

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung**  
**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-**  
**Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3**  
**nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 21. Oktober 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Bewertungsgrundlagen .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungsentscheidung und Umsetzung.....</b>	<b>3</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme-</b>	
	<b>verfahrens .....</b>	<b>6</b>
<b>1.</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>Auswertung der Stellungnahmen .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Allgemeine Einwände zur Festbetragsgruppenbildung .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2.3</b>	<b>Einwände zur Vergleichsgröße .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2.4</b>	<b>Sonstige Einwände.....</b>	<b>43</b>
<b>3.3</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>44</b>

## **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 Neubildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 3 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen erfolgte nach folgender Methodik:

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 S. 5 SGB V wird in Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke der jeweiligen Wirkstoffe bestimmt. Sie wird nach Maßgabe der folgenden Methodik ermittelt.

#### **1. Ermittlung der gewichteten Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination**

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärkenkombinationen verschiedener Wirkstoffkombinationen zugelassen werden. Um der therapeutischen Relevanz des einzelnen Wirkstoffes innerhalb der

Wirkstärkenkombinationen angemessen Rechnung zu tragen, ist ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck werden für jeden einzelnen Wirkstoff in der Wirkstoffkombination, die zu den im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V herangezogen.

Jeder wirkstoff-/wirkstärkenbezogene ermittelte prozentuale Verordnungsanteil wird zunächst abgerundet und zu diesem Ergebnis der Wert 1 addiert. Der Gewichtungswert ist also stets die nächst größere ganze Zahl. Jede Einzelwirkstärke wird dann mit ihrem Gewichtungswert multipliziert und als gewichtete Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination ausgewiesen.

## **2. Ermittlung der durchschnittlichen Einzelwirkstärke je Wirkstoff**

Anschließend werden für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination die gewichteten Einzelwirkstärken des Wirkstoffs addiert und durch die Summe der Gewichtungswerte des jeweiligen Wirkstoffs dividiert. Die so ermittelte durchschnittliche Einzelwirkstärke für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination ergibt die vorläufige wirkstoffbezogene Vergleichsgröße. Diese berücksichtigt die Ordnungsrelevanz der einzelnen Wirkstärkenkombinationen.

$vVG \text{ Wirkstoff} = \emptyset$  verordnungsgewichtete Einzelwirkstärke des Wirkstoffs der Wirkstoffkombination

## **3. Ermittlung der applikationsbezogenen Vergleichsgröße je Wirkstoff**

Bei den hier gruppierten Wirkstoffkombinationen unterscheiden sich die durchschnittlichen täglichen Einnahmefrequenzen der Wirkstoffkombinationen. Um die Vergleichsgröße sachgerecht berechnen zu können, werden die täglichen Applikationsfrequenzen (APFr) einbezogen. Liegt für die Wirkstoffkombination ein Mustertext des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vor, werden die Angaben der Applikationsfrequenzen entsprechend diesem übernommen. Liegt kein wirkstoffbezogener Mustertext vor, werden zur Ermittlung der Applikationsfrequenzen die jeweils aktuellsten verfügbaren Fachinformationen herangezogen.

Die Applikationsfrequenzen sind pro Wirkstoffkombination ggf. je nach gruppenspezifischen Besonderheiten entsprechend den verschiedenen Anwendungsgebieten und/oder Applikationssysteme zu kategorisieren. Liegen pro Kategorie mehrere Angaben vor, so

wird für diese Kategorie die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt. Aus den für die Kategorien einer Wirkstoffkombination vorliegenden kleinstmöglichen Applikationsfrequenzen werden pro Wirkstoffkombination die verschiedenen Ausprägungen ermittelt. Der Durchschnittswert dieser Ausprägungen ( $\bar{\text{APFr}}$ -Wirkstoffkombination) ist der Applikationsfaktor (APF) der Wirkstoffkombination.

$$\text{APF} = \bar{\text{APFr}}\text{-Wirkstoffkombination}$$

Sofern gruppenbezogen eine Standardisierung des Durchschnittswertes erforderlich ist, wird zu diesem Zweck die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe bestimmt. Die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe (APFr-Standard) ist die Applikationsfrequenz in der Festbetragsgruppe, die am häufigsten vorkommt, unabhängig von ihrer absoluten Größe. Der Applikationsfaktor APF ergibt sich dann aus dem Verhältnis des Durchschnittswertes und der Standardapplikationsfrequenz:

$$\text{APF} = \frac{\bar{\text{APFr}}\text{-Wirkstoffkombination}}{\text{APFr Standard}}$$

Der berechnete Applikationsfaktor (APF) wird anschließend mit den vorläufigen Vergleichsgrößen multipliziert und ergibt die endgültigen Vergleichsgrößen.

$$\text{VG} = \text{vVG} \times \text{APF}$$

Die VG wird grundsätzlich kaufmännisch gerundet und mit zwei Nachkommastellen festgelegt. Sofern gruppenspezifische Besonderheiten ein Abweichen von dem Rundungsgrundsatz erfordern, werden diese in den tragenden Gründen zur jeweiligen Festbetragsgruppe dokumentiert.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 3) 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 06, 10508 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. V. B. Heine*  
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: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Vergleichsgröße nach dem Vorschlag des Unterausschusses Arzneimittel  
nach § 6 (neu) der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Festbetragsstufe: 3**

**Wirkstoffgruppe:**

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen  
Beta2-Sympathomimetika**

**Wirkstoffe**

Beclometasondipropionat + Formoterol

Beclometasondipropionat, wasserfreies  
Formoterol hemifumarat-1-Wasser

Budesonid + Formoterol

Formoterol hemifumarat-1-Wasser

Fluticason propionat + Salmeterol

Fluticason 17-propionat  
Salmeterol xinafoat

**Festbetragsgruppe: 1**

inhalative Darreichungsformen \*

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver  
zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

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

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner**

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika**

Festbetragsgruppe: 1 inhalative Darreichungsformen \*  
verschreibungspflichtig  
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

Wirkstoffe /-basen  Wirk 1 + Wirk 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Wirk 1	Wirk 2
Beclometasondipropionat 100 µg + Formoterol 4,91 µg	100	101	10100	495,91
Budesonid 200 µg + Formoterol 4,91 µg	64,7	65	13000	319,15
Budesonid 400 µg + Formoterol 9,83 µg	28,8	29	11600	285,07
Budesonid 100 µg + Formoterol 4,91 µg	6,5	7	700	34,37
Fluticason 17-propionat 500 µg + Salmeterol 50 µg	19,4	20	10000	1000
Fluticason 17-propionat 100 µg + Salmeterol 50 µg	13,3	14	1400	700
Fluticason 17-propionat 125 µg + Salmeterol 25 µg	6,6	7	875	175
Fluticason 17-propionat 250 µg + Salmeterol 25 µg	4,2	5	1250	125
Fluticason 17-propionat 250 µg + Salmeterol 50 µg	52,9	53	13250	2650
Fluticason 17-propionat 50 µg + Salmeterol 25 µg	3,6	4	200	100

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

Vergleichsgröße nach dem Vorschlag des Unterausschusses Arzneimittel  
nach § 6 (neu) der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika**

Festbetragsgruppe: 1 inhalative Darreichungsformen \*  
verschreibungspflichtig  
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

Wirkstoffe /-basen  Wirk 1 + Wirk 2	Summe der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2		vVG 1	vVG 2
Beclometasondipropionat + Formoterol	10100	495,91	101	100	4,91
Budesonid + Formoterol	25300	638,59	101	250,5	6,32
Fluticason propionat + Salmeterol	26975	4750	103	261,89	46,12

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

**Stufe: 3**                      **Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen  
Beta2-Sympathomimetika**

Vergleichsgröße nach dem Vorschlag des Unterausschusses  
Arzneimittel nach § 6 (neu) der Anlage I zum 4. Kapitel  
der VerO des G-BA

**Gruppe: 1**                      **inhalative Darreichungsformen \***

**gemeinsames Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale**

**singuläres Anwendungsgebiet:                      Präparat im singulären Anwendungsgebiet:**

**kein    kein**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Indikationsbereiche</b>	<b>Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)</b>	<b>Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)</b>
Beclometason + Formoterol	Asthma bronchiale	kein Mustertext vorhanden		2	2
Budesonid + Formoterol	Asthma bronchiale	kein Mustertext vorhanden		2	2
	chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)	kein Mustertext vorhanden		2	
Fluticason + Salmeterol	Asthma bronchiale	kein Mustertext vorhanden		2	2
	chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)	kein Mustertext vorhanden		2	

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches  
Preis- und Produktstand 01.01.2010 / Verordnungen: 2008

Vergleichsgröße nach dem Vorschlag des Unterausschusses Arzneimittel  
nach § 6 (neu) der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika**

Festbetragsgruppe: 1

inhalative Darreichungsformen \*

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

Wirkstoffe /-basen Wirk 1 + Wirk 2	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)		APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF	
	vVG 1	vVG 2		VG 1	VG 2
Beclometasondipropionat + Formoterol	100	4,91	2	200	9,82
Budesonid + Formoterol	250,5	6,32	2	501	12,64
Fluticason propionat + Salmeterol	261,89	46,12	2	523,78	92,24

APF = Applikationsfaktor

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

Vergleichsgröße nach dem Vorschlag des Unterausschusses Arzneimittel  
nach § 6 (neu) der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

**Festbetragsstufe: 3**

**Wirkstoffgruppe:**

**Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen  
Beta2-Sympathomimetika**

**Wirkstoffe**

**Vergleichsgrößen**

Beclometasondipropionat + Formoterol  
Beclometasondipropionat, wasserfreies  
Formoterol hemifumarat-1-Wasser

200 9,82

Budesonid + Formoterol  
Formoterol hemifumarat-1-Wasser

501 12,64

Fluticason propionat + Salmeterol  
Fluticason 17-propionat  
Salmeterol xinafoat

523,78 92,24

**Festbetragsgruppe: 1**

inhalative Darreichungsformen \*

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver  
zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

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

Vergleichsgröße nach dem Vorschlag des Unterausschusses Arzneimittel  
nach § 6 (neu) der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

**Festbetragsstufe: 3**

**Wirkstoffgruppe: Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika**

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Beclometasondipropionat 100 µg + Formoterol 4,91 µg	200	9,82	1
Budesonid 100 µg + Formoterol 4,91 µg	501	12,64	0,59
Budesonid 200 µg + Formoterol 4,91 µg	501	12,64	0,79
Budesonid 400 µg + Formoterol 9,83 µg	501	12,64	1,58
Fluticason 17-propionat 50 µg + Salmeterol 25 µg	523,78	92,24	0,37
Fluticason 17-propionat 100 µg + Salmeterol 50 µg	523,78	92,24	0,73
Fluticason 17-propionat 125 µg + Salmeterol 25 µg	523,78	92,24	0,51
Fluticason 17-propionat 250 µg + Salmeterol 25 µg	523,78	92,24	0,75
Fluticason 17-propionat 250 µg + Salmeterol 50 µg	523,78	92,24	1,02
Fluticason 17-propionat 500 µg + Salmeterol 50 µg	523,78	92,24	1,5

**Festbetragsgruppe: 1**

inhalative Darreichungsformen \*

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

$$wvg = \sum_i \frac{w_i}{VG_i}$$

wvg = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

w<sub>i</sub> = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination

VG<sub>i</sub> = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

## **§ 6 Vergleichsgröße für Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz**

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V wird in Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke der jeweiligen Wirkstoffe bestimmt. Sie wird nach Maßgabe der folgenden Methodik ermittelt.

### **1. Ermittlung der gewichteten Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination**

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärkenkombinationen verschiedener Wirkstoffkombinationen zugelassen werden. Um der therapeutischen Relevanz des einzelnen Wirkstoffes innerhalb der Wirkstärkenkombinationen angemessen Rechnung zu tragen, ist ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck werden für jeden einzelnen Wirkstoff in der Wirkstoffkombination, die zu den im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V herangezogen.

Jeder wirkstoff- /wirkstärkenbezogene ermittelte prozentuale Verordnungsanteil wird zunächst abgerundet und zu diesem Ergebnis der Wert 1 addiert. Der Gewichtungswert ist also stets die nächst größere ganze Zahl. Jede Einzelwirkstärke wird dann mit ihrem Gewichtungswert multipliziert und als gewichtete Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination ausgewiesen.

### **2. Ermittlung der durchschnittlichen Einzelwirkstärke je Wirkstoff**

Anschließend werden für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination die gewichteten Einzelwirkstärken des Wirkstoffs addiert und durch die Summe der Gewichtungswerte des jeweiligen Wirkstoffs dividiert. Die so ermittelte durchschnittliche Einzelwirkstärke für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination ergibt die vorläufige wirkstoffbezogene Vergleichsgröße. Diese berücksichtigt die Verordnungsrelevanz der einzelnen Wirkstärkenkombinationen.

$vVG \text{ Wirkstoff} = \emptyset$  verordnungsgewichtete Einzelwirkstärke des Wirkstoffs der Wirkstoffkombination

### **3. Ermittlung der applikationsbezogenen Vergleichsgröße je Wirkstoff**

Bei den hier gruppierten Wirkstoffkombinationen unterscheiden sich die durchschnittlichen täglichen Einnahmefrequenzen der Wirkstoffkombinationen. Um die Vergleichsgröße sachgerecht berechnen zu können, werden die täglichen Applikationsfrequenzen (APFr) einbezogen.

Liegt für die Wirkstoffkombination ein Mustertext des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vor, werden die Angaben der Applikationsfrequenzen entsprechend diesem übernommen. Liegt kein wirkstoffbezogener Mustertext vor, werden zur Ermittlung der Applikationsfrequenzen die jeweils aktuellsten verfügbaren Fachinformationen herangezogen.

Die Applikationsfrequenzen sind pro Wirkstoffkombination ggf. je nach gruppenspezifischen Besonderheiten entsprechend den verschiedenen Anwendungsgebieten und/oder Applikationssysteme zu kategorisieren. Liegen pro Kategorie mehrere Angaben vor, so wird für diese Kategorie die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt.

Aus den für die Kategorien einer Wirkstoffkombination vorliegenden kleinstmöglichen Applikationsfrequenzen werden pro Wirkstoffkombination die verschiedenen Ausprägungen ermittelt. Der Durchschnittswert dieser Ausprägungen ( $\bar{\text{APFr}}$ -Wirkstoffkombination) ist der Applikationsfaktor (APF) der Wirkstoffkombination.

$$\text{APF} = \bar{\text{APFr}}\text{-Wirkstoffkombination}$$

Sofern gruppenbezogen eine Standardisierung des Durchschnittswertes erforderlich ist, wird zu diesem Zweck die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe bestimmt. Die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe ( $\text{APFr-Standard}$ ) ist die Applikationsfrequenz in der Festbetragsgruppe, die am häufigsten vorkommt, unabhängig von ihrer absoluten Größe. Der Applikationsfaktor APF ergibt sich dann aus dem Verhältnis des Durchschnittswertes und der Standardapplikationsfrequenz:

$$\text{APF} = \frac{\bar{\text{APFr}}\text{-Wirkstoffkombination}}{\text{APFr Standard}}$$

Der berechnete Applikationsfaktor (APF) wird anschließend mit den vorläufigen Vergleichsgrößen multipliziert und ergibt die endgültigen Vergleichsgrößen.

$$\text{VG} = \text{vVG} \times \text{APF}$$

Die VG wird grundsätzlich kaufmännisch gerundet und mit zwei Nachkommastellen festgelegt. Sofern gruppenspezifische Besonderheiten ein Abweichen von dem Rundungsgrundsatz erfordern, werden diese in den tragenden Gründen zur jeweiligen Festbetragsgruppe dokumentiert.

Preisübersicht zum Wirkstoff K: Glucocort.+ langw. Beta2-symp. Antiasth, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 4854,8 (Basis 2008)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 611,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,37 DAS 120	0,51 DAS 120	0,59 INHP 120 240 360			0,59 INHP1 120	0,73 DPLV 60 180	
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.								
Präparat											
BECLOMET FORMOT CHIESI (BCFM)	424,70	8,75	100,00								
BECLOMET FORMOT JANSSEN (BCFM)	247,00	5,09	91,25								
BUDES FORMOT ACA ASTRA (BDFM)		0,00	86,16			68,09	125,26	188,14			
BUDES FORMOT ASTRA (BDFM)	1914,30	39,43	86,16			72,21		197,35			
BUDES FORMOT CC ASTRA (BDFM)		0,00	46,73			61,38		182,34			
BUDES FORMOT EMRA ASTRA (BDFM)	1,10	0,02	46,73			68,58	126,13	189,44	68,58		
BUDES FORMOT EURIM ASTRA (BDFM)	17,60	0,36	46,71			68,59	128,00	191,41	67,50		
BUDES FORMOT GERKE ASTRA (BDFM)		0,00	46,35			68,58		191,41			
BUDES FORMOT KOHL ASTRA (BDFM)	46,10	0,95	46,35			68,58	126,15	189,45			
BUDES FORMOT MILIN ASTRA (BDFM)		0,00	45,40			68,56					
BUDES FORMOT WESTEN ASTRA (BDFM)	0,10	0,00	45,40			68,57		191,40			
FLUTICA SALMET ACA GSK (FTSM)		0,00	45,40								
FLUTICA SALMET AXICORP GSK (FTSM)	7,00	0,14	45,40								
FLUTICA SALMET BERAG GSK (FTSM)	1,70	0,04	45,25							48,03	134,07
FLUTICA SALMET CC GSK (FTSM)		0,00	45,22								
FLUTICA SALMET EMRA GSK (FTSM)	18,00	0,37	45,22		78,73						
FLUTICA SALMET EURIM GSK (FTSM)	32,60	0,67	44,85		78,78						
FLUTICA SALMET GERKE GSK (FTSM)		0,00	44,17								
FLUTICA SALMET GSK (FTSM)	1486,60	30,62	44,17	56,50	81,22					56,50	149,07
FLUTICA SALMET KOHL GSK (FTSM)	72,30	1,49	13,55								
FLUTICA SALMET SCHWARZ (FTSM)	577,00	11,89	12,06	56,50	81,22					56,50	149,07
FLUTICA SALMET WESTEN GSK (FTSM)	8,70	0,18	0,18		78,75						
Summen (Vo in Tsd.)	4854,80			78,80	146,40	106,50	4,40	16,30	0,70	199,40	92,90
Anteilswerte (%)				1,62	3,02	2,19	0,09	0,34	0,01	4,11	1,91

Quelle:  
 GKV-Spitzenverband  
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.01.2010

Preisübersicht zum Wirkstoff K: Glucocort.+ langw. Beta2-symp. Antiasth, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 4854,8 (Basis 2008)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 611,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,75 DAS		0,79 INHP				0,79 INHP1	1,0 DAL		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	60	120	60	120	180	360	120	120	240	
BECLOMET FORMOT CHIESI (BCFM)	424,70	8,75	100,00									58,76	109,60
BECLOMET FORMOT JANSSEN (BCFM)	247,00	5,09	91,25									58,76	109,60
BUDES FORMOT ACA ASTRA (BDFM)		0,00	86,16										
BUDES FORMOT ASTRA (BDFM)	1914,30	39,43	86,16			53,11	84,98	138,53	231,06				
BUDES FORMOT CC ASTRA (BDFM)		0,00	46,73				78,94		219,48				
BUDES FORMOT EMRA ASTRA (BDFM)	1,10	0,02	46,73				78,94			78,94			
BUDES FORMOT EURIM ASTRA (BDFM)	17,60	0,36	46,71			51,50	82,43	134,37	219,48				
BUDES FORMOT GERKE ASTRA (BDFM)		0,00	46,35			51,50	80,68	134,37	219,50				
BUDES FORMOT KOHL ASTRA (BDFM)	46,10	0,95	46,35			50,44	80,68	131,60	219,50				
BUDES FORMOT MILIN ASTRA (BDFM)		0,00	45,40				82,41						
BUDES FORMOT WESTEN ASTRA (BDFM)	0,10	0,00	45,40			50,43	82,42	134,36	224,97				
FLUTICA SALMET ACA GSK (FTSM)		0,00	45,40		102,74								
FLUTICA SALMET AXICORP GSK (FTSM)	7,00	0,14	45,40										
FLUTICA SALMET BERAG GSK (FTSM)	1,70	0,04	45,25										
FLUTICA SALMET CC GSK (FTSM)		0,00	45,22										
FLUTICA SALMET EMRA GSK (FTSM)	18,00	0,37	45,22	108,36									
FLUTICA SALMET EURIM GSK (FTSM)	32,60	0,67	44,85		108,34								
FLUTICA SALMET GERKE GSK (FTSM)		0,00	44,17										
FLUTICA SALMET GSK (FTSM)	1486,60	30,62	44,17										
FLUTICA SALMET KOHL GSK (FTSM)	72,30	1,49	13,55		102,90								
FLUTICA SALMET SCHWARZ (FTSM)	577,00	11,89	12,06		123,36								
FLUTICA SALMET WESTEN GSK (FTSM)	8,70	0,18	0,18		108,34								
Summen (Vo in Tsd.)	4854,80			0,50	92,70	311,00	508,00	148,90	312,90	0,00	646,00	25,70	
Anteilswerte (%)				0,01	1,91	6,41	10,46	3,07	6,45	0,00	13,31	0,53	

Quelle:  
 GKV-Spitzenverband  
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.01.2010

Preisübersicht zum Wirkstoff K: Glucocort.+ langw. Beta2-symp. Antiasth, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 4854,8 (Basis 2008)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 611,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,02 DPLV			1,5 DPLV			1,58 INHP	
	60	120	180	60	120	180	60	180			
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.								
BECLOMET FORMOT CHIESI (BCFM)	424,70	8,75	100,00								
BECLOMET FORMOT JANSSEN (BCFM)	247,00	5,09	91,25								
BUDES FORMOT ACA ASTRA (BDFM)		0,00	86,16								
BUDES FORMOT ASTRA (BDFM)	1914,30	39,43	86,16							83,45	231,06
BUDES FORMOT CC ASTRA (BDFM)		0,00	46,73							70,94	216,06
BUDES FORMOT EMRA ASTRA (BDFM)	1,10	0,02	46,73								
BUDES FORMOT EURIM ASTRA (BDFM)	17,60	0,36	46,71							80,94	224,11
BUDES FORMOT GERKE ASTRA (BDFM)		0,00	46,35							80,94	224,11
BUDES FORMOT KOHL ASTRA (BDFM)	46,10	0,95	46,35							79,24	224,11
BUDES FORMOT MILIN ASTRA (BDFM)		0,00	45,40							80,92	
BUDES FORMOT WESTEN ASTRA (BDFM)	0,10	0,00	45,40							82,10	228,49
FLUTICA SALMET ACA GSK (FTSM)		0,00	45,40	72,46	135,66	197,64	107,05	199,31	298,06		
FLUTICA SALMET AXICORP GSK (FTSM)	7,00	0,14	45,40				107,71	201,76	321,45		
FLUTICA SALMET BERAG GSK (FTSM)	1,70	0,04	45,25				108,33	199,96	298,94		
FLUTICA SALMET CC GSK (FTSM)		0,00	45,22	69,03	135,66	197,64	101,88	199,31	298,06		
FLUTICA SALMET EMRA GSK (FTSM)	18,00	0,37	45,22	72,55		208,48	108,36	201,76	334,96		
FLUTICA SALMET EURIM GSK (FTSM)	32,60	0,67	44,85	72,57	135,77	208,46	108,34	201,76	324,94		
FLUTICA SALMET GERKE GSK (FTSM)		0,00	44,17	73,08	136,90	208,46	108,35	212,34	334,91		
FLUTICA SALMET GSK (FTSM)	1486,60	30,62	44,17	81,22		223,48	123,36		349,96		
FLUTICA SALMET KOHL GSK (FTSM)	72,30	1,49	13,55	73,08	143,20	208,46	108,35	212,34	324,95		
FLUTICA SALMET SCHWARZ (FTSM)	577,00	11,89	12,06	81,22		223,48	123,36		349,96		
FLUTICA SALMET WESTEN GSK (FTSM)	8,70	0,18	0,18	73,48	136,90	208,45	108,34	205,83	334,91		
Summen (Vo in Tsd.)	4854,80			665,40	9,10	490,80	217,90	14,90	195,10	266,20	304,30
Anteilswerte (%)				13,71	0,19	10,11	4,49	0,31	4,02	5,48	6,27

Quelle:  
 GKV-Spitzenverband  
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.01.2010

## 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)
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	30.03.2010 (vorab per E-Mail 25.03.2010) und E-Mail 01.04.2010 und 20.05.2010 und E-Mail 22.06.2010 und 25.06.2010 (vorab per E-Mail 24.06.2010) und E-Mail 09.07.2010
Janssen-Cilag GmbH	23.03.2010 (vorab per E-Mail 22.03.2010)

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 (VerfO) des G-BA (4. Kapitel §§ 16 bis 24) in der Fassung vom

18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

## **3.2 Würdigung der Stellungnahmen**

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

### **3.2.1 Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit**

#### **Einwand (1):**

*Das IQWiG hat eine Überlegenheit hinsichtlich schwerer Exazerbationen von Budesonid/Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART) im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason anerkannt, wohingegen bei allen anderen Endpunkten keine Unterschiede der Fixkombinationen untereinander festgestellt wurden.*

*In der vorausgegangenen Nutzenbewertung des IQWiG wurde im Rahmen der darin berücksichtigten Evidenz für keine der drei Kombinationen ein patientenrelevanter therapeutischer Vorteil gegenüber einer der anderen Kombinationen gefunden. Der IQWiG-Bericht bietet somit keine Grundlage für eine Festbetragsfreiheit wegen therapeutischer Verbesserung.*

#### **Bewertung:**

„Wirkstoffe, auch Kombinationen, haben eine therapeutisch vergleichbare Wirkung, wenn sie für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind.“ (4. Kapitel § 20 VerfO des G-BA) Die hier einzugruppierenden Wirkstoffkombinationen haben alle ein gemeinsames Anwendungsgebiet:

Zum Beispiel

[ist] „Symbicort [...] angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines lang wirksamen Beta-agonisten in Kombination angezeigt ist:

– Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

– Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.“ (Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg, Stand Februar 2010)

Ergänzend dazu stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Abschlussbericht „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag“ (IQWiG. Stand: 05.09.2008. Arzneimittelbewertung A07-01, <http://www.iqwig.de>, Zugriff am 31.08.2009) dar, dass

„[b]ei Jugendlichen und Erwachsenen [...] keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol, Fluticason und Salmeterol oder Beclometason und Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor[liegen]. Das Gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen. Für Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol liefern die Studien bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Bud/Form: Turbohaler®, Flu/Salm: Diskus®) vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination. Relevante Studien zum Vergleich der fixen und der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol wurden nicht identifiziert.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (feste Dosierung, als Turbohaler®) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (feste Dosierung, als Diskus® bzw. als Evohaler®).

Für Erwachsene gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART, als Turbohaler<sup>®</sup>) im Vergleich zur symptomangepassten Behandlung mit der fixen inhalativen Kombination aus Salmeterol und Fluticason (als Diskus<sup>®</sup>) bezüglich schwerer Exazerbationen. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, und unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung potenziell infrage stellen können (siehe Kapitel 6.2). Bezüglich weiterer patientenrelevanter Endpunkte (Asthma-Symptomatik, Krankenhausaufnahmen, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität) zeigten die beiden Fixkombinationen in dieser Therapieform keine unterschiedlichen Effekte.

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (als DPI).

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (als MDI).

[...]

Daten für Kinder gibt es für die Vergleiche der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol bzw. von Budesonid und Formoterol. Aus diesen Studien gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen der jeweiligen fixen und freien Kombination. Bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Fluticason/Salmeterol: Diskus<sup>®</sup>; Budesonid/Formoterol: Turbohaler<sup>®</sup>) liefern die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination.“

Das IQWiG stellt folglich in seiner Bewertung des therapeutischen Nutzens der Arzneimittel mit Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika keinen Beleg für einen therapeutischen Zusatznutzen für eine bestimmte Kombination fest. Eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 SGB V liegt damit für keinen Vertreter der beabsichtigten Festbetragsgruppe vor.

Von den Stellungnehmern wurden über die Bewertung des IQWiG hinaus gehende Belege, die eine therapeutische Verbesserung zeigen sollen, nicht vorgebracht.

Die gesetzlichen Voraussetzungen nach § 35 SGB V für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 sind damit gegeben. Die drei einzugruppierenden Wirkstoffkombinationen sind als therapeutisch vergleichbar anzusehen.

Es bleibt festzuhalten, dass die therapeutische Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 SGB V keinesfalls gleichzusetzen ist mit einer freien Austauschbarkeit der Arzneimittel einer Festbetragsgruppe. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer Aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

#### Einwand (2):

*Es ist fragwürdig anzunehmen, dass die in Frage stehenden Arzneimittelkombinationen zur anti-asthmatischen Inhalationstherapie vergleichbare Wirkung haben. Aussagekräftige Studien, die über einen ausreichend langen Zeitraum diese Wirkung vergleichen, fehlen.*

*Das Nebenwirkungspotential hingegen ist unterschiedlich einzuschätzen. Dazu liegen Meta-Analysen vor, die z. B. das Risiko für Tod durch Asthma, Hospitalisation und Intubation für z. B. Symbicort® wesentlich höher einschätzen als für Advair®/Viani® (1, 2). Insofern ist hier ebenfalls zu hinterfragen, ob pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkungen nach § 35 (1) 3 SGB V bestehen.*

#### Bewertung:

Das angebrachte Argument aus dem Gutachten, welches als Anhang zur Stellungnahme angefügt ist, kann nicht in Gänze überprüft werden, da die zitierte Literatur der Stellungnahme nicht beigelegt ist.

Von den Stellungnehmern wurden über die Bewertung des IQWiG hinaus gehende Belege, die eine therapeutische Verbesserung zeigen sollen, nicht vorgebracht.

Die gesetzlichen Voraussetzungen nach § 35 SGB V für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 sind gegeben. Die drei einzugruppierenden Wirkstoffkombinationen sind als therapeutisch vergleichbar anzusehen.

Es bleibt festzuhalten, dass die therapeutische Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 SGB V keinesfalls gleichzusetzen ist mit einer freien Austauschbarkeit der Arzneimittel einer Festbetragsgruppe. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer Aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

#### Einwand (3):

*Die zu betrachtenden Arzneimittelkombinationen werden aus unterschiedlichen Inhalationsgeräten verabreicht. Das Inhalationsgerät (z. B. Turbuhaler®, Diskus®, pMDI) bilden in der Inhalationstherapie mit den Inhaltstoffen eine Einheit. Die korrekte Handhabung ist die für den Therapieerfolg grundlegende Voraussetzung. Die korrekte Handhabung bedarf der (wiederholten) Instruktion. Nicht alle Patienten sind in der Lage mit allen Inhalationsgeräten erfolgreich zu inhalieren. Die Charakteristika der Inhalation und die daraus resultierenden physikalischen Eigenschaften aus den verschiedenen Inhalationsgeräten unterscheiden sich. Der Therapieerfolg ist daher entscheidend vom Inhalationsgerät und der Schnittstelle Gerät-Patient abhängig.*

#### Bewertung:

Im Rahmen der Betrachtung unterschiedlicher Inhalationssysteme setzt der G-BA voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Arzneimittel zugelassen haben, deren sachgerechte Handhabung entsprechend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation für den Patienten im Regelfall möglich ist.

Die inhalative Asthma-Dauertherapie erfordert unabhängig von dem gewählten Wirkstoff und der Inhalationshilfe eine ständige und aufmerksame Begleitung des Arztes. Die **„Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma“** (Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Langfassung 2. Auflage, Version 1.1, März 2010 basierend auf der Fassung von Dezember 2009. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl\\_asthma\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf), Zugriff am 23.08.2010) führt dazu aus, dass

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

...

„Patienten ist eine ungenügende Beherrschung der Inhalationstechnik oft nicht bewusst und die eigenen Fertigkeiten werden überschätzt [403]. Eine ineffektive Pharmakotherapie kann eine Verschlechterung der Therapieadhärenz zur Folge haben [404]. Diese Effekte können durch wiederholte Überprüfung und gegebenenfalls Nachschulung der korrekten Inhalationstechnik vermieden werden.“

...

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

Bei Handhabungsfehlern, die trotz wiederholter Instruktion fortbestehen und Einfluss auf die Effektivität der Pharmakotherapie haben können, muss über einen Wechsel des Inhalationssystems nachgedacht werden, sofern für den entsprechenden Arzneistoff andere Inhalationssysteme zur Verfügung stehen. Die Eignung für den Patienten ist individuell zu prüfen. Gegebenenfalls ist auch ein Wechsel des Arzneistoffs notwendig.

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

Es bleibt festzuhalten, dass die therapeutische Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 SGB V keinesfalls gleichzusetzen ist mit einer freien Austauschbarkeit der Arzneimittel einer Festbetragsgruppe. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer Aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

### **3.2.2 Allgemeine Einwände zur Festbetragsgruppenbildung**

#### **Einwand (4):**

*Laut Stellungnahme steht das Kombinationsprodukt Viani<sup>®</sup> unter Patentschutz. Sollte die Kombination von Salmeterol und Fluticason in die Gruppenbildung einbezogen werden, könnte dies ausschließlich in einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs 1a Satz 3 SGB V (mit ausschließlich patentgeschützten Arzneimittelkombinationen) erfolgen.*

*Da die Arzneimittelkombination Fluticason/Salmeterol als erste der Gruppe in den Verkehr gebracht worden ist und sie zudem patentgeschützt ist, handelt es sich um eine „neuartige“ Arzneimittelkombination gemäß § 35 Abs 1 Satz 4 SGB V. Deshalb ist eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 SGB V unter Einbezug dieser Arzneimittelkombination rechtlich unzulässig.*

#### Bewertung:

Nach § 35 Abs. 1 SGB V sollen in Festbetragsgruppen der Stufe 3 Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden. Die Festbetragsgruppenbildung erfolgt für Wirkstoffe. Die Einzelwirkstoffe der Arzneimittelkombinationen sind entweder patentfrei oder nicht neuartig. Ein Patent „auf das Kombinationsprodukt“ ist unerheblich. Diese Auslegung des § 35 Abs. 1a S. 3 SGB V entspricht dem Sinn und Zweck des Begriffs Patentschutz, wonach Patentschutz so zu verstehen ist, dass ein „Wirkstoffpatent“ (Basispatent) vorliegen muss, d. h. zumindest ein Wirkstoff einer Arzneimittelkombination unter Patentschutz stehen muss. Darüber hinaus verfügen alle in der beabsichtigten Festbetragsgruppe einzugruppierenden Arzneimittel (wie bereits ausgeführt) über eine vergleichbare therapeutische Wirkung und sind Arzneimittelkombinationen. Die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 entspricht daher den gesetzlichen Vorgaben.

Vom Stellungnehmer wurde mit Datum vom 24. Juni 2010 das Patentnichtigkeitsurteil (betreffend das europäische Patent 0 416 951 (DE 690 05 951) und das ergänzende Schutzzertifikat DE 199 75 040) des Bundespatentgerichts an den G-BA übermittelt (Az 3 Ni 15/08 (EU) vom 19. Mai 2010). Ein Berufungsverfahren gegen dieses Urteil ist laut Stellungnehmer zurzeit beim Bundesgerichtshof anhängig.

#### Einwand (5):

*Im Übrigen sei zur Frage, ob die **Voraussetzungen für eine Gruppenbildung** nach § 35 SGB V erfüllt sind, festgestellt, dass die am 22.2.2005 beim IQWiG in Auftrag gegebene Bewertung der fixen Kombinationen im Anwendungsgebiet COPD noch aussteht (nur für die Kombination Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol, da die Kombination Beclometason/Formoterol bei COPD nicht zugelassen ist).*

#### Bewertung:

Da alle Arzneimittelkombinationen in der neu zu bildenden Festbetragsgruppe für das gemeinsame Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ zugelassen sind, ist die Voraussetzung für eine Gruppenbildung nach § 35 SGB V i. V. m. 4. Kapitel § 20 VerfO des G-BA erfüllt. Der Bericht des IQWiG ist weder Voraussetzung für die Bildung der Festbetragsgruppe noch ist er Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

#### Einwand (6):

*Es ist zweifelhaft, ob die geplante Festbetragsgruppenbildung, die die Präparate Viani®/Atmadisc®, Symbicort®, Foster®/Inuvair® umfassen können, nach SGB V § 35 "pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkung" aufweisen.*

*Die Zulassung der betreffenden Arzneimittelkombinationen unterscheidet sich. So sind einzelne z. B. für die Therapie der COPD nicht zugelassen. Aus medizinischer Sicht ist dies zwar nicht verständlich. Aber eine Festbetragsgruppenbildung birgt, bis zu einer entsprechen geänderten Zulassung, die Gefahr eine nicht-zulassungsgerechte Verordnung zu fördern.*

#### Bewertung:

Das Aufgreifkriterium für eine Festbetragsgruppe der Stufe 3 ist nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 3 SGB V die therapeutisch vergleichbare Wirkung. Nach 4. Kapitel § 20 VerfO des G-BA „[haben] Wirkstoffe, auch Kombinationen [...] eine therapeutisch vergleichbare Wirkung, wenn sie für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind“. Da alle Arzneimittelkombinationen in der neu zu bildenden Festbetragsgruppe für das gemeinsame Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ zugelassen sind, ist die Voraussetzung für eine Gruppenbildung nach § 35 SGB V erfüllt.

### 3.2.3 Einwände zur Vergleichsgröße

#### Einwand (7):

*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 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. Zum Stichtag 01.01.2010 waren dies die Daten des Kalenderjahres 2008, die in der vorgelegten Berechnung verwendet wurden.

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

#### Einwand (8):

*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 erfordern, 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 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 (9):

*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 S. 5 SGB V: „Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.“)

#### Einwand (10):

*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.

#### Einwand (11):

*Generell ist die aktuelle Methodik des G-BA zur Berechnung der Vergleichsgröße nicht geeignet zum Vergleich der Wirkstoffe innerhalb einer Festbetragsgruppe, da medizinische oder pharmakotherapeutische Aspekte bei der Ermittlung der Vergleichsgröße und der resultierenden Wirkstärkenvergleichsgröße (WVG) keine Berücksichtigung finden. Die Benachteiligung höherer Wirkstärken und Beeinflussung der ermittelten Vergleichsgröße durch neue Wirkstärken macht die Vergleichsgröße strategiefällig. Das Preisgefüge wird durch diese Größe verzerrt. Singuläre Anwendungsgebiete und technologische Unterschiede bleiben unberücksichtigt.*

*Eine hohe Vergleichsgröße bedeutet eine niedrige Wirkstärkenvergleichsgröße und somit einen geringeren Festbetrag. Die Menge des Wirkstoffes trifft keine Aussage über die Qualität, die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik des Arzneimittels. Jede neue Wirkstärke beeinflusst die einmal ermittelte Vergleichsgröße. Diese Tatsache macht die*

*Vergleichsgröße sehr strategieanfällig. Die Einführung neuer hoher Wirkstärken ist dadurch wenig attraktiv. Damit können für Patienten, die insbesondere auf hohe Dosierungen angewiesen sind, wichtige Therapiealternativen ausgeschlossen werden.*

*Durch die verordnungsabhängige Berechnung der Vergleichsgröße unter Berücksichtigung eines Stichtages wird die Vergleichsgröße stark verzerrt. Der Zusammenhang zwischen einer stichtagsbezogenen verordnungsabhängigen Berücksichtigung von Packungseinheiten und der Wirkpotenz eines Medikamentes, der durch die Berechnungsmethode der Vergleichsgröße hergestellt wird, entbehrt jeder medizinischen, pharmakologischen und sachgerechten Grundlage.*

#### **Bewertung:**

Die Einwände und Forderungen stehen in keinem direkten Bezug zum Anhörungsgegenstand, sondern behandeln allgemein die Ermittlung der Vergleichsgrößen.

Die Einstufung von Wirkstoffkombinationen in eine Festbetragsgruppe wird in § 20 des 4. Kapitels der Verfo des G-BA beschrieben. Als geeignete Vergleichsgröße (VG) i. S. v. § 35 Abs. 1 S. 5 SGB V wird in Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke der jeweiligen Wirkstoffe in der jeweiligen Wirkstoffkombination bestimmt. Zur Berechnung der Vergleichsgrößen werden stets die aktuell zur Verfügung stehenden Verordnungszahlen nach § 84 Abs. 5 SGB V herangezogen. Es werden folglich die zuletzt verfügbaren Jahresdaten der Berechnung zugrunde gelegt. Im vorliegenden Fall handelt es sich um die Verordnungsdaten des Kalenderjahres 2008. Das Verfahren hat den Vorteil, dass in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel einer Wirkstoffkombination 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 und ist somit willkürfrei, transparent und nachvollziehbar. Vergleichsgrößen bilden somit die realen Marktverhältnisse ab. Einer Gleichsetzung der Verhältnisse von Vergleichsgrößen und Äquipotenzen bedarf es nicht.

#### Einwand (12):

*Die Ermittlung der Vergleichsgrößen beinhaltet eine Festlegung der Wirkstoffbasen. Die angewandte Methodik ist dafür nicht angemessen, da unterschiedliche Bezugsgrößen (freier Wirkstoff und Wirkstoffsalz) dafür zugrunde gelegt sind. Analog zu den langwirksamen Beta2-Sympathomimetika sollte für die Glucocorticoide ebenfalls der freie Wirkstoff (Anmerkung: Budesonid liegt ohnehin als freier Wirkstoff vor) der abgemessenen Dosis und nicht das Wirkstoffsalz in die Berechnungen einbezogen werden.*

*Die Mengen an Wirkstoffbasen, die im vorliegenden Verfahren zur Berechnung der Vergleichsgröße herangezogen werden, entsprechen der im Behältnis abgemessenen Dosis. Grundsätzlich muss jedoch innerhalb der abgemessenen Dosis zwischen dem **Wirkstoff im Inhalator** und dem **freien Wirkstoff** unterschieden werden. Im vorliegenden Verfahren werden für die langwirksamen Beta2-Sympathomimetika die freien Wirkstoffe (ohne Salz) berücksichtigt und für die Glucocorticoide die Wirkstoffsalze.*

#### Bewertung:

Anders als die Beta2-Sympathomimetika, die als Salz vorliegen, dissoziieren die Glucocorticoide nicht, da es sich im Gegensatz zu den Beta2-Sympathomimetika der Kombinationen um Ester handelt.

Budesonid ist keine Base, sondern das 16 $\alpha$ , 17-[(RS)-Butan-1,1-diylldioxy]-11 $\beta$ , 21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion und wirkt als solches. Das *Prodrug* Beclometasondi-propionat wird der Berechnung zugrunde gelegt, da der zu Beclometasonmonopropionat metabolisierte Anteil nicht sicher bestimmt werden kann.

Die in der Stellungnahme vorgeschlagenen Wirkstärken geben weder die Substanzbezeichnungen noch die eigentlichen Wirkstoffe wieder, sondern beziehen sich auf vermeintliche „Wirkstoff/-basen“, wie sie als Kurzbezeichnungen häufig verwendet werden. So ist „Fluticason“ nicht der freie Wirkstoff; der wirksame Bestandteil ist das Fluticason-17-propionat. Eine Umwandlung zu Fluticason am Wirkort findet nicht statt.

Da die arzneilich wirksamen Bestandteile der Glucocorticoide der Festbetragsgruppe einheitlich sind, stellt die Bezugnahme auf die molekularen Formen (Ester) eine einheitliche und sachgerechte Methodik dar. Der G-BA ist im Übrigen mit diesem Vorgehen

einem Vorschlag der pharmazeutischen Unternehmer aus der vorangegangenen Anhörung gefolgt.

#### Einwand (13):

*Die gewählte Variante der Vergleichsgrößen-Ermittlung auf der Basis der verordnungsgewichteten Einzelwirkstärken unter zusätzlicher Berücksichtigung eines Applikationsfaktors (basierend auf der Fachinformation) wird dieser Wirkstoffgruppe nicht gerecht und ist ungeeignet, um die Unterschiede zwischen den Wirkstoffen im Hinblick auf deren tägliche Dosierungsvariabilität angemessen abzubilden, da im Verordnungsalltag deutlich **unterschiedliche Therapiekonzepte** zur Anwendung kommen, die sich erheblich in der Anzahl der täglichen Hübe unterscheiden können. Dieses Vorgehen führt im vorliegenden Fall zu erheblichen, den Besonderheiten dieser Gruppe nicht gerecht werdenden Gewichtungen, welche sich namentlich in einer Unterbewertung der Wirkstärke der Kombination Fluticason/Salmeterol äußern.*

*Ein einheitlicher Applikationsfaktor für alle drei Kombinationen, wie er hier ermittelt wurde, ist aus methodischer Perspektive nicht plausibel, da sich die Dosis-Spannbreiten wirkstoffabhängig unterscheiden.*

*Für einen erheblichen Bereich des gemeinsamen Anwendungsgebietes kann der Applikationsfaktor von vornherein, aus systematischen Gründen, keine therapeutische Äquivalenz der Kombinationen widerspiegeln und ist somit nicht sachgerecht.*

*Der Methodik zur Ermittlung des Applikationsfaktors liegt die theoretische Annahme zu Grunde, dass bei mehreren möglichen Applikationsfrequenzen immer die niedrigstmögliche tägliche Hubzahl appliziert wird. Da bei der Bestimmung des Applikationsfaktors jedoch keine gleichzeitige Normierung auf den zu behandelnden Schweregrad der Erkrankung erfolgen kann, bleiben die Unterschiede zwischen den ICS-Komponenten dieser drei Kombinationen im Hinblick auf deren pharmakologische Wirkpotenz somit unberücksichtigt.*

*Stattdessen wird vorgeschlagen, die verordnungsgewichtete Gesamtwirkstärke gemäß § 3 der Anlage I der VerfO des G-BA als Vergleichsgröße heranzuziehen.*

## Bewertung:

Der G-BA setzt voraus, dass nur therapeutisch sinnvolle Packungen im Handel sind. Berücksichtigt wird bei der Ermittlung dieser Applikationsfrequenz die niedrigste Häufigkeit der täglichen Einnahme, die zur Erreichung des therapeutischen Ziels zugelassen ist. Die patientenindividuelle Dosierung (Anzahl der Hübe) kann nicht ermittelt werden und fließt entsprechend nicht in die Berechnung ein. Unbestimmte Applikationsfrequenzen (APFR), wie bei Bedarfstherapien der Fall, können folglich nicht berücksichtigt werden. Die Therapieschemata in der Erhaltungstherapie unterscheiden sich nicht (zweimal täglich 1 oder 2 Hübe). Entsprechend unten aufgeführter Begründung zur Berechnung der Vergleichsgröße für Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz wird in Analogie zu § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA sowie der bisherigen Verfahrenspraxis des G-BA die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt. Die Ermittlung der gewichteten Gesamtwirkstärke, wie von der Stellungnehmerin vorgeschlagen, wäre insoweit nicht sachgerecht, da u. a. die genannten Arzneimittel weder in zyklischen Therapien zur Anwendung gelangen noch die Packungsgröße einen für die Behandlungsschemata regelhaft relevanten Aspekt darstellt, sodass die gewählte Vorgehensweise nachvollziehbar und sachgerecht ist.

### **Berechnung der Vergleichsgröße für Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz:**

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 S. 5 SGB V wird in Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke der jeweiligen Wirkstoffe bestimmt. Sie wird nach Maßgabe der folgenden Methodik ermittelt.

#### **1. Ermittlung der gewichteten Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination**

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärkenkombinationen verschiedener Wirkstoffkombinationen zugelassen werden. Um der therapeutischen Relevanz des einzelnen Wirkstoffes innerhalb der Wirkstärkenkombinationen angemessen Rechnung zu tragen, ist ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck werden für jeden einzelnen Wirkstoff in der Wirkstoffkombination, die zu den im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V herangezogen.

Jeder wirkstoff-/wirkstärkenbezogene ermittelte prozentuale Verordnungsanteil wird zunächst abgerundet und zu diesem Ergebnis der Wert 1 addiert. Der Gewichtungswert ist also stets die nächst größere ganze Zahl. Jede Einzelwirkstärke wird dann mit ihrem Gewichtungswert multipliziert und als gewichtete Einzelwirkstärke je Wirkstoff der Wirkstoffkombination ausgewiesen.

## **2. Ermittlung der durchschnittlichen Einzelwirkstärke je Wirkstoff**

Anschließend werden für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination die gewichteten Einzelwirkstärken des Wirkstoffs addiert und durch die Summe der Gewichtungswerte des jeweiligen Wirkstoffs dividiert. Die so ermittelte durchschnittliche Einzelwirkstärke für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstoffkombination ergibt die vorläufige wirkstoffbezogene Vergleichsgröße. Diese berücksichtigt die Verordnungsrelevanz der einzelnen Wirkstärkenkombinationen.

$\sqrt{\text{VG Wirkstoff}} = \emptyset$  verordnungsgewichtete Einzelwirkstärke des Wirkstoffs der Wirkstoffkombination

## **3. Ermittlung der applikationsbezogenen Vergleichsgröße je Wirkstoff**

Bei den hier gruppierten Wirkstoffkombinationen unterscheiden sich die durchschnittlichen täglichen Einnahmefrequenzen der Wirkstoffkombinationen. Um die Vergleichsgröße sachgerecht berechnen zu können, werden die täglichen Applikationsfrequenzen (APFr) einbezogen. Liegt für die Wirkstoffkombination ein Mustertext des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vor, werden die Angaben der Applikationsfrequenzen entsprechend diesem übernommen. Liegt kein wirkstoffbezogener Mustertext vor, werden zur Ermittlung der Applikationsfrequenzen die jeweils aktuellsten verfügbaren Fachinformationen herangezogen.

Die Applikationsfrequenzen sind pro Wirkstoffkombination ggf. je nach gruppenspezifischen Besonderheiten entsprechend den verschiedenen Anwendungsgebieten und/oder Applikationssysteme zu kategorisieren. Liegen pro Kategorie mehrere Angaben vor, so wird für diese Kategorie die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt. Aus den für die Kategorien einer Wirkstoffkombination vorliegenden kleinstmöglichen Applikationsfrequenzen werden pro Wirkstoffkombination die verschiedenen Ausprägungen ermittelt. Der Durchschnittswert dieser Ausprägungen ( $\emptyset$  APFr-Wirkstoffkombination) ist der Applikationsfaktor (APF) der Wirkstoffkombination.

$\text{APF} = \emptyset$  APFr-Wirkstoffkombination

Sofern gruppenbezogen eine Standardisierung des Durchschnittswertes erforderlich ist, wird zu diesem Zweck die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe bestimmt. Die Standardapplikationsfrequenz der Festbetragsgruppe (APFr-Standard) ist die Applikationsfrequenz in der Festbetragsgruppe, die am häufigsten vorkommt, unabhängig von ihrer absoluten Größe. Der Applikationsfaktor APF ergibt sich dann aus dem Verhältnis des Durchschnittswertes und der Standardapplikationsfrequenz:

$$\frac{\text{Ø APFr-Wirkstoffkombination}}{\text{APF}} = \text{APFr Standard}$$

$$\text{APF} = \frac{\text{Ø APFr-Wirkstoffkombination}}{\text{APFr Standard}}$$

Der berechnete Applikationsfaktor (APF) wird anschließend mit den vorläufigen Vergleichsgrößen multipliziert und ergibt die endgültigen Vergleichsgrößen.

$$\text{VG} = \text{vVG} \times \text{APF}$$

Die VG wird grundsätzlich kaufmännisch gerundet und mit zwei Nachkommastellen festgelegt. Sofern gruppenspezifische Besonderheiten ein Abweichen von dem Rundungsgrundsatz erfordern, werden diese in den tragenden Gründen zur jeweiligen Festbetragsgruppe dokumentiert.

#### Einwand (14):

*Die erneut berechneten Vergleichsgrößen sind zwar formal richtig, jedoch spiegeln sie noch immer nicht die korrekten medizinisch-therapeutischen Äquivalenzen der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffkombinationen wider. Die Berechnung von Festbeträgen auf Basis der neuen Vergleichsgrößen würde noch immer zu einer verzerrten Bewertung therapeutisch gleichwertiger Kombinationen führen und keine wertmäßige Abbildung der therapeutischen Leistungsfähigkeit der betreffenden Wirkstoffkombinationen in ihren spezifischen Inhalationssystemen über die Festbeträge gewährleisten.*

#### Bewertung:

Die Vergleichsgrößen stellen die ordnungsgewichteten durchschnittlichen Einzelwirkstärken der jeweiligen Wirkstoffe in der entsprechenden Wirkstoffkombination dar, sie werden für jeden Wirkstoff in der Kombination ermittelt. Bei der Berechnung der Vergleichsgrößen werden aktuelle Verordnungsdaten berücksichtigt, diese sind daher von Äquivalenz- bzw. Äquipotenzangaben zu unterscheiden. Vergleichsgrößen bilden die realen Marktverhältnisse mit dem Ziel ab, Wirtschaftlichkeitsreserven in der GKV zu er-

schließen. Eine Gleichsetzung der Verhältnisse von Vergleichsgrößen und Äquipotenzen ist folglich nicht sachgerecht. 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 und ist somit nachvollziehbar, willkürfrei und transparent.

#### Einwand (15):

*Im medizinischen Alltag unterscheidet sich mit großer Wahrscheinlichkeit die Patientenklientel zwischen den verschiedenen Kombinationen. Das Prinzip hinreichend homogener Patientengruppen ist damit verletzt. Der zum Teil unterschiedliche Anwendungsbereich der verschiedenen Kombinationen innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebiets Asthma bronchiale kann sich folglich aus methodisch-systematischen Gründen grundsätzlich nicht in den gestellten Vergleichsgrößen widerspiegeln.*

*Die Kombination Fluticason/Salmeterol zum Beispiel wird, bedingt durch die unterschiedliche Wirkpotenz der Einzelkomponenten, vergleichsweise häufiger bei Patienten mit höherem Schweregrad des Asthmas eingesetzt. Um z. B. mit der Kombination Beclometason/Formoterol, die nur in einer Wirkstärke vorliegt, Patienten auch in höheren Schweregraden zu therapieren, muss eine Anhebung der Hubzahl erfolgen, damit die Patienten eine nach Leitlinien geforderte Steroiddosis erhalten; dies bedeutet jedoch auch, dass die Patienten zwangsläufig eine erhöhte Formoteroldosis erhalten und somit zusätzliche Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen.*

#### Bewertung:

Die fixe Kombination von inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta2-Sympathomimetika (*long acting beta-2 agonist*, LABA) wird in der „**Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma**“ (Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Langfassung 2. Auflage, Version 1.1, März 2010. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl\\_asthma\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf), Zugriff am 13.07.2010) grundsätzlich erst bei höhergradigem Asthma empfohlen (ab Stufe 3). Die drei Wirkstoffkombinationen des Festbetragsgruppenvorschlags enthalten jeweils ein Corticosteroid sowie ein langwirksames Beta2-Sympathomimetikum; sie haben eine vergleichbare therapeutische Wirkung und sind für das gemeinsame Anwendungsgebiet des Asthma bronchiale zugelassen. Die

Voraussetzungen zur Bildung einer Festbetragsgruppe in Stufe 3 gemäß 4. Kapitel § 20 Verfo des G-BA sind somit erfüllt.

Es bleibt festzuhalten, dass die therapeutische Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 SGB V keinesfalls gleichzusetzen ist mit einer freien Austauschbarkeit der Arzneimittel einer Festbetragsgruppe. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer Aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

### 3.2.4 Sonstige Einwände

Einwand (16):

*Das Bewertungsverfahren des IQWiG wird kritisiert.*

*Die zur Beurteilung anstehenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen haben nach der heftig zu kritisierenden Einschätzung des IQWiG angeblich keine unterschiedlichen Wirkungen. Das IQWiG anerkennt aber, dass der Vorteil einer Fixkombination vor Einzelsubstanzen in einer kontrollierten Studie (auf die das IQWiG seine Beurteilungen abstützt) gar nicht geprüft werden kann (auf die hinreichend dokumentierte Unzulänglichkeit kontrollierter Studien, den medizinischen Alltag abzubilden soll hier gar nicht eingegangen werden). Was das IQWiG aber versäumte, war die Beurteilung des Nebenwirkungspotentials sowohl der Einzel- als auch der Fixkombinationen antiasthmatischer Medikamente.*

Bewertung:

Der Bericht des IQWiG ist weder Voraussetzung für die Bildung der Festbetragsgruppe noch ist er Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

Im Übrigen hat die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses eingesetzte Arbeitsgruppe am 30.01.2009 gemäß 4. Kapitel § 8 Abs. 2 Verfo

des G-BA eine Plausibilitätsprüfung der IQWiG-Nutzenbewertung von „Fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag“ vorgenommen und ist u. a. zu den Ergebnissen gekommen, dass die Bewertung des IQWiG in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und dass eine dem § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

### **3.3 Fazit**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es wurde keine für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von einer oder mehreren der drei Wirkstoffkombinationen nachgewiesen. Gründe für eine Nichtein-  
gruppierung in die Festbetragsgruppe oder die Nichtbildung der Festbetragsgruppe liegen daher nicht vor. Die vorgeschlagene Bildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 ist sachgerecht und entspricht den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V.