punkt ist für mich: Eigentlich betrifft die Zulassung die Altersgruppe von 1 bis 11 Jahren.

(Frau Dr. Nahnauer: Eben kein Säugling!)

Säuglinge sind wichtig und fallen auch in diese Altersgruppe. Entscheidend ist aber, für wen die Zulassungsbehörden dieses Präparat zugelassen haben.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Es gibt schon eine europäische Definition der Altersklassen von Kindern. Säuglinge sind Kinder von 0 bis 12 Monaten. Ihre Zulassung umfasst Säuglinge nicht, weil sie sich auf Kinder von 1 bis 11 Jahren erstreckt. Danach käme die nächste Altersstufe.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Okay, es geht also um die Schärfe der Begrifflichkeiten, die wir verwendet haben.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Gibt es weitere Fragen? – KBV, DKG, Patientenvertreter? – Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich habe noch Fragen hinsichtlich Ihrer Einlassungen zu den europäischen Regelungen für Kinderarzneimittel. Haben Sie eine Zulassung speziell für Kinderarzneimittel? Haben Sie eine entsprechend dieser Verordnung? Wenn ja, in welcher Form?

Frau Dr. Müller-Menke (AstraZeneca):

Die Kinderstudien liefen leider schon, als die Verordnung 2006 in Kraft getreten ist. Das heißt, wir haben zu unserem großen Bedauern dieses Inzertiv, eine Verlängerung des Patentschutzes um sechs Monate, nicht bekommen können, weil es, um diese zu bekommen, Voraussetzung ist, einen Paediatric Investigation Plan zu erstellen und diesen der Europäischen Kinderkommission zur Diskussion vorzulegen. Da waren aber unsere Kinderstudien schon gelaufen. Wir haben somit nur noch die Zulassung beantragen können. Beantwortet das Ihre Frage?

Die Formulierung, die wir gewählt haben, ist „kindergerecht“. Wir haben uns dann aber überlegt, ob wir nur eine Zulassung für Kinder beantragen, oder auch für bestimmte Erwachsene, die Schluckbeschwerden oder andere Schwierigkeiten haben, also nicht für alle Erwachsenen. Es ist ja auch im Zulassungstext, in der Fachinformation klar beschrieben, dass wir die auch mit aufnehmen. Aber im Fokus der Indikation stehen in erster Linie Kinder von 1 bis 11 Jahren.

Frau Dr. Nahnauer:

Danke.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Ich habe auch noch eine Frage: Sie haben ja selber in Ihren Ausführungen Bezug auf den Passus im § 35 SGB V Bezug genommen, demzufolge ein Arzneimittel von der Gruppenbildung ausgenommen werden kann, das nur für einen bestimmten Teilbereich wirtschaftlich ist. Wie hoch ist denn der Anteil der Verordnungen dieses Präparates, die auf die von Ihnen beschriebene Gruppe entfallen? Wären Sie letztlich einverstanden, dass festgelegt würde, dass

nur für diesen Teilbereich Verordnungen wirtschaftlich sind?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Die zweite Frage kann ich klar mit Ja beantworten. Als Antwort auf Ihre erste Frage kann ich Ihnen keine validen Zahlen nennen. Welcher Anteil an Verordnungen auf bestimmte Patientengruppen entfällt, wissen wir nicht genau bzw. gar nicht.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Eine ungefähre Größenordnung?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Ich weiß nur, dass der Gesamtumsatz des Präparates ungefähr bei 300.000 Euro im Jahr liegt. Eine Antwort darauf, wie sich der auf verschiedene Patientengruppen aufteilt, kann ich Ihnen jetzt leider nicht geben.

Aber die zweite Frage würde ich klar mit Ja beantworten. Hierbei geht es ja auch darum, ob wir das Präparat den Patienten zur Verfügung stellen.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es noch Nachfragen? – Keine mehr.

Dann danke ich Ihnen, Frau Dr. Müller-Menke und Herr Dr. Runge. Der Unterausschuss wird Ihre Stellungnahme beraten und in das Verfahren miteinbeziehen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca):

Ganz herzlichen Dank an Sie alle. Einen schönen Tag noch.

Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):

Auf Wiedersehen und gute Heimreise!

(Schluss der Anhörung zu TOP 5.2: 12.14 Uhr)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

| Stellungnahmeberechtigte Organisationen | Datum des Posteingangs |
|---|---|
| AstraZeneca GmbH | 26.03.2010 (vorab per E-Mail 26.03.2010) |
| 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. Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung

| Stellungnahmeberechtigte Organisation | Datum des Faxeingangs |
|---------------------------------------|---|
| AstraZeneca | 23.08.2010 (und per Post 24.08.2010) |

| Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation | Datum des Faxeingangs |
|--|-----------------------|
| Es sind keine Anmeldungen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen. | entfällt |

4. Auswertung der Stellungnahmen

4.1 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.

4.2 Würdigung der Stellungnahmen

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

4.2.1 Einwände zur therapeutischen Verbesserung

Einwand (1):

Die Stellungnehmerin hält die Eingruppierung für nicht sachgerecht, da eine innovative Darreichungsform vorliegt, die hauptsächlich bei Kindern mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) angezeigt ist, und somit ein indikationsbezogenes Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu anderen Protonenpumpenhemmer gegeben ist.

Bewertung:

Nexium® 10 mg ist laut Fachinformation (Stand August 2009) als orale Suspension hauptsächlich bei Kindern von 1-11 Jahren zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit angezeigt. Präparate mit dem Wirkstoff Esomeprazol in den Dosierungen 20 mg und 40 mg sollten bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine entsprechenden Erfahrungen in der Behandlung vorliegen. Für die Behandlung dieser Patientengruppe stehen jedoch Arzneimittel aus der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 mit dem Wirkstoff Omeprazol zur Verfügung. Eine kindgerechte Verabreichung wird in der jeweiligen Fachinformation dargestellt.

Einwand (2):

Nexium® 10 mg als orale Suspension kann auch bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken dispergierter Nexium mups magensaftresistente Tabletten haben, angewendet werden. Es handelt es sich um eine spezielle Galenik, die die Applikation von Protonenpumpenhemmern bei Kleinkindern oder speziellen Patientengruppen ermöglicht, die oral oder per Nasen-Magen-Sonde sonst keine Tabletten bzw. Kapseln einnehmen können. Die Möglichkeit der Applikation (dispergiertes Granulat in Spritze aufgezogen) über eine Sonde mit einer Größe von 6 Charrière oder größer stellt einen wesentlich Vorteil dar im

Vergleich zu anderen Substanzen. Durch die Galenik von Nexium® 10 mg kann das Risiko einer verstopften Sonde im Vergleich zu anderen Protonenpumpenhemmern auf ein Minimum reduziert werden.

Bewertung:

Eine Versorgung von Patienten mit Schluckbeschwerden ist mit eingruppierten Darreichungsformen auch mit dem Wirkstoff Esomeprazol möglich.

Die Gabe mit Hilfe von Ernährungssonden stellt kein Alleinstellungsmerkmal für die Darreichungsform „magensaftresistentes Granulat“ dar, so sind auch Präparate mit anderen Darreichungsformen für die Verabreichung durch Sonden geeignet und in den jeweiligen Fachinformationen beschrieben.

Einwand (3):

In einer multizentrischen, im Parallelgruppen-Design durchgeführten Studie wurden 109 Kinder mit endoskopisch nachgewiesener GERD (Alter 1-11 Jahre) mit Nexium einmal täglich bis zu 8 Wochen lang behandelt, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu evaluieren. Bei 53 Patienten lag zu Beginn der Studie eine erosive Ösophagitis vor. Von den 45 Patienten, die eine weitere Endoskopie am Ende der Studie erhielten, war bei 43 (93,3 %) Patienten die erosive Ösophagitis geheilt.

Bewertung:

Diese Textpassage wurde vom Stellungnehmer aus der Fachinformation zu Nexium® 10 mg (Stand August 2009) übernommen und beschreibt eine Studie, in der Sicherheit und Verträglichkeit geprüft wurden. Weitere Informationen zu der Studie bzw. der Volltext wurden nicht vorgelegt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppe ergeben sich nicht.

Einwand (4):

In der Stellungnahme wird unter Bezugnahme auf die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel kritisiert, dass die

darin festgelegten Anreizsysteme für die Entwicklung von Kinderarzneimittel durch die nationale Festbetragsregelung nivelliert würden.

Bewertung:

Für das Präparat Nexium® 10 mg, magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hat der pharmazeutische Unternehmer keinen Beleg vorgelegt, dass das Arzneimittel vom Regelungsbereich der Verordnung erfasst ist.

4.2.2 Einwände zur Vergleichsgröße

Die Vergleichsgrößen für die Festbetragsgruppe der Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 sind nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Einwand (5):

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 verordnungsgewichtete 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 (6):

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 (7):

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 (8):

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 Ausprägungen ist der Applikationsfaktor der Durchschnittswert der kleinstmöglichen Ausprägungen.

4.2.3 Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung

Einwand (9):

Bei Nexium® 10 mg handelt es sich - wie bereits ausgeführt - um eine spezielle Galenik, die die Applikation von Protonenpumpenhemmern (PPI) bei Kleinkindern oder speziellen Patientengruppen ermöglicht, die oral oder per Nasen-Magen-Sonde sonst keine Tabletten bzw. Kapseln einnehmen können.

Zur Frage der relevanten Patientengruppe wird eine Expertenmeinung von Herrn Prof. Dr. Radke, Potsdam herangezogen. Hiernach werden immer wieder negativer Erfahrungen bei der Anwendung konventioneller PPI-Präparate gemacht, da die bisher verfügbare Galenik aller auf dem Markt befindlichen PPI keine Therapieoption für Säuglinge oder sog. Sondenkinder darstelle.

Bewertung:

Weder aus der **Expertenmeinung von Herrn Prof. Dr. Radke** noch aus der Publikation **KVB, Arzneimittel im Blickpunkt 18/2009** ergeben sich neue Hinweise zur Fragestellung oder Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung.

Nexium® 10 mg ist laut Fachinformation (Stand August 2009) als orale Suspension hauptsächlich bei Kindern von 1-11 Jahren zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit angezeigt. Präparate mit dem Wirkstoff Esomeprazol in den Dosierungen 20 mg und 40 mg sollten bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine entsprechenden Erfahrungen in der Behandlung vorliegen. Für die Behandlung dieser Patientengruppe stehen jedoch Arzneimittel aus der Festbetragsgruppe „Protonen-

pumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 mit dem Wirkstoff Omeprazol zur Verfügung. Eine kindgerechte Verabreichung wird in der jeweiligen Fachinformation dargestellt.

Die Gabe mit Hilfe von Ernährungssonden stellt kein Alleinstellungsmerkmal für die Darreichungsform „magensaftresistentes Granulat“ dar, so sind auch Präparate mit anderen Darreichungsformen für die Verabreichung durch Sonden geeignet und in den jeweiligen Fachinformationen beschrieben (s. a. Bewertung Einwand 1 und 2).

Für die vom Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung angebrachte Patientengruppe der Säuglinge besteht keine Zulassung. Die europäische Definition der Altersklassen gruppiert Kinder im Alter von 0 bis 12 Monaten als Säugling ein (vgl. Art. 2 der Richtlinie 2006/125/EG v. 5. Dezember 2006 über Getreidebeikost und andere Beikost für Säuglinge und Kleinkinder). Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011 bezeichnet als Säugling ebenfalls ein Kind nach der Geburt bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres (vgl. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Berlin/New York: de Gruyter, 262. Auflage, 2005, S.1 824). Die Zulassung von Nexium® 10 mg umfasst Kinder von 1-11 Jahren, also keine Säuglinge.

Eine spezielle Zulassung für Kinderarzneimittel gemäß der vom Stellungnehmer angebrachten Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) liegt laut Aussage des Stellungnehmers in der mündlichen Anhörung nicht vor.

4.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten eine pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es liegen keine Belege für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von einem Wirkstoff gegenüber dem anderen vor, auch nicht in Bezug auf die neu einzugruppierende Darreichungsform. Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist sachgerecht ist und entspricht den Vorgaben des § 35 SGB V.