

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage III Nummer 18 – Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombi-  
nation mit anderen Wirkstoffen**

Vom 22. November 2012

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>8</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>10</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	11
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	12
1.2	Mündliche Anhörung (Einladung) .....	20
2.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	26
3.	Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung.....	26
4.	Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich).....	27
4.1	Stellungnahme Astra Zeneca GmbH .....	27
4.2	Stellungnahme Pfizer Deutschland GmbH .....	35
4.3	Stellungnahme Horizon Pharma.....	39
4.4	Stellungnahme vfa.....	44
5.	Protokoll der mündlichen Anhörung.....	45

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlagen**

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V).

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Nach Anlage III Nr. 18 sind Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen.

Gegen die fixe Kombination von Wirkstoffen, wie auch von Antiphlogistika oder Antirheumatika mit anderen Wirkstoffen, spricht grundsätzlich, dass nur in Ausnahmefällen die Wirkstoffe die annähernd gleiche Pharmakokinetik und damit gleiche Wirkdauer besitzen, die sich zudem im Laufe der Therapie durch Enzyminduktion bzw. -hemmung unterschiedlich verändern kann. Allerdings ist für Patienten, die mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum behandelt werden, unter bestimmten Voraussetzungen eine Gastroprotektion angezeigt, welche durch die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers erfolgt.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung eines nichtsteroidalen Antiphlogistikum und eines Protonenpumpenhemmer in fixer Kombination (Wirkstoffe Naproxen und Esomeprazol) und dessen Inverkehrbringen zum 1. April 2012 hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben, dem durch eine Anpassung der Regelung in Nr. 18 der Anlage III Rechnung getragen wird.

Der G-BA sieht daher vor, einen Ausnahmetatbestand für die fixe Kombination aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit hohem gastroduodenalen Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI nicht ausreichend ist, aufzunehmen.

Für diese Patienten kommt die Behandlung mit einer Fixkombination in Betracht, im Übrigen ist die Behandlung entweder mit der freien Kombination aus einem NSAR und einem PPI oder nur mit einem NSAR zweckmäßiger.

Risikofaktoren für die Entstehung von NSAR-assoziierten gastrointestinalen Komplikationen sind unter anderem hohes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien, Kortikosteroiden, anderen NSAR, einschließlich niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen sowie gastrische und/oder duodenale Ulcera in der Vorgeschichte.

Eine Ausnahmeregelung für die ebenfalls zugelassene und in Verkehr befindliche fixe Kombination von Diclofenac und Misoprostol wird aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit von Misoprostol gegenüber PPIs als nicht gerechtfertigt angesehen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren hat sich eine Änderung dahingehend ergeben, dass vor dem Hintergrund der Wirksamkeit von PPIs bezogen auf duodenale Ulcera das Wort „gastrointestinal“ durch das Wort „gastroduodenal“ ersetzt wird. Da mit der Änderung einem Vorschlag eines Stellungnahmeberechtigten Rechnung getragen wird, ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren nicht erforderlich (vgl. 1. Kap. § 14 Abs.1 Satz 2 VerFO).

Sollte zukünftig ein NSAR in fixer Kombinationen mit einem anderen gastroprotektiven Wirkstoff zugelassen werden oder sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zu den PPI z.B. hinsichtlich der Risiken ändern, wird der G-BA die Ausnahmeregelung entsprechend überprüfen und ggf. anpassen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III Nummer 18 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 11. Juni 2012 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. Juni 2012 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Es sind 4 schriftliche Stellungnahmen eingegangen. Die drei Stellungnahmeberechtigten wurden mit Schreiben vom 17. Oktober 2012 zu einer mündlichen Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 SGB V i.V.m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des G-BA eingeladen, die am 6. November 2012 stattfand.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat im Anschluss an die mündliche Anhörung in seiner Sitzung am 6. November 2012 den Beschlussentwurf zur Änderung Anlage III Nummer 18 abschließend konsentiert.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23./24. April 2012 8. Mai 2012	Beratung über ein Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers zum Verordnungsausschluss in Nr. 18 der Anlage III
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2012	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2012	Beratung zu den schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2012	Mündliche Anhörung Konsentierung des Beschlussentwurfs
Plenum	22. November 2012	Beschlussfassung

Berlin, den 22. November 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Nummer 18 – Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

Vom 22. November 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. November 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2012 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31.03.2009), zuletzt geändert am 22. November 2012 (BAnz 05.12.2012 B4), wie folgt zu ändern:

Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird in Nummer 18 wie folgt geändert:

In der linken Spalte wird folgender Spiegelstrich angefügt:

- „ausgenommen sind fixe Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit hohem gastroduodenalen Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/ oder PPI nicht ausreichend ist.“

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213 @bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 05. Dezember 2012  
AZ 213 - 21432 - 01

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom  
22. November 2012**

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage III Nummer 18– Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer  
Kombination mit anderen Wirkstoffen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 22. November 2012 über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1

## 6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 24. Dezember 2012  
BAnz AT 24.12.2012 B5  
Seite 1 von 1

---

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage III Nummer 18 – Antiphlogistika oder Antirheumatika  
in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

**Vom 22. November 2012**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. November 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2012 (BAnz AT 05.12.2012 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird in Nummer 18 wie folgt geändert:  
In der linken Spalte wird folgender Spiegelstrich angefügt:

- „ausgenommen sind fixe Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit hohem gastroduodenalen Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI nicht ausreichend ist.“

II.

Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

---

## B. Bewertungsverfahren

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V).

Nach Anlage III Nr. 18 sind Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen.

Gegen die fixe Kombination von Wirkstoffen, wie auch von Antiphlogistika oder Antirheumatika mit anderen Wirkstoffen, spricht grundsätzlich, dass nur in Ausnahmefällen die Wirkstoffe die annähernd gleiche Pharmakokinetik und damit gleiche Wirkdauer besitzen, die sich zudem im Laufe der Therapie durch Enzyminduktion bzw. -hemmung unterschiedlich verändern kann.

Allerdings ist für Patienten, die mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum behandelt werden, unter bestimmten Voraussetzungen eine Gastroprotektion angezeigt, welche durch die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers erfolgt.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung eines nichtsteroidalen Antiphlogistikum und eines Protonenpumpenhemmer in fixer Kombination (Wirkstoffe Naproxen und Esomeprazol) und dessen Inverkehrbringen zum 1. April 2012 hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben, dem durch eine Anpassung der Regelung in Nr. 18 der Anlage III Rechnung getragen wird.

Der G-BA sieht daher vor, einen Ausnahmetatbestand für die fixe Kombination aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit hohem gastroduodenalen Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI nicht ausreichend ist, aufzunehmen.

Für diese Patienten kommt die Behandlung mit einer Fixkombination in Betracht, im Übrigen ist die Behandlung entweder mit der freien Kombination aus einem NSAR und einem PPI oder nur mit einem NSAR zweckmäßiger.

Risikofaktoren für die Entstehung von NSAR-assoziierten gastrointestinalen Komplikationen sind unter anderem hohes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien, Kortikosteroiden, anderen NSAR, einschließlich niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen sowie gastrische und/oder duodenale Ulcera in der Vorgeschichte.



Eine Ausnahmeregelung für die ebenfalls zugelassene und in Verkehr befindliche fixe Kombination von Diclofenac und Misoprostol wird aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit von Misoprostol gegenüber PPIs als nicht gerechtfertigt angesehen.

Die Bewertung bezieht insbesondere die Ergebnisse des Cochrane-Review (Rostom et al., 2010) ein<sup>1</sup>. Dort wird als Ergebnis diskutiert, dass PPIs (und H<sub>2</sub>-Antagonisten) besser vertragen werden als Misoprostol und NSAR-bedingte dyspeptische Symptome reduzieren. Auch wenn insbesondere höhere Dosen des Misoprostols mit Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden, wird die Verwendung niedriger Dosen zur Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund des geringeren Wirkungsgrades in Frage gestellt.

Auch die AkdÄ kommt in ihren Therapieempfehlungen zu dem Schluss, dass „als Magenschutztherapie die prophylaktische Gabe eines PPI, z. B. Omeprazol (20 mg/Tag), empfohlen werden“ kann und Misoprostol „vor allem wegen häufiger gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Bauchschmerzen und seiner geringeren Wirksamkeit für die Prophylaxe von Duodenalulzera nicht als Mittel der ersten Wahl zu empfehlen“ ist.<sup>2</sup>

Sollte zukünftig ein NSAR in fixer Kombinationen mit einem anderen gastroprotektiven Wirkstoff zugelassen werden oder sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zu den PPI z.B. hinsichtlich der Risiken ändern, wird der G-BA die Ausnahmeregelung entsprechend überprüfen und ggf. anpassen.

---

<sup>1</sup> Rostom et al.: „Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers“, Cochrane Library 2010

<sup>2</sup> AkdÄ: „Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen“, 3. Auflage 2008, Arzneverordnung in der Praxis, Band 35 Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) November 2008

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 26.07.2012 B2).

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

## 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
24. Juli 2012

### **Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III Nummer 18 – Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2012 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll in:

- **Nr. 18 - Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

geändert werden.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**24. August 2012**

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 eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses 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.

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

### 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.

Muster		
Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	2	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	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>
HTA-Doku- ment	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

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 18 – Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

Vom 11. Juni 2012

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2012 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird in Nummer 18 wie folgt geändert:
  1. In der linken Spalte wird folgender Spiegelstrich angefügt:
    - „ausgenommen sind fixe Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit hohem gastrointestinales Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/ oder PPI nicht ausreichend ist.“
- II. Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 18 – Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

Vom 11. Juni 2012

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	3
4. Stellungnahmeberechtigte .....	3



## 1. Rechtsgrundlage

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V).

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Anlage III Nr. 18 sind Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen.

Gegen die fixe Kombination von Wirkstoffen, wie auch von Antiphlogistika oder Antirheumatika mit anderen Wirkstoffen, spricht grundsätzlich, dass

- die Zahl von Nebenwirkungen, insbesondere die Zahl allergischer Reaktionen meist umso größer ist, je mehr Wirkstoffe gleichzeitig eingenommen werden,
  - nur in Ausnahmefällen die Wirkstoffe die annähernd gleiche Pharmakokinetik und damit gleiche Wirkdauer besitzen, die sich zudem im Laufe der Therapie durch Enzyminduktion bzw. -hemmung unterschiedlich verändern kann,
- und
- die Therapie und eventuelle Interaktionen bei der gleichzeitigen Anwendung verschiedener Wirkstoffe unübersichtlicher werden.

Allerdings ist für Patienten, die mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum behandelt werden, unter bestimmten Voraussetzungen eine Gastroprotektion angezeigt, welche durch die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpenhemmers erfolgt.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung eines nichtsteroidalen Antiphlogistikum und eines Protonenpumpenhemmer in fixer Kombination (Wirkstoffe Naproxen und Esomeprazol) und dessen Inverkehrbringen zum 1. April 2012, hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben, dem durch eine Anpassung der Regelung in Nr. 18 der Anlage III Rechnung getragen wird.

Der G-BA sieht daher vor, einen Ausnahmetatbestand für die fixe Kombination aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit hohem gastrointestinales Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI nicht ausreichend ist, aufzunehmen.

Für diese Patienten kommt die Behandlung mit einer Fixkombination in Betracht, im Übrigen ist die Behandlung entweder mit der freien Kombination aus einem NSAR und einem PPI oder nur mit einem NSAR zweckmäßiger.

Risikofaktoren für die Entstehung von NSAR-assoziierten gastrointestinalen Komplikationen sind unter anderem hohes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien, Kortikosteroiden, anderen NSAR, einschließlich niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen sowie gastrische und/oder duodenale Ulcera in der Vorgeschichte.

Eine Ausnahmeregelung für die ebenfalls zugelassene und in Verkehr befindliche fixe Kombination von Diclofenac und Misoprostol wird aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit von Misoprostol gegenüber PPIs als nicht gerechtfertigt angesehen.

### 3. Verfahrensablauf

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III Nummer 18 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 11. Juni 2012 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. Juni 2012 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23./24. April 2012 8. Mai 2012	Beratung über ein Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers zum Verordnungsausschluss in Nr. 18 der Anlage III
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2012	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

### 4. Stellungnahmeberechtigte

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubirstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

AstraZeneca GmbH  
Herrn Dr. Dirk Holler  
Herrn Dr. Claus Runge  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

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

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
17. Oktober 2012

### **Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter Herr Dr. Holler,  
Sehr geehrter Herr Dr. Runge,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich der

#### **Nr. 18 - Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 6. November 2012  
um 12:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.  
An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V  
Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum 30. Oktober 2012 per E-Mail (nutzenbewertung@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

-  
Mit freundlichen Grüßen

*i.V. Hahn*  
i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 08, 10596 Berlin

Pfizer Deutschland GmbH  
Herrn Dr. Björn Wagner  
Linkstraße 10  
10785 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

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

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
PN/uh

**Datum:**  
17. Oktober 2012

**Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung  
der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrter Herr Dr. Wagner,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich der

**Nr. 18 - Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen  
Wirkstoffen**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 6. November 2012  
um 12:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V  
Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum 30. Oktober 2012 per E-Mail (nutzenbewertung@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

  
i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Verband Forschender Arzneimittelher-  
steller e.V. (vfa)  
Herrn Dr. Siegfried Throm  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

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

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
17. Oktober 2012

### Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrter Herr Dr. Throm,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III bezüglich der

#### **Nr. 18 - Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 6. November 2012  
um 12:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.  
An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 92 Abs. 3a SGB V  
Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

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



Bitte teilen Sie uns bis zum 30. Oktober 2012 per E-Mail (nutzenbewertung@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

-  
Mit freundlichen Grüßen

*i. V. Herr*

i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

## 2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Deutschland GmbH	22. August 2012
AstraZeneca GmbH	24. August 2012
Horizon Pharma (nicht stellungnahmeberechtigt)	24. August 2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	24. August 2012

## 3. Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer/innen
AstraZeneca GmbH	Herr Dr. Claus Runge Herr Lars Grönke
Pfizer Deutschland GmbH	Frau Dr. Anne Eberhard Herr Dr. Henning Borwieck
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Frau Judith Weigel

## 4. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

### 4.1 Stellungnahme Astra Zeneca GmbH

#### Einwand

Die Firma Astra Zeneca GmbH geht nach aktueller Rechtslage davon aus, dass ihr Produkt Vimovo™ für die gesamte Zulassungspopulation zweckmäßig und zu Lasten der GKV verordnungsfähig sei und bezieht ihre Stellungnahme auf die Frage, ob dies auch nach Inkrafttreten der hier zur Anhörung gestellten Ausnahmeregelung noch der Fall wäre.

Vimovo™ wurde im Februar 2012 zugelassen für die Indikation:

*„Symptomatische Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis bei Patienten, bei denen das Risiko für eine Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera besteht, die durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können und bei denen eine Behandlung mit geringeren Naproxen-Dosen oder mit anderen NSAR als nicht ausreichend erachtet wird.“*

Nach Auffassung der Firma Astra Zeneca GmbH verstößt die vorgeschlagene Änderung und respektive vorgenommene Begrenzung des Ausnahmetatbestandes auf Patienten „mit hohem gastrointestinales Risiko bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/ oder PPI nicht ausreichend ist“, gegen die gesetzlichen Anforderungen an einen Verordnungs Ausschluss bzw. eine Verordnungseinschränkung von Vimovo™.

Die der Firma Astra Zeneca GmbH schlägt deshalb folgende ihrer Auffassung nach eindeutiger Formulierung vor, die nicht als Verordnungseinschränkung für Vimovo™ fehlinterpretiert werden könne:

*„ausgenommen sind fixe Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten, mit hohem gastrointestinales Risiko bei denen das Risiko für eine Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera besteht, die durch NSAR hervorgerufen werden können und bei denen eine Behandlung mit niedrigeren geringeren Dosen des in der Kombination enthaltenen NSAR oder mit anderen NSAR und/oder PPI als nicht ausreichend erachtet wird ist.“*

Im Übrigen sei die Fixkombination Vimovo™ nicht nur zweckmäßig, sondern auch wirtschaftlich. Der Preis von Vimovo™ liege auf dem Festbetragsniveau der in Vimovo™ enthaltenen Einzelwirkstoffe Naproxen und Esomeprazol. Für Esomeprazol sei der Festbetrag für 1x 20mg statt 2x 20mg in der Berechnung der Tagestherapiekosten berücksichtigt worden. Zum 01.08.2012 sei der Preis von Vimovo™ gesenkt worden, um Anpassungen im Festbetragsumfeld entsprechend zu berücksichtigen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung verweist die Firma AstraZeneca u.a. hinsichtlich des Stellenwertes von Naproxen im Vergleich zu Diclofenac und Ibuprofen zusätzlich auf eine Veröffentlichung im arznei-telegramm sowie der EMA.

Hierzu im Einzelnen:

### **Rechtliche Begründung AstraZeneca**

Mit dem zum 01.01.2011 in Kraft getretenen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ist explizit geregelt, dass zugelassene Arzneitherapien nur dann wegen Unzweckmäßigkeit ausgeschlossen werden dürfen, wenn die Unzweckmäßigkeit des jeweiligen Arzneimittels vom G-BA erwiesen wurde. Der Nachweis der Unzweckmäßigkeit muss dabei vom G-BA mit hoher Sicherheit erbracht werden (BT-Drs. 17/3698, S. 52).

Gemäß §92 Abs. 2 S. 12 SGB V sei der Nutzen von Vimovo™ für den G-BA mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung für dieses Patientenkollektiv bindend festgestellt. Eine Verordnungseinschränkung könne daher nicht darauf gestützt werden, dass ein Nutzen für diese Patientenpopulation gegenüber dem G-BA nicht nachgewiesen worden sei. Ein Verordnungsaußchluss könne auch nicht darauf gestützt werden, dass Vimovo™ hinsichtlich dieser Patientengruppe gegenüber Therapiealternativen unterlegen sei, da entsprechende Nachweise gem. § 92 Abs. 1 Satz 1 4. Halbs. 1. Var. SGB V nicht ermittelt worden seien. Ein solcher unter dem Aspekt des medizinischen Nutzens von den Feststellungen der Zulassungsbehörde abweichender Beleg würde auch nicht erbracht werden können, da der Einsatz der Fixkombination bei diesem Patientenkollektiv zweckmäßig sei.

Ein Verordnungsaußchluss oder eine Verordnungseinschränkung von Vimovo™ durch die Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 18 verstoße daher gegen § 92 Abs. 1 4. Hs. SGB V in der seit 01.01.2011 geltenden Fassung, da die Voraussetzungen für einen Verordnungsaußschluss oder eine Verordnungseinschränkung wegen Unzweckmäßigkeit mangels Nachweisen durch den G-BA nicht erfüllt seien.

Die Firma Astra Zeneca GmbH kommt daher zu dem Ergebnis, dass Vimovo™ daher für die gesamte Zulassungspopulation zu Lasten der GKV verordnungsfähig sei. Aus diesen Gründen müsse die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie die Verordnungsfähigkeit von Vimovo™ für die gesamte Zulassungspopulation sicherstellen.

### **Bewertung:**

Die vorgetragenen Einwände sind unbegründet. Die Gesetzesänderung des § 92 Abs.1 Satz 1 SGB V durch das AMNOG führt nicht dazu, dass die Regelungen in der Anlage III AM-RL im Allgemeinen noch die Regelung in Nr.18 AM-RL im Besonderen unwirksam werden. Denn die Änderung oder der Wegfall der Ermächtigungsgrundlage einer untergesetzlichen Norm berührt nicht per se deren Rechtswirksamkeit (vgl BSG, Urteil vom 1.3.2012, B 1 KR 7/10 R, zitiert nach [www.bsg.bund.de](http://www.bsg.bund.de) Rn.61 m.w.N. aus der verwaltungsgerichtlichen Rechtsprechung, zu Rechtsverordnungen zB BVerwG Buchholz 451.20 § 139i GewO Nr 1 = GewArch 1997, 245; vgl auch BVerfGE 14, 245, 249; BVerfGE 78, 179, 198). Wie das BSG in seiner Entscheidung vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R herausgearbeitet hat, haben die vom G-BA in § 16 AM-RL festgelegten Vorgaben für eine wirtschaftliche und zweckmäßige Verordnungsweise von Arzneimitteln auch am Maßstab des § 92 Abs.1 Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V (idF AMNOG) Bestand. Ausgehend hiervon haben die in Nr. 18 AM-RL vorgesehenen Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von fixen Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer ihre Rechtsgrundlage in § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 iVm Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V. Danach kann der GBA generell die vertragsärztliche "Erbringung und Verordnung von Leistungen oder Maßnahmen einschränken oder ausschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind; er kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder thera-

peutischen Nutzen verfügbar ist." Wie das Bundessozialgericht (BSG) in seiner Entscheidung vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R hervorgehoben hat, folgt aus dem hohen Rang des Wirtschaftlichkeitsgebots, dass die in § 92 Abs.1 Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V (idF AM-NOG) festgelegten Grundsätze über unwirtschaftliche und/oder unzweckmäßige Verordnungen für alle in § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.1 bis 15 SGB V genannten Richtlinien gelten und damit auch für die AM-RL gemäß § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.6 SGB V, der durch die Einleitungsvorschriften in § 92 Abs.1 Satz 1 SGB V (mit auch Teilsatz 3 und 4) vorgeprägt werde (so ausdrücklich BSG, Urteil vom 14.12.2011, B 6 KA 29/10 R, zitiert nach www.bsg.bund.de, Rn. 28). Auf der Basis dieser Rechtsgrundlage hat der G-BA in § 16 Abs.1 Nr.3, Abs.2 Nr.5 iVm Abs.3 AM-RL in ermächtigungskonformer Weise (siehe dazu BSG, a.a.O.,Rn. 40) nähere Vorgaben speziell zur wirtschaftlichen bzw. zweckmäßigen Ordnungsweise von fixen Wirkstoffkombinationen festgelegt. Nach dem Sinn und Zweck der Regelung in § 16 Abs. 2 Nr. 5 AM-RL ist grundsätzlich der Verordnung von Monopräparaten vor dem Einsatz von fixen Wirkstoffkombinationen der Vorzug zu geben, wenn mit therapeutisch gleichwertigen Monopräparaten das angestrebte Behandlungsziel medizinisch zweckmäßiger und/oder kostengünstiger erreicht werden kann. Der medizinische Grund für die vorrangige Verordnung von Monopräparaten im Verhältnis zu fixen Wirkstoffkombinationen liegt darin, dass bei fixen Kombinationen von Wirkstoffen deren Zusammenspiel nicht je nach dem konkreten Krankheitsstadium und der individuellen Befindlichkeit variiert werden kann, weil die Mengen im Verhältnis zueinander in unveränderlicher Weise feststehen (vgl. BSG, a.a.O.,Rn. 39). „Auf dieser Basis hat der GBA zur Schlussfolgerung kommen dürfen, dass statt fixer Wirkstoffkombinationen im Regelfall das Behandlungsziel medizinisch zweckmäßiger und/oder kostengünstiger durch die Verordnung von Monopräparaten erreicht werden kann (BSG, a.a.O. Rn.40).

Am Maßstab dieser Grundsätze erweist sich die Regelung zur Verordnungsfähigkeit von fixen Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) als sachgerecht und rechtmäßig.

Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist, dass für Patienten, die mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum behandelt werden, unter bestimmten Voraussetzungen eine Gastroprotektion angezeigt ist, welche durch die zusätzliche Gabe eines PPI erfolgt. Dies berücksichtigend beschränkt der in Nr. 18 AM-RL vorgesehene Ausnahmetatbestand auf die medizinisch notwendigen Fälle.

### **Medizinische Begründung AstraZeneca:**

#### **- Gastrointestinales Risiko**

Zur Formulierung „hohes gastrointestinales Risiko“ verweist die Firma Astra Zeneca GmbH auf die ‚Tragenden Gründe‘ zur Beschlussvorlage sowie auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“.

Der G-BA führe selbst die Risikofaktoren gemäß Fachinformation von Vimovo<sup>TM</sup> bzw. Leitlinie in den Tragenden Gründen für die hier zur Anhörung gestellte Richtlinien-Änderung aus. Die Firma Astra Zeneca GmbH geht daher davon aus, dass der G-BA mit der Formulierung „hohes gastrointestinales Risiko“ denselben Sachverhalt im Sinn hat, stellt aber fest, dass diese Formulierung weniger eindeutig sei als diejenige in der Zulassung von Vimovo<sup>TM</sup> und daher als Verordnungseinschränkung fehlinterpretiert werden dürfte. In der Zulassung von Vimovo<sup>TM</sup> werde von einem „Risiko für gastrischen und/oder duodenalen Ulzera“ gesprochen; damit sei eindeutig spezifiziert, welcher Grad gastrointestinalen Risikos konkret gemeint sei.

Die Firma Astra Zeneca GmbH spricht sich daher für eine entsprechende Überarbeitung der hier zur Anhörung gestellten Formulierung, von „hohes gastrointestinales Risiko“ in „bei de-

nen das Risiko für eine Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera besteht, die durch NSAR hervorgerufen werden können“ aus.

### **Bewertung:**

Zur vorgeschlagenen Änderung „*hohes gastrointestinales Risiko*“ in „*Risiko für gastrischen und/oder duodenalen Ulcera*“ entsprechend den Angaben in der Fachinformation von Vimovo™ ist zunächst festzustellen, dass „gastrointestinal“ den Magen-Darm-Trakt (Syn. Gastrointestinaltrakt, von griech. gaster Magen und lat. intestinum Darm) beschreibt, welcher den Zwölffingerdarm (Duodenum) umfasst. Insofern stellt der Begriff „gastrointestinal“ eine umfassendere Beschreibung dar und wird so auch von der AkdÄ und im Übrigen auch an verschiedenen Stellen in der Fachinformation von Vimovo™ selbst verwendet.

Es ist aber davon auszugehen, dass auch der Einsatz von Vimovo™ entsprechend der Zulassung nur für solche Patienten mit einem - aufgrund der dort aufgeführten Risikofaktoren bestehendem, über das grundsätzlich bestehende Risiko hinausgehenden – erhöhten bzw. hohen gastrointestinalen Risiko vorgesehen ist.

NSAR besitzen per se ein Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen. Auch in der Fachinformation von Vimovo™ wird ausgeführt, dass die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Naproxen bzw. NSAR den Verdauungstrakt betreffen. In der Fachinformation von Vimovo™ werden als Risikofaktoren für die Entstehung von NSAR-assoziierten gastrointestinalen Komplikationen genannt: *„unter anderem hohes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen, Kortikosteroiden, anderen NSAR, einschließlich niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen sowie gastrische und/oder duodenale Ulcera in der Vorgeschichte.“*

Auch die AkdÄ geht in ihren Therapieempfehlungen davon aus, dass „bei Patienten mit einem hohen gastrointestinalen Risiko die Kombination eines t-NSAR mit einem PPI als Therapie der ersten Wahl angesehen“ wird, denn für Patienten ohne erhöhtes gastrointestinales Risiko liegen bislang keine Belege zum Nutzen einer zusätzlichen Gabe von PPI bei Therapie mit t-NSAR oder COX-2-Hemmern vor.

Vor dem Hintergrund der Wirksamkeit von PPIs bezogen auf duodenale Ulcera erscheint es jedoch gerechtfertigt, die Formulierung „gastrointestinal“ in „gastroduodenal“ abzuändern.

### ***Medizinische Begründung AstraZeneca:***

- ***Formulierung „mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI nicht ausreichend ist“***

Nach Auffassung der Firma Astra Zeneca GmbH könne die genutzte Formulierung „des NSAR“ zur Fehlinterpretation durch den behandelnden Arzt führen. Dieser könnte die Gabe des in der Fixkombination enthaltenen NSAR als zwingende Voraussetzung für die Therapie mit der Fixkombination ansehen. Dies widerspräche jedoch der Zulassung, nach der Vimovo™ angezeigt ist, wenn eine Behandlung (entweder) mit niedrigeren Dosen von Naproxen oder mit anderen NSAR als nicht ausreichend erachtet wird. Die Zulassung von Vimovo™ spiegelt damit letztlich auch den aktuellen Stand des medizinischen Wissens wider: Laut der Kommission Pharmakotherapie der DGRh ist u.a. bei ausbleibendem Therapieerfolg ein Präparatwechsel möglich, da ein anderes NSAR noch zum gewünschten Erfolg führen könnte.

Eine Angleichung der Formulierung an den Zulassungstext durch die Ergänzung „des in der Kombination enthaltenen NSAR oder mit anderen NSAR“ sei deshalb aus Sicht von AstraZeneca notwendig und vermeide Fehlinterpretationen durch die behandelnden Ärzte.

Auch die Formulierung „und/oder PPI“ biete Raum für Fehlinterpretationen. So könnte die Formulierung als Verordnungsbeschränkung missverstanden werden. Es gäbe zum Einen keine medizinische Rationale, den Einsatz der Fixkombination auf Patienten zu beschränken, die bereits mit einem PPI vorbehandelt worden sind. Da das gastrointestinale Risiko bei Dosis-Eskalation eines NSAR steige bekanntlich, es sei üblich, bei höheren Dosen NSAR eine Gastroprotektion zu initialisieren. Dem würde die interdisziplinäre DGRh-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ Rechnung tragen, die die NSAR-Dosis als einen Risikofaktor listet.

Zum Anderen sei diese Formulierung in Bezug auf Vimovo<sup>TM</sup> vermutlich sogar irreführend; sie könnte dahingehend gedeutet werden, dass die in Vimovo<sup>TM</sup> enthaltene PPI-Dosis zu hoch, und damit ggf. riskant für die Patienten sein könnte. Die in Vimovo<sup>TM</sup> enthaltene Wirkstoffmenge des PPI sei jedoch auf Grund der pharmakokinetischen Besonderheiten in der speziell entwickelten Galenik der Fixkombination im Rahmen des zugelassenen Anwendungsgebietes medizinisch zweckmäßig – ansonsten hätte dieser Fixkombination in diesem Anwendungsgebiet kein günstiges Nutzen-Risiko-Profil zugesprochen werden können, und sie wäre nicht zugelassen worden.

Die Firma AstraZeneca GmbH sieht es somit als erforderlich an, die Formulierung „und/oder PPI“ zu streichen und an die Zulassung anzugleichen. Dies würde auch mögliche Fehlinterpretationen, die mit dem Eindruck einer Verordnungsbeschränkung einhergehen, vermeiden.

Die gewählte Formulierung „nicht ausreichend ist“ impliziere einen objektivierbaren Maßstab. Die Formulierung in der Zulassung – „als nicht ausreichend erachtet wird“ – hingegen stelle analog der Zulassung auf die subjektive Beurteilung des Patienten durch den behandelnden Arzt ab, die selbstverständlich medizinisch gerechtfertigt sein müsse.

Deshalb sei eine Angleichung der Formulierung an die Zulassung – „als nicht ausreichend erachtet wird“ - notwendig, um Fehlinterpretationen der Arzneimittelrichtlinie zu vermeiden.

### **Bewertung:**

Zu der vorgeschlagenen Änderungen zur Vermeidung von Fehlinterpretationen ist Folgendes festzustellen:

Grundsätzlich sind NSAR aufgrund ihrer (gastrointestinalen) Nebenwirkungen nur in niedrigster notwendiger Dosierung und kürzester möglicher Dauer anzuwenden.

Bei der Entscheidung für die Verordnung eines NSAR sowie im weiteren Verlauf müssen vom verordnenden Arzt im Rahmen der Nutzen- /Risikobeurteilung bei jedem Patienten individuell das gastrointestinale Risiko sowie weitere Risiken jeweils neu abgewogen und das therapeutische Vorgehen z.B. im Hinblick auf eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des NSAR oder die zusätzliche Gabe eines PPI bewertet werden.

Entsprechendes wird auch in der Fachinformation von Vimovo<sup>TM</sup> ausgeführt: *„Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten ohne vorhergehende NSAR-Behandlung sollten niedrigere Tagesdosen von Naproxen oder einem anderen NSAR in Erwägung gezogen werden.“*

*Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg als nicht geeignet angesehen wird, sollten alternative Behandlungsregime eingesetzt werden. Um individuelle Behandlungserfolge zu*

*erzielen, sollte die Behandlung unter regelmäßiger Kontrolle der Patienten fortgeführt werden und bei ausbleibendem Behandlungserfolg abgebrochen werden.“*

Auch für den Einsatz eines PPIs gilt aufgrund der dosisabhängigen Nebenwirkungen, dass die niedrigst notwendige Dosierung zu wählen ist. So schlagen z.B. die Therapieempfehlungen der AkdÄ 20mg Omeprazol vor.

Entsprechend den Grundsätzen einer rationalen Arzneimitteltherapie ist insbesondere bei der Entscheidung für die Verordnung eines NSARs davon auszugehen, dass der Arzt zunächst Monopräparate verordnet, um je nach konkretem Krankheitsstadium und individueller Befindlichkeit variieren zu können. Wenn die in der patientenindividuellen Behandlungssituation geeigneten Wirkstoffe und in entsprechender Dosierung auch in fixer Kombination verfügbar sind, kann auch die Verordnung einer solchen Fixkombination medizinisch sinnvoll und zweckmäßig sein.

Insofern schließt die Ausnahmeregelung eine Verordnung von Vimovo™ bei bestimmten Patienten mit der entsprechenden individuellen Indikation für den Einsatz von Naproxen und Esomeprazol in der in Vimovo™ enthaltenen Dosierung, auch bei Vorbehandlung mit einem anderen NSAR nicht aus. Der Einsatz von Vimovo™ ist andererseits aber auch wegen der hohen Dosierung von Naproxen und Esomeprazol nicht bei allen Patienten, die mit NSAR zu behandeln sind und zusätzlich einen PPI benötigen, angezeigt. Nichts anderes ergibt sich auch aus den Therapieempfehlungen der AkdÄ.

Da in der Fachinformation von Vimovo™ selbst die Begrifflichkeit „*niedrigste wirksame Dosis*“ und „*niedrigere Tagesdosen*“ verwendet wird, ist die vorgeschlagene Änderung „*niedrigeren geringeren Dosen*“ nicht nachvollziehbar.

Zu der vorgeschlagenen Änderung der Formulierung „nicht ausreichend ist“ zu „als nicht ausreichend erachtet wird“ ist festzustellen:

Die auf den Grundsätzen einer rationalen Arzneimitteltherapie gründenden Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung von fixen Wirkstoffkombinationen gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 Teilsatz 3 und 4 SGB V i V m § 16 Abs. 1 Nr. 3, Abs. 2 Nr. 5 i V m Abs. 3 AM-RL rechtfertigen es, vor dem Hintergrund des hohen Ranges des Wirtschaftlichkeitsgebotes mit der Wendung „nicht ausreichend ist“ einen objektivierbaren Maßstab als tatbestandliche Voraussetzung für den Einsatz der fixen Wirkstoffkombination festzulegen. Der hiergegen vom Stellungnehmer vorgebrachte Einwand, dass die in Rede stehende Formulierung vom Wortlaut der Zulassung abweiche, die mit der Wendung „als nicht ausreichend erachtet wird“ auf die subjektive Beurteilung des Patienten durch den behandelnden Arzt abstelle, und deshalb zu Fehlinterpretationen verleite, verfährt nicht. Zum einen rechtfertigt die vom Zulassungsrecht des AMG abweichende gesetzliche Zweckrichtung des SGB V - Gewährleistung einer zweckmäßigen und wirtschaftlichen Ordnungsweise - über die mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet eines Arzneimittels festgelegten Anwendungsvoraussetzungen hinausgehende Anforderungen an die Verordnung des Arzneimittels festzulegen, sofern dies zur Vermeidung von unwirtschaftlichen bzw. unzweckmäßigen Verordnungen erforderlich ist. Die Ausrichtung der Verordnung von fixen Wirkstoffkombinationen an objektivierbaren Maßstäben ist in diesem Sinne geeignet, diese Zweckerreichung zu fördern. Zum anderen wohnt auch der objektiven Feststellung, dass eine Behandlung entweder mit der freien Kombination aus einem aus NSAR und einem PPI oder nur mit einem NSAR nicht ausreichend ist, eine vorgängige subjektive Beurteilung des Patienten durch den behandelnden Arzt denknotwendig inne.

### **Medizinische Begründung Astra Zeneca:**

- „**Counteracting**“ und „**Simplify**“



Darüber hinaus kommentiert die Firma AstraZeneca GmbH Ausführungen in den Tragenden Gründen:

Vimovo™ sei eine fixe Kombination aus schnell freisetzendem Esomeprazol (immediate release, IR) und magensaftresistentem (enteric coated, EC) Naproxen und gewährleistet als Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung eine sequentielle Abgabe der Wirkstoffe.

Basierend auf den Prinzipien „Counteracting“ und „Simplify“ könnten für Vimovo™ folgende Vorteile abgeleitet werden:

- Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen

Das Prinzip „Counteracting“, das als medizinische Rationale der Entwicklung von Fixkombinationen zugrunde liegt, bedeutet, dass zwei Arzneistoffe fix kombiniert werden, von denen der eine Wirkstoff Nebenwirkungen hervorruft, welche aber unmittelbar durch den zweiten in der fixen Kombination vorhandenen Wirkstoff minimiert werden.

Dieses sei bei Vimovo™ der Fall. Durch die fixe Kombination aus Naproxen und Esomeprazol werden die Nebenwirkungen reduziert, die auf die NSAR-Komponente zurückzuführen sind und potentiell zu gastrointestinalen Komplikationen, wie z. B. Läsionen, Ulzerationen, Blutungen oder Perforationen von Ulzerationen führen. Die Kombination aus NSAR und PPI ist in der Behandlung chronischer Schmerzen eine medizinisch begründete Wirkstoffkombination. Die Fixkombination sichert durch die Kombination der Einzelsubstanzen mit jeder Dosis NSAR auch eine galenisch abgestimmte und damit gesicherte PPI-Gastroprotektion.

- Interaktionen zwischen den Einzelsubstanzen nicht bekannt

In der Fachinformation von Vimovo™ werde aufgeführt, dass es keine bekannten Wechselwirkungen zwischen Esomeprazol und Naproxen gibt. Zudem seien in einer Phase-III-Studie über 1 Jahr mit der Einnahme von Vimovo™ auch keine zusätzlichen aus der Langzeitanwendung resultierenden unerwünschten Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte beobachtet worden.

- Vereinfachung der Therapie und erhöhte Patientensicherheit

Das Prinzip „Simplify“ bedeute, dass sich durch die Kombination der beiden Einzelsubstanzen in einer Tablette eine Vereinfachung der Therapie (vereinfachte Einnahmemodalitäten und Reduktion der Tablettenzahl) für den Patienten ergeben würden, verbunden mit einer größeren Patientensicherheit.

Die freie Kombination würde gegenüber einer Fixkombination eine gewisse Komplexität auf Seiten des Anwenders bergen, da sich die Einnahmemodalitäten der NSAR und PPI unterscheiden: Die Fixkombination würde hingegen mit jeder Dosis NSAR eine galenisch abgestimmte und damit gesicherte PPI-Gastroprotektion sichern bei einer gegenüber der freien Kombination verringerten Tablettenanzahl. Dies reduziere die Komplexität der Therapie und sei ein Vorteil insbesondere bei multimorbiden Patienten.

Eine aktuelle Untersuchung aus den Niederlanden würde zeigen, dass nur zwei von drei Patienten mit PPI-Komedikation in der freien Kombination compliant seien. Dies würde sich häufig darin begründen, dass der individuelle Erfolg einer Ulkusprophylaxe, also der präventive Einsatz eines PPI zur Vermeidung NSAR-assoziiierter Ulzera und deren Komplikationen, für den Patienten im Vergleich zur eindeutig spürbaren Schmerzlinderung durch das NSAR nicht unmittelbar erkennbar sei. Die gastroprotektive Potenz sei jedoch bei einer PPI-Anwendung, die an weniger als 80% der Einnahmetage während der NSAR-Therapie erfolgt, stark eingeschränkt. Das Risiko für gastrointestinale Komplikationen sei dann mehr als verdoppelt. Die Fixkombination sichere mit jeder Dosis NSAR eine galenisch abgestimmte und damit gesicherte PPI-Gastroprotektion und erhöhe so die Patientensicherheit der gastrointestinalen Risikopatienten unter einer NSAR-Therapie.

### **Bewertung:**

Zu den ergänzenden Ausführungen der Firma AstraZenca zu den Prinzipien „Counteracting“ und „Simplify“ und den sich daraus angeblich ergebenden Vorteilen, speziell für Vimovo™, ist festzustellen, dass die in bestimmten Fallkonstellation medizinisch begründete Kombination aus NSAR und PPI nicht in Frage gestellt wird, allerdings das Behandlungsziel grundsätzlich ebenso zweckmäßig mit entsprechenden freien Kombinationen von NSAR und PPI zu erreicht werden kann. Da bei fixen Kombinationen von Wirkstoffen deren Zusammenspiel nicht je nach dem konkreten Krankheitsstadium und der individuellen Befindlichkeit variiert werden kann, weil die Mengen im Verhältnis zueinander in unveränderlicher Weise feststehen, sollte grundsätzlich eine vorrangige Verordnung Monopräparaten gegenüber fixen Wirkstoffkombinationen erfolgen.

### ***Ergänzende Ausführungen mündliche Anhörung AstraZeneca***

Im Rahmen der mündlichen Anhörung verweist die Firma AstraZeneca hinsichtlich des Stellenwertes von Naproxen im Vergleich zu Diclofenac und Ibuprofen zusätzlich auf eine Veröffentlichung im arznei-telegramm sowie der EMA.

Das arznei-telegramm ist 2007 zusammenfassend zu der Einschätzung gekommen, dass die langfristige Einnahme Diclofenac und Ibuprofen in hohen Dosierungen nach derzeitigem Kenntnisstand wie die COX2-Hemmer mit einem erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen einherzugehen und Naproxen im Hinblick auf das kardiotoxische Potenzial nach heutiger Datenlage das sicherste Mittel zu sein scheint (a-t 2007; 38: 1-3).

Die EMA hat in ihren am 19. Oktober 2012 veröffentlichten `Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk` festgestellt, dass für Naproxen and Ibuprofen die Möglichkeit eines gering erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse nicht ausgeschlossen werden kann, insbesondere bei hohen Dosierungen in der Langzeitanwendung. Das bekannte kardiovaskuläre Risiko wird in den Fach- und Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel entsprechend beschrieben. Für Diclofenac zeigen die verfügbaren Daten ein leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, dass auch bei den selektiven COX2-Hemmern gesehen wird.

### **Bewertung:**

Die vorgesehene Regelung sieht keine Einschränkung für die Verordnung von Naproxen im Vergleich zu Diclofenac oder Ibuprofen vor. Vielmehr müssen, wie bereits ausgeführt, bei der Entscheidung für die Verordnung eines NSAR sowie im weiteren Verlauf vom verordnenden Arzt im Rahmen der Nutzen- /Risikobeurteilung bei jedem Patienten individuell die Risiken jeweils neu abgewogen und das therapeutische Vorgehen z.B. im Hinblick auf eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des NSAR bewertet werden .

### **Beschlussempfehlung:**

Es wird vorgeschlagen, in der Formulierung des Ausnahmetatbestand das Wort „gastrointestinal“ durch das Wort „gastroduodenal“ zu ersetzen.

## 4.2 Stellungnahme Pfizer Deutschland GmbH

### **Einwand:**

Die Firma Pfizer Deutschland GmbH bittet, „eine entsprechende Ausnahmeregelung auch für fixe Kombinationen von Diclofenac mit niedrig dosiertem Misoprostol (Arthotec® Forte) für Patienten mit moderaten gastrointestinalen Risikofaktoren und niedrigen kardiovaskulären Risikofaktoren, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder Misoprostol nicht ausreichend ist, zu prüfen und diese in die Anlage III Nummer 18 aufzunehmen.“

Bei entsprechenden Risikofaktoren empfiehlt sich zusätzlich zur NSAR-Gabe eine begleitende Magenschutztherapie, die aus einem Protonenpumpenhemmer (PPI), einem hochdosierten Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten oder dem synthetischen Prostaglandin-E1-Analog Misoprostol bestehen kann.

Misoprostol wurde als erstes in Kombination mit einem NSAR zur Prävention NSAR-bezogener Ulzeration zugelassen. Eine relativ schlechte Verträglichkeit besteht nur hohen Dosierungen von 0,8mg/Tag. Niedrigere Dosierungen von 0,4 mg/Tag, wie in Arthotec® Forte würden bei einem Nebenwirkungsspektrum auf Placebo-Niveau einen signifikanten Schutzeffekt erzeugen (Lanza et al., 1989, Targownik et al., 2008, Graham et al., 1988, Rasquin et al., 1995).

Durch die gleichzeitige Einnahme des NSAR Diclofenac mit einem entsprechenden Magenschutz wie bei der fixen Kombination Arthotec® Forte, könnte die Gefahr NSAR-induzierter gastrointestinaler Ereignisse aufgrund von Non-Compliance von Patienten ausgeschlossen werden.

In den publizierten Empfehlungen zur Optimierung der Behandlungsstrategien von Rheumapatienten würden sehr häufig NSAR plus PPI oder Misoprostol für Patienten mit mäßigem gastrointestinalen Risikofaktoren gleichermaßen genannt (Chan, 2006, Chan et al., 2008, Scheimann & Fendrick, 2005, Wilcox, 2006).

In den 2009 erschienenen Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie zur Prävention NSAR-induzierter Ulkus-Komplikationen (Lanza et al., 2009) würde ausgeführt, dass das Nebenwirkungsprofil von Misoprostol bei niedrigerer Dosierung dem der PPIs sehr ähnlich sei bei vergleichbar guter Wirksamkeit.

Aufgrund des durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsenses einschlägiger Fachkreise wird die Aufnahme einer Ausnahmeregelung in die Anlage III Nummer 18 für fixe Kombinationen von Diclofenac mit niedrig dosiertem Misoprostol für Patienten mit moderaten gastrointestinalen Risikofaktoren und niedrigen kardiovaskulären Risikofaktoren, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder Misoprostol nicht ausreichend ist, beantragt.

### **Bewertung:**

Die Firma Pfizer zitiert in ihrer Stellungnahme selektiv Veröffentlichungen zum Nachweis des positiven Nutzens von Misoprostol. Nachteilige Bewertungen von Misoprostol wie z.B. der Cochrane Review von Rostom et al. aus 2010 werden nicht berücksichtigt.

Zu den zitierten Veröffentlichungen im Einzelnen:

Lanza et al., 1989:

Lanza et al untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von 50, 100 und 200 µg Misoprostol zur Vermeidung Ibuprofen-induzierter gastrischer und duodенaler Läsionen. Diese Untersuchung ist nicht geeignet für Aussagen zur Sicherheit von Misoprostol Dosierungen > 400 µg wie in Arthotec® Forte.

Targownik et al., 2008:

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll Analyse von Registerdaten zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, die aufgrund der niedrigen Evidenzklasse und des indirekten Vergleiches nicht zum Nutznachweis geeignet ist.

Graham et al., 1988:

Es handelt sich um ein RCT von guter Qualität (jeweils 4 von 4 Punkten des Jadad Score, Concealment unklar), welches prinzipiell zum Nutznachweis geeignet. Allerdings erfolgt ein Vergleich von NSAID + hoch-dosiertem Misoprostol (800 µg/d, N=111) mit NSAID + Lansoprazol (15 oder 30 mg/d, N=236) über 12 Wochen. Dies entspricht nicht der Dosierung von Misoprostol in dem Präparat (Arthotec® Forte).

Raskin et al., 1995:

Die Studie untersucht die Wirksamkeit verschiedener Misoprostol-Dosierungen im Vergleich zu Placebo und ist insofern nicht zum Nutzenvergleich von Misoprostol und PPIs geeignet.

Chan, 2006:

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zum Einsatz von NSAR. Die Aussagen zum Vergleich von NSAR plus PPI oder Misoprostol beziehen sich wiederum auf die Studie von Graham et al. 2002, in der die Anwendung von 4-mal täglich 200 µg Misoprostol mit Lansoprazol verglichen wurde. Dies entspricht nicht der Dosierung von Misoprostol in dem Präparat (Arthotec® Forte).

Chan et al., 2008:

Die `Clinical Practice`-Empfehlungen aus einem von verschiedenen Unternehmen gesponserteres Panel-Meeting sind von geringer methodischer Qualität (Literaturbewertungsablauf nicht klar nachvollziehbar, keine explizite Verknüpfung mit Literatur und Empfehlungen, keine Graduierung von Empfehlungen, keine Angabe von Evidenzgraden). Ohne Hinweis auf einen direkten Vergleich werden PPIs und Misoprostol als gleichwertig empfohlen. Die Empfehlungen sind aufgrund der größeren methodischen Schwächen nicht zum Nutznachweis geeignet.

Scheimann & Fendrick, 2005,

Die mit Unterstützung von AstraZeneca erstellten `Practical approaches` sind von geringer methodischer Qualität (keine Beschreibung der Literaturrecherche und -bewertungsablauf, keine explizite Verknüpfung mit Literatur und Empfehlungen, keine Graduierung von Empfehlungen, keine Angabe von Evidenzgraden) und nicht zum Nutznachweis geeignet.

Wilcox, 2006:

Wilcox kommt in seiner Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass PPI sich als effektiver und mit weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu Misoprostol und H2RA gezeigt hätten (*„PPI therapy in conjunction with NSAIDs may also be appropriate in some patients, because PPIs have been shown to be more effective and to cause fewer side effects than misoprostol or histamine-2-receptor antagonists for ulcer healing and prophylaxis of recurrent ulcers in patients continually taking NSAIDs.“*).

Lanza et al., 2009

Hierbei handelt es sich um eine Konsensus-Leitlinie von geringer methodischer Qualität (keine Beschreibung der Literaturrecherche, nur Hinweis auf MEDLINE, Konsensus-Verfahren nur ansatzweise, Graduierung von Empfehlungen, Angabe von Evidenzgraden).

In der Leitlinie wird auch auf 2 Head-to-head-Studien mit PPI vs. Misoprostol verwiesen (Hawkey, 1998 und Graham, 2002), die in aktuellem Cochrane Review von 2010 eingeschlossen sind.

Aussagen aufgrund dieser 2 Studien: PPI Omeprazol effektiver als Misoprostol bei Prävention von Duodenalulzera und gleich effektiv bei Magenulzera (Hawkey 1998); allerdings eingeschränkte Empfehlung aufgrund höherer gastrointestinaler UAW unter Misoprostol.

Nach einer systematischen Literaturrecherche konnten durch den G-BA 3 publizierte Primärstudien (mit direkten Vergleichen von Misoprostol gegenüber PPIs (alle randomisierte kontrollierte doppel-blinde multizentrische klinische Head-to-head-Studien von methodisch guter bis ausreichender Qualität) zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Studie von Hawkey 1998 zeigte sich keine Überlegenheit von Misoprostol gegenüber Omeprazol bei der Prävention von Magen- und Darmulzera.

Bei Stupnicki 2003 wurde eine Unterlegenheit von Misoprostol gegenüber Pantoprazol hinsichtlich Erosionen im Magen- und Darmbereich nachgewiesen.

In der dritten Studie von Graham 2002 zeigte sich zwar eine Überlegenheit von Misoprostol gegenüber Lansoprazol bei der Prävention von Magenulzera. Allerdings lag die verabreichte Dosierung von Misoprostol mit 800 µg/d über der lt. Fachinfo zugelassenen Dosierung von Arthotc forte mit 400 µg/d, so dass aus dieser Studie kein therapeutischer Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Hinsichtlich eines Abbruchs insgesamt in der Studie oder aufgrund von UAWs ist in allen drei Studien kein Vorteil von Misoprostol gegenüber Protonenpumpeninhibitoren nachgewiesen. Aufgrund der konsistenten Ergebnisse der Einzelstudien liegt kein Vorteil von Misoprostol gegenüber PPIs vor.

Folgende 3 methodisch hochwertige und (noch) aktuelle Reviews sind über die systematische Literatursuche identifiziert worden: Ein Cochrane Review (Rostom et al, Cochrane Library 2010), ein britischer systematisches Review (NHS HTA Programme: Brown et al, 2006) zur Prävention von NSAID-induzierten gastroduodenalen Ulcera bzw. Toxizität und ein weiterer britischer systematisches Review (NHS HTA Programme: Leontiadis et al, 2007) zur Prävention von gastrointestinalen Blutungen bei NSAID-Anwendern. Diese methodisch hochwertigen und aktuellen Reviews identifizierten die gleichen Studien und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. In den gepoolten Analysen ist kein therapeutischer Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber PPIs hinsichtlich der Prävention von NSAID-induzierten gastroduodenalen Ulcera nachgewiesen worden. Allerdings ergeben die gepoolten Ergebnisse der Reviews übereinstimmend einen Nachweis von schlechterer Verträglichkeit von Misoprostol gegenüber PPIs.

Auch die AkdÄ kommt in ihren Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen (2008) zu dem Schluss, dass Misoprostol „vor allem wegen häufiger gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Bauchschmerzen und seiner geringeren Wirksamkeit für die Prophylaxe von Duodenalulzera nicht als Mittel der ersten Wahl zu empfehlen“ ist.

Aus der zur Kombination von Diclofenac mit Misoprostol veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur und den allgemeinen Anforderungen an eine rationale Arzneimitteltherapie ergibt sich, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich mit der Fixkombination aus

NSAR und Misoprostol die beabsichtigten therapeutischen Ziele mindestens ebenso zweckmäßig wie mit einer Fixkombination aus NSAR und einem PPI erreichen lassen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird im Hinblick auf die entsprechende Dosierung von Misoprostol in Arthotec von seiten der Firma Pfizer selbst ausgeführt, dass „die 400 µg etwas niedriger für Magenschutz anzuordnen sind als die Protonenpumpeninhibitoren.“

Darüberhinaus gilt § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V.

**Beschlussempfehlung:**

Keine Aufnahme einer weiteren Ausnahmeregelung für die fixe Kombination von NSAR mit Misoprostol.

### 4.3 Stellungnahme Horizon Pharma

#### Einwand:

Horizon begrüßt die Absicht des G-BA zu Nr. 18 eine Ausnahmeregelung vom Verordnungsausschluss zu schaffen für „Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen“.

Horizon sei von der vorgeschlagenen Neureglung mittelbar betroffen, da das Präparat DU-EXIS (800 mg Ibuprofen / 26,6 mg Famotidin) welches in den USA seit 23. April 2011 zugelassen für die Linderung der Zeichen und Symptome von rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis ist sowie bei Patienten, die Ibuprofen gegen eine dieser Indikationen einnehmen. Die in UK beantragte Zulassung wird im 4. Quartal 2012 erwartet (beantragtes Anwendungsgebiet: DUEXIS ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans bei Patienten, die im Risiko stehen mit nicht-steroidalen, anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAID)-assoziierte Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwüre zu entwickeln und bei denen eine Behandlung mit niedrigeren Dosen an Ibuprofen oder anderen NSAIDs als nicht ausreichend erachtet wird). Auf dieser Grundlage soll in direktem Anschluss die Zulassung u.a. für Deutschland im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung betrieben werden.

Vor diesem Hintergrund und mit dem Ziel der grundrechtlich geschützten Chancengleichheit im Wettbewerb beantragt Horizon Pharma, die beabsichtigte Ausnahmeregelung wie folgt zu ergänzen: „ausgenommen sind fixe Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpeninhibitor oder einem H2-Antagonisten bei Patienten mit hohem gastrointestinales Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI oder H2-Antagonisten nicht ausreichend ist“.

Der Vorschlag des G-BA greife insoweit zu kurz, als für die gastroprotektive Komponente der Fixkombination ausschließlich PPI verordnungsfähig sein sollen. Die mit der Fixkombination aus NSAR und PPI beabsichtigten therapeutischen Ziele würden sich mindestens ebenso zweckmäßig und wirtschaftlich mit einer Fixkombination aus NSAR und H2-Antagonisten, namentlich Ibuprofen und Famotidin, erreichen lassen.

Chronischer Schmerz und Entzündungen würden mehr als ein Drittel aller Erwachsenen weltweit betreffen (Tsang et al. 2008) und NSAIDs seien eine Hauptsäule der Therapie für viele dieser Betroffenen (Herndon et al. 2008). Ibuprofen sei eines der am häufigsten verschriebenen NSAIDs mit viel größerem Nutzen als Naproxen, ganz zu schweigen von EC Naproxen (verzögerte Freisetzung nur für chronische Anwendung).

Patienten mit Osteoarthritis (OA) und/oder rheumatoider Arthritis (RA) reagierten unterschiedlich auf verschiedene NSAIDs, ohne das für ein Ansprechen voraussagende Indikatoren bestimmt werden konnten (Walker et al. 1997). Dies würde auf die Notwendigkeit mehrerer therapeutischer Optionen für Schmerztherapie hindeuten, einschließlich einer Auswahl an NSAIDs für die wahlweise Behandlung von OA und RA Patienten.

Obwohl NSAIDs wirkungsvoll seien, wäre ihre Anwendung bei vielen Patienten mit erheblicher gastrointestinaler (GI) Toxizität assoziiert (Laine 2006), und patienten- und behandlungsbezogene Risikofaktoren für GI Nebenwirkungen assoziiert mit NSAIDs sind bekannt (Lanza, Chan, and Quigley 2009).

Kombinationsprodukte wie DUEXIS seien entwickelt worden für die symptomatische Behandlung von OA, RA und Spondylitis ankylosans (AS) bei Patienten mit dem Risiko NSAID-assoziiertes Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre und bei denen niedrigere Dosen an Ibuprofen oder anderen NSAIDs nicht als ausreichend betrachtet werden.

Patienten, die unter OA, RA und AS leiden, benötigten üblicherweise höhere Dosen an NSAIDs wie Ibuprofen, welches gemeinhin für die Behandlung von hartnäckigem Schmerz

und Entzündungen benutzt wird. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass H2RA GPA wie Famotidin mit ihrem vorteilhaften Langzeit-Nebenwirkungsprofil (Pepcid SmPC 2011) Prophylaxe bieten gegen GI Nebenwirkungen, die durch höhere Dosen an NSAIDs verursacht werden (Schiff & Peura, 2012).

Die Kombination von NSAID und GPA in einer einzigen Tablette zur Behandlung von Schmerz/Entzündung verbessere die Einhaltung der optimalen Dosis und des Dosierungszeitplans eines NSAIDs durch den Patienten und verhindert obere GI (OGI) Geschwülbildung; zudem wird die Anzahl an Tabletten reduziert, an deren Einnahme sich der Patient täglich erinnern muss (Bangalore et al., 2007).

Trotz der Richtlinien, die gastroprotektive Behandlung für Patienten empfehlen, die NSAIDs einnehmen (Wilcox et al., 2006), bekämen selbst nach aufklärerischen Erinnerungen weniger als 50% der NSAID Anwender eine Begleittherapie verordnet (Laine et al., 2009[a]).

Wenn eine Begleittherapie verschrieben wird, sei es aufgrund der Probleme, die mit komplizierten Dosierungszeitplänen und aus mehreren Medikamenten bestehenden Arzneiregimes verbunden sind, unüblich, für NSAID Patienten eine schützende, Magensäure unterdrückende Therapie anzuwenden (Laine et al., 2009[b]; Pan et al., 2008; Abraham et al., 2005; Goldstein et al., 2006; Sturkenboom et al., 2003).

Zeittrends zeigten einen Zuwachs im Gebrauch gastroprotektiver Mittel bei NSAID Therapie; allerdings erhalten 50% bis 60% der NSAID Anwender mit dem Risiko von NSAID Komplikationen nach wie vor keine angemessene Gastroprotektion (Laine et al, 2009[a]; Valkhoff et al., 2010). Durch die integrierte Gastroprotektion bei Kombinationsprodukten müssten Ärzte nicht daran denken, eine Säure unterdrückende Begleittherapie mit einem NSAID zu verschreiben.

Famotidin verhindere die obere gastrointestinale (UGI = `upper gastrointestinal`) Geschwülbildung verursacht durch NSAIDs, indem es die Magensäuresekretion vermindere (Takeda, Yamashita, Shimazaki, & Mitsui, 1992). Da die durch ein NSAID wie Ibuprofen ausgelöste UGI Geschwülbildung teilweise durch Magensäuresekretion hervorgerufen würde, reduziere die Hemmung der Magensäuresekretion durch die gleichzeitige Verabreichung von Famotidin die Inzidenz und Schwere der UGI Geschwülbildung durch Ibuprofen.

Obwohl Famotidin zur einmal (OD) oder zweimal (BID) täglichen Anwendung zugelassen ist und üblicherweise verwendet wird, wiesen pharmakokinetische und pharmakodynamische Modellierungen darauf hin, dass eine anhaltendere Unterdrückung der Magensäure und eine bessere Aufrechterhaltung des Magen-pHs über einem Säureschwellenwert durch eine häufigere Administration von bis zu alle 8 Stunden erreicht werden könne, ohne dass es zu einer Anreicherung von Famotidin kommt (Echizen et al., 1988). Hierzu wird auf ergänzende Pharmakokinetische Untersuchungen verweisen.

Famotidin, ein H2RA, würde PPIs (z.B. Esomeprazol) aufgrund seiner Wirksamkeit in der Unterdrückung von Magensäure in der TID Darreichungsform (was dem NSAID Ibuprofen Darreichungszeitplan entspricht) und seinem vorteilhaften Sicherheitsprofil im Vergleich zu PPIs vorgezogen. Zusätzlich biete es eine therapeutische Option für Ärzte. Ibuprofen und Famotidin schienen keine überlappenden oder synergistischen Toxizitäten zu besitzen, und es gäbe keine Daten oder theoretischen Bedenken, dass die gleichzeitige Anwendung dieser Medikamente im Vergleich zur Einzelanwendung eine verstärkte Toxizität nach sich ziehen würde (Ibuprofen 800 AL, Aluid 2009; Pepcid SmPC, MSD 2011).

Famotidin sei ein leistungsfähiger und langanhaltender H2RA, dessen Wirksamkeit bei der Behandlung von spontanen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren gezeigt wurde (Dammann, 1987).

Eine frühe kleinformatige Studie von Aabakken et al. habe den Schleimhautschutz durch Famotidin in gesunden Probanden, die Naproxen entweder mit Famotidin oder Placebo erhielten, gezeigt.



Taha et al. habe anschließend die Wirksamkeit und Sicherheit von Famotidin bei Arthritispatienten mit langfristiger NSAID Therapie untersucht (Taha et al., 1996). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Behandlung mit hochdosiertem Famotidin (80 mg/Tag) die kumulative Inzidenz von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren über 24 Wochen bei Arthritispatienten auf Langzeit NSAID-Therapie signifikant reduziere, ein Ergebnis, das klinisch relevant war.

Eine weitere Studie von Hudson et al. fokussierte sich auf hochdosiertes Famotidin in der Heilung und Aufrechterhaltung von NSAID-assoziiertes gastrointestinales Geschwürbildung. Diese Ergebnisse würden die Wirksamkeit von hochdosiertem Famotidin als eine wirksame Heilungstherapie gegen Geschwüre und eine Aufrechterhaltungstherapie für Patienten, die eine NSAID-Therapie weiterführen müssen (Taha et al., 1996) bestätigen.

Im Hinblick auf eine vergleichende Betrachtung des Nutzens von H2RAs in niedriger und hoher Dosis zu anderen verfügbaren Therapien wird auf ein systematisches Review von Leontiadis et al. verwiesen, in dem durch die klinische Wirksamkeit von PPIs bei der Vorbeugung und Behandlung akuter UGI Blutungen im Vergleich zu H2RAs, Helicobacter pylori Eradikation in infizierten Patienten oder keine Therapie, in der Vorbeugung von erstmaligen oder nachfolgenden Blutungen bei Patienten, die NSAIDs weiter einnahmen, untersucht worden sei.

Eine Durchsicht der gesammelten Daten zeige, dass Standard PPI-Dosen und Misoprostol und hohe H2RA-Dosen das Risiko von durch NSAID verursachten endoskopischen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren verringerten. Standard H2RA-Dosen verminderten nur das Risiko endoskopischer Zwölffingerdarmgeschwüre (Leontiadis et al., 2007).

Weiterhin wird auf eine Meta-Analyse von Rostom und Kollegen (Rostom et al., 2002) verwiesen, in der endoskopischer Studien bei Patienten auf NSAID-Therapie und einem GPA oder Placebo von mindestens 3 Monaten Dauer untersucht worden seien. Die doppelte H2RA Dosis, wie z.B. 40 mg Famotidin BID, habe demnach einen ähnlichen Effekt in der Risikominderung für Magengeschwüre wie PPIs.

Diese Daten unterstützten die Wirksamkeit der doppelten Dosis an Famotidin und zeigen, dass die Effektgröße in der Vorbeugung durch NSAIDs verursachter Magengeschwüre vergleichbar ist mit PPIs in der zugelassenen Dosis (z.B. 20 mg Esomeprazol/Tag).

Der Effekt von Famotidin sei eine klinisch signifikant und klinisch relevant sicherere Alternative zu einem PPI, welches separat mit höher dosiertem Ibuprofen oder einem anderen NSAID dargereicht wird (mehrere Tabletten führen zu mangelhafter Einhaltung) oder zu einem PPI in einer Fixkombination mit einem magensaftresistentem NSAID (Naproxen mit verzögerter Freisetzung).

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten sei Ibuprofen gegenüber Naproxen ein wichtiges alternatives Medikament für die Patienten, die es für sofortige Behandlung von Schmerz und Entzündungen benötigen.

Mit den zunehmenden Berichten von Nebenwirkungen assoziiert mit PPIs gäbe es einen Bedarf für therapeutische Optionen im Management von Patienten mit Risiko für UGI Geschwüre, die kurz- und langzeitige NSAID Therapie benötigen.

Es wird auf die klinischen Studien, HZ-CA-303 und HZ-CA-301, verwiesen, die Zu Zulassung von DUEXIS in den USA geführt haben verwiesen In diesen sei DUEXIS im Vergleich zu Ibuprofen signifikant überragend in der Verminderung kumulativer endoskopischer Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre mit einer Größe von mindestens 3 mm und einer eindeutigen Tiefe nach 24 Wochen (Weinblatt et al., 2009) gewesen.

Vergleich der Sicherheit von Famotidin und PPI (z.B. Esomeprazol):

Famotidin als gastroprotektives Arzneimittel biete eine klinisch notwendige Alternative zur begleitenden NSAID Therapie mit einem PPI wie Esomeprazol. Bei einer Dosis von 20 mg einmal täglich zur Vorbeugung von durch NSAIDs verursachten UGI Geschwüren, würde

Esomeprazol assoziiert mit erheblichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie mit anderen gesundheitsschädlichen Nebenwirkungen (Nexium SmPC 2012). Die Wahl eines PPI als gastroprotektives Arzneimittel in der NSAID Therapie erhöht das Risiko eines Patienten, ernsthafte Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu entwickeln, sowie das Risiko von Osteoporose und Frakturen vor allem bei weiblichen Patienten, Enterocolitis verursacht durch Clostridium difficile (C. difficile), Lungenentzündung (ambulant sowie im Krankenhaus erworben), und Vitamin B12 Defizienz (im Folgenden noch detailliert beschrieben).

Bedenken bezüglich der Sicherheit von PPIs seien in einer Vielzahl von aktualisierten Berichten über die Arzneimittelsicherheit neueren Datums der Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA) herausgestellt worden (MHRA 2012a; MHRA 2012b; MHRA 2010). Die identifizierten Risiken würden auch für die Kombination von EC Naproxen mit Esomeprazol in dem Kombinationspräparat mit fixer Dosierung Vimovo, welches die doppelte Dosis Esomeprazol (20 mg BID) enthält (Vimovo SmPC 2010) gelten. Zusätzlich zu den Anzeichen ihrer Wirksamkeit zeigten H2RAs einschließlich Famotidin einen bedeutungsvollen und wichtigen Sicherheitsvorteil gegenüber PPIs. H2RAs seien nicht assoziiert mit den erheblichen Sicherheitssignalen, die für PPIs in der Zielpopulation berichtet wurden. Die MHRA habe dieses Jahr drei aktualisierte Berichte über die Arzneimittelsicherheit für PPIs publiziert, welche für das PPI Kombinationsprodukt Vimovo maßgeblich sind:

1) April 2012: Protonenpumpen-Inhibitoren in Langzeitanwendung: neue epidemiologische Anzeichen für ein erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen (Quelle: [MHRA 2012a] [http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/ CON149775](http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149775))

2) April 2012: Protonenpumpen-Inhibitoren in Langzeitanwendung: Berichte über Magnesiummangelsyndrom (Quelle: [MHRA 2012b] <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149774>)

3) Clopidigrel und Protonenpumpeninhibitoren: Interaktion-aktualisierter Hinweis (Quelle: [MHRA 2010] [http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/ CON087711](http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087711))

Zusätzlich zu den drei oben genannten Themen seien durch die weit verbreitete Anwendung von PPIs mehrere zusätzliche Risiken maßgeblich für PPI Therapie aufgezeigt worden, besonders für eine OA und RA Population (vorrangig Frauen im Alter von >55 Jahren). Diese zusätzlichen Risiken beinhalten:

- Erhöhtes Risiko für Lungenentzündung bei Schmerz- und Entzündungspatienten, besonders immunsupprimierte RA Patienten mit Lungenkrankheiten, Risiko in den Meta-Analysen, in denen ein erhöhtes Risiko für H2RAs gezeigt wurde, scheint geringer zu sein als für PPIs.
- Erhöhtes Risiko einer Clostridium difficile Infektion und damit assoziierter Durchfall: Ergebnisse von mehreren Studien hätten für Patienten, die PPIs erhalten, ein erhöhtes Risiko für C. difficile Infektionen und CDAD gezeigt (Dalton et al. 2009; Jayatilaka et al. 2007; Kim et al. 2010; Linsky et al. 2010); eine Meta-Analyse und eine kürzlich durchgeführte Prospektivstudie würden auf eine signifikante Assoziation zwischen C. difficile Infektionen und PPI Anwendung hinweisen, die bei H2RA Anwendung nicht gesehen wurde (Leonard, Marshall, and Moayyedi 2007; Loo et al. 2011).
- Vitamin B12 Defizienz: Ergebnisse einer Querschnittsstichprobe würden darauf hinweisen, dass die Behandlung mit PPIs mit einem verminderten Vitamin B12 Spiegel assoziiert sei und dass begleitende Vitamin B12 Supplementation den Rückgang des Vitamin B12 Spiegels während länger andauernder Behandlung mit PPIs verlangsamte, aber nicht verhinderte (Dharmarajan et al. 2008), diese Anzeichen seien weniger ausgeprägt mit H2RAs (Valuck and Ruscini 2004).

Generell benötigten Ärzte eine Auswahl an Wirkstoffen, um ihre OA-, RA-, Schmerz- und Entzündungspatienten mit einem Risiko für GI Komplikationen bestmöglich zu versorgen. Famotidin-enthaltende Kombinationspräparate mit fixer Dosierung stellten eine sichere und umsetzbare Option zur Behandlung mit integrierter Einhaltung der Gastroprotektionstherapie

dar, insbesondere für Patienten mit akutem Schmerz und Entzündungen, die eine sofortige Linderung mitsamt einem verminderten Risiko für Geschwüre, welche sich innerhalb von Wochen nach Initiation einer NSAID Therapie entwickeln können, benötigen (McCarthy 1998).

### **Bewertung:**

Dem Antrag, die Regelung in Nr.18 AM-RL um einen weiteren Ausnahmetatbestand zu ergänzen („ausgenommen sind fixe Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpeninhibitor oder einem H2-Antagonisten bei Patienten mit hohem gastrointestinales Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI oder H2-Antagonisten nicht ausreichend ist.“) kann nicht entsprochen werden. Das hat seinen Grund zum Einen darin, dass das BSG in seiner Entscheidung vom 21.03.2012, B 6 KA 16/11 R grundsätzlich in Zweifel gezogen hat, daß außerhalb des Leistungserbringerrechts des SGB V stehende Anbieter von medizinischen Leistungen, zu denen auch pharmazeutische Unternehmer rechnen sind, einen Rechtsanspruch auf Normerlass bzw. Normänderung gegenüber dem G-BA geltend machen können. Eine nach dieser Rechtsprechung erforderliche Betroffenheit des Stellungnehmers in eigenrechtlichen Belangen, die Voraussetzung für die Begründung eines subjektiven öffentlichen Rechts auf Normänderung ist, könnte sich allenfalls daraus ergeben, dass der Stellungnehmer durch die in Rede stehende Regelung im Verhältnis zu einem Konkurrenten im Wettbewerb ohne sachlich gerechtfertigten Grund erheblich benachteiligt wird Staatliche Maßnahmen, die auf eine Veränderung des Verhaltens von Unternehmen im Wettbewerb zielen oder den Wettbewerb der Unternehmen untereinander verfälschen, können im Einzelfall die Berufsfreiheit beeinträchtigen (BSGE 94, 1 = SozR 4-2500 § 35 Nr 3, RdNr 18 mwN). Art 12 Abs 1 GG begründet ein Recht der Unternehmen auf Teilhabe am Wettbewerb, was zwar nicht vor der Zulassung von Konkurrenten, wohl aber vor ungerechtfertigter staatlicher Begünstigung von Konkurrenten schützt (BSG aaO mwN). Die Begründung eines auf das aus Art.12 Abs.1 GG abzuleitende Recht auf Wahrung der Wettbewerbsgleichheit gestützten Anspruchs auf Änderung der Rechtsnorm in Nr.18 AM-RL setzt jedoch voraus, daß das Unternehmen, das eine Rechtsnormänderung begehrt, sich in einem Wettbewerbsverhältnis mit einem konkurrierenden Unternehmen befindet und durch die bestehende Rechtsnorm oder eine unmittelbar bevorstehende Änderung der Rechtsnorm ohne sachlich-gerechtfertigten Grund im Wettbewerb mit seinen Konkurrenten benachteiligt wird. Daran fehlt es vorliegend. Solange der Stellungnehmer nicht über eine wirksame Zulassung eines Arzneimittels mit dem vom ihm bezeichneten Anwendungsgebiet verfügt, die ihn dazu berechtigen würde, das Arzneimittel im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in Deutschland in Verkehr zu bringen, besteht, bezogen auf die Versorgung der durch den vorgesehenen Ausnahmetatbestand definierten Patientengruppe, keine Konkurrenzsituation im wettbewerbsrechtlichen Sinne. Erst auf der Grundlage der Zulassung, mit der die Mindestvoraussetzungen für eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 Abs.1 SGB V entsprechenden Verordnungsweise eines Arzneimittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung geschaffen werden, läßt sich mit der erforderlichen Sicherheit feststellen, ob das von dem Stellungnehmer beschriebene Arzneimittel für die Behandlung der in Rede stehenden Patientengruppe geeignet ist und ggf. Vor- bzw. Nachteile gegenüber zugelassenen Konkurrenzpräparaten bestehen.

### **Beschlussempfehlung:**

Keine Aufnahme einer weiteren Ausnahmeregelung für die fixe Kombination von NSAR mit H2-Antagonisten..

#### **4.4 Stellungnahme vfa**

##### **Einwand:**

Der vfa begrüßt die Schaffung eines Ausnahmetatbestands für die fixe Kombination aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer in der Arzneimittelrichtlinie, hält aber den dafür vorgeschlagenen Wortlaut nicht für kongruent mit der zugelassenen Indikation des diesem Beschluss zugrundeliegenden Präparats.

Die zugelassene Indikation des Arzneimittels Vimovo laute: „Symptomatische Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis u. ankylosierender Spondylitis bei Patienten, bei denen das Risiko für eine Entstehung von gastrischen u./od. duodenalen Ulcera besteht, die durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können u. bei denen eine Behandlung mit geringeren Naproxen-Dosen oder mit anderen NSAR als nicht ausreichend erachtet wird“.

Eine Einschränkung der Verordnung könne nicht ohne Weiteres erfolgen. So heißt es im SGB V in § 92 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses in Abs. 1: „er kann dabei die Erbringung und Verordnung von Leistungen oder Maßnahmen einschränken oder ausschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind; er kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.“ Es würde aber keinerlei Begründung für die restriktivere Indikation für die Aufnahme in die Arzneimittel-Richtlinie gegeben.

Daher schlägt der vfa folgenden, näher am Zulassungstext liegenden Wortlaut vor: „ausgenommen sind fixe Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit gastrointestinalem Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR oder mit anderen NSAR als nicht ausreichend erachtet wird.“

##### **Bewertung:**

Es wird auf die Bewertung der Einwände der Firma AstraZeneca verwiesen.

## **5. Protokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage III  
**der Arzneimittel-Richtlinie**

**hier: Anlage III Nr. 18 – Antiphlogistika oder Antirheuma-  
tika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. November 2012  
von 12.45 Uhr bis 13.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Runge

Herr Dr. Grönke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Eberhard

Herr Dr. Borwieck

Angemeldete Teilnehmerin für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Weigel

Beginn der Anhörung: 12.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen! Zunächst einmal Entschuldigung, dass Sie doch länger als von mir angekündigt warten mussten. Wir hatten mit der Anhörung zu Insulinanaloga früher begonnen, dafür hat es länger gedauert, weil es eine richtig tiefgehende und auch sehr harte Diskussion war. Aber wir wollen den Dingen ja auch die Zeit geben, die benötigt wird, damit man am Ende zu vernünftigen Entscheidungen kommt. So kann man sich dann gelegentlich verkalkulieren.

Wir kommen damit verspätet zur mündlichen Anhörung zu Vimovo<sup>®</sup> zur Anlage III Nr. 18 der Arzneimittel-Richtlinie. Wir haben hier ein Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Stellungnahmeverfahren für dieses Kombipräparat haben AstraZeneca – das ist ganz klar –, die Firma Pfizer, die Firma Horizon und der vfa Stellung genommen. Wir haben die Stellungnahme der Firma Horizon geprüft und sind zu der Erkenntnis gekommen, dass dieses Unternehmen formal nicht stellungnahmeberechtigt ist, weil das Produkt, auf das es rekurriert, hier bei uns noch nicht am Markt ist. Es ist, wenn ich das richtig sehe, für den deutschen Markt bisher nicht zugelassen. Deshalb haben wir das Unternehmen heute nicht zur mündlichen Anhörung eingeladen. Wir werden das, was vorgetragen worden ist, bei den weiteren Entscheidungen selbstverständlich nicht unberücksichtigt lassen. Ich weise nur darauf hin, damit sich niemand wundert, wieso dieses Unternehmen heute hier nicht vertreten ist.

Wir begrüßen heute für AstraZeneca Herrn Dr. Runge, den wir ja häufiger als Gast hier haben und mit dem wir im postalischen und Mailaustausch über verschiedene Obliegenheiten stehen, und Herrn Dr. Grönke. Wir begrüßen von Pfizer Deutschland Frau Dr. Eberhard und Herrn Dr. Borwieck und für den vfa Frau Weigel.

Wir haben uns heute zum einen, glaube ich, mit den von AstraZeneca erhobenen rechtlichen Einwendungen gegen die Einschränkungen der Verordnungsbarkeit zu beschäftigen, also mit der Diskrepanz zwischen allgemein zugelassener Indikation und dem, worüber wir hier eben sprechen. Zum anderen möchten wir auch über eine ganze Reihe von fachlichen Fragestellungen sprechen.

Ich habe einen ersten Punkt – auch als Reflex auf die vorangegangene Anhörung –: Das, was Sie schriftlich vorgetragen haben, müssen Sie uns nicht noch einmal vorlesen. Wir hatten eben eine Art kurze Vorlesung, bei der 32 Seiten – allerdings auf 27 zusammengekürzt – vorgetragen wurden. Wir haben hier mitgelesen. Das befördert nicht unbedingt die Aufmerksamkeit und den wissenschaftlichen Diskurs. Also, meine Bitte wäre, jetzt nur knackig die markanten Punkte vorzutragen, damit wir auch wirklich zu einem Austausch kommen.

Zweiter Punkt. Wie üblich führen wir Wortprotokoll. Bevor Sie etwas sagen, nennen Sie bitte Ihren Namen, damit sich die Stenografen dann am Ende nicht per Schnitzeljagd zusammensuchen müssen, wer was gesagt hat. Wir wollen das ja der Nachwelt erhalten. Wenn in 2000 Jahren einmal irgendwelche Protokolle ausgegraben werden, dann sollen die Historiker auch wissen, was Herr Runge oder sonst jemand hier in diesem Raum gesagt hat.

Herr Runge, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, für die Einladung heute zur Anhörung. Ich glaube, Sie haben das Wesentliche auch schon auf den Punkt gebracht. Wir haben ja schon auf verschiedenen Wegen eine etwas längere Diskussion zu diesem Verfahren geführt. Die Rechtspositionen liegen auseinander. Das müssen wir hier, glaube ich, nicht im Detail besprechen. Das ist alles dokumentiert. Wesentlich für uns als Hersteller ist jetzt, dass ein erster Schritt in die richtige Richtung getan worden ist. Es gibt eine Beschlussvorlage; das begrüßen



wir ausdrücklich. Wir würden uns wünschen, dass wir schnell zu einem Beschluss kommen. Deswegen möchte ich hier heute auch nicht, wie Sie das eingangs anrieten, die gesamte schriftliche Stellungnahme noch einmal verlesen, sondern zwei, drei Punkte in den Fokus rücken, die, wie ich glaube, für die Entscheidungsfindung relevant sind und die ein bisschen abseits der juristischen Frage, die wir besprochen haben, liegen.

Das Produkt, über das wir hier sprechen, ist eine Fixkombination aus Naproxen und Esomeprazol. Ich würde jetzt gerne stichpunktartig – meine Notizen umfassen zwei Seiten – einmal vortragen, was aus unserer Sicht die wesentlichen Eigenschaften dieses Produktes sind. Es ist nämlich wichtig, diese zu rekapitulieren, bevor wir uns dann die Formulierungen, die der G-BA bislang vorgeschlagen hat, anschauen.

Warum enthält das Arzneimittel Naproxen als nichtsteroidales Antirheumatikum? Hierzu verweise ich zunächst auf einen Review-Artikel aus dem *arznei-telegramm* aus 2007, Nr. 38, Seiten 1 bis 3, in dem darauf hingewiesen wird, dass Naproxen eigentlich das Arzneimittel, das NSAR mit dem günstigsten kardiovaskulären Risikoprofil im Vergleich zu Ibuprofen und Diclofenac ist. Es ist wichtig, sich das vor Augen zu führen, weil die Substanz Naproxen in Deutschland weniger verbreitet ist als in vielen anderen Ländern auf diesem Globus. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt die EMA. Das ist eine neue Information, die zeitlich zwischen die schriftliche Stellungnahme und die heutigen Anhörung fällt. Die EMA hat am 19. Oktober 2012 geschlussfolgert, dass Naproxen ein gutes kardiovaskuläres Risikoprofil hat.

Auf den Protonenpumpeninhibitor will ich nicht explizit eingehen; das ist bekannt. Verschiedene Leitlinien – wir haben auch in der schriftlichen Stellungnahme einige erwähnt – empfehlen ja eine Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor, sofern mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkuserkrankung vorliegt. Hier sei zum Beispiel die S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten genannt. So viel zu den Bestandteilen.

Jetzt komme ich zu der Frage: Wie sind diese Bestandteile dosiert, und warum sind sie so dosiert? Auch das möchte ich einmal kurz zusammenfassen. Bei Naproxen haben wir eine Dosierung von 1.000 mg pro Tag. Ich sage ausdrücklich, dass das auch einen medizinischen Bedarf voraussetzt, also es muss sozusagen eine Vortherapie geben. Es ist ja auch in der Fachinformation entsprechend hinterlegt, dass eine vorherige Behandlung mit geringen Naproxendosen oder aber mit anderen NSAR als nicht ausreichend erachtet werden muss, um dann auf diese fixe Kombination zu wechseln. Die kardiovaskulären Risikoprofile sind sicher eine sehr tragende Begründung für den Wechsel von Diclofenac oder Ibuprofen hin zu Naproxen. Das Esomeprazol ist aus galenischen Gründen höher dosiert, als man es auf den ersten Blick für nötig erachten würde. Die Formulierung ist so gewählt, dass es – anders als die anderen im Markt befindlichen Protonenpumpeninhibitoren – direkt im Magen freisetzt. Das Produkt ist säurelabil. Deswegen müssen Sie ungefähr 40 mg Esomeprazol sofort freisetzen, um ungefähr die Wirkspiegel zu erreichen, die Sie sonst mit 20 mg retardiertem Protonenpumpeninhibitor erreichen würden. Es hat also die Bewandnis, dass zwar sozusagen numerisch eine höhere Dosierung da ist, aber therapeutisch eine Quasi-Äquivalenz. Also es besteht nicht 100 Prozent Äquivalenz, aber eine Quasi-Äquivalenz. Das ist wichtig, denn auch die Galenik erlaubt ja, dass die Protonenpumpeninhibitorspiegel rechtzeitig hoch genug sind, bevor das Naproxen entsprechend anflutet, welches vom Darm resorbiert wird.

Die Vorteile der Kombination: Aus unserer Sicht ist die gleichzeitige Gabe in bestimmten Konstellationen angezeigt. Wir wissen aus Untersuchungen, zum Beispiel aus den Niederlanden, dass die gastroprotektive Potenz bei der PPI-Anwendung, die an weniger als 80 Prozent der Einnahmetage erfolgt,

während der NSAR-Therapie relativ stark eingeschränkt wird. Das Risiko erhöht sich deutlich, wenn Sie den PPI an mehr als einem von fünf Tagen vergessen. Wir hoffen, dies mit einer Fixkombination einen Schritt weit auffangen zu können.

Das sind sozusagen ganz kurz zusammengefasst die Antworten auf die Fragen zu den Produkteigenschaften: Was sind die Bestandteile? Was ist die Dosierung? Warum ist die Dosierung so gewählt? Warum bietet sie aus unserer Sicht einen Vorteil?

Jetzt möchte ich zu der Frage kommen: Was ist aus unserer Sicht hinsichtlich einer Änderung des vorliegenden Beschlusstextes wünschenswert? Sehen Sie uns bitte nach, dass wir relativ kleinteilig Stellung genommen haben. Es geht aber eigentlich um zwei Kernfragen.

Die erste Kernfrage ist: Suggestiert die derzeitige Formulierung, dass die in unserem Arzneimittel enthaltene Dosis von Esomeprazol zu hoch ist? Ist das also der Schluss, den man ziehen könnte, wenn man die Beschlussvorlage so liest? Ich denke, diese erste Frage kann man mit Blick auf die Galenik und die gerade ausgeführten Punkte beantworten. Es geht hier nicht um eine Aufdosierung des PPI, sondern sozusagen um einen therapeutisch anderen Ansatz.

Die zweite Kernfrage ist, ob die derzeitige Formulierung der Beschlussvorlage suggeriert, dass vor einer Gabe der Fixkombination aus unserem Hause zwingend eine Naproxen-Vorbehandlung stehen muss, oder ob nicht mit einem beliebigen anderen nichtsteroidalen Antirheumatikum vorbehandelt werden kann, so wie die Fachinformation das zulässt. Kurzum: Handelt es sich um eine Einschränkung des zugelassenen Anwendungsgebietes, also wird sozusagen der Einstieg in das Präparat nur über eine Naproxen-Vorthherapie ermöglicht oder eben auch über andere NSAR? Dazu habe ich eben die Stichpunkte genannt.

Neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung spricht aus unserer Sicht erstens bei einer therapeutisch initiierten Aufdosierung der NSAR-Therapie das bessere kardiovaskuläre Risikoprofil von Naproxen, zum Beispiel im Vergleich zu Diclofenac, dann eben mit integriertem Magenschutz, für eine Modifikation. Zweitens – das beobachten wir oft bei den Daten und Befragungen, die wir als Marktteilnehmer machen – kommt es häufig, wenn ein NSAR nicht ausreichend ist, im nächsten Schritt zu einer Therapie mit relativ hochpreisigen COX-2-Hemmern. Diese kosten ungefähr 50 Cent mehr pro Tag als das Vimovo<sup>®</sup>, das wir anbieten. Ungefähr 30.000 bis 40.000 Patienten pro Monat werden von einer niedrigen NSAR-Dosis auf einen COX-2-Hemmer umgestellt. Das ist vielleicht noch ein zusätzliches Argument. Ein letztes Argument ist, dass wir die Einnahmefrequenz mit unserer Fixkombination auf zweimal täglich senken. In der Regel müssen Sie Ibuprofen dreimal täglich geben.

Insofern ist dieser letzte Punkt, die Frage der Formulierung der NSAR-Vorthherapie, ein sehr relevanter. Wir würden gerne noch einmal mit Nachdruck unterstreichen, dass es uns darum geht, eine Änderung herbeizuführen. Unser Formulierungsvorschlag war hin zu der Formulierung: „des in der Kombination enthaltenen NSAR oder mit anderen NSAR“. Das ist formal ableitbar, aber auch therapeutisch sicher nachvollziehbar. Zumindest aber würde eine Klarstellung in den tragenden Gründen, dass der Vimovo<sup>®</sup>-Einsatz gemäß Fachinformation unter den Ausnahmetatbestand der Anlage III Nr. 18 fiele, zu mehr Sicherheit und Akzeptanz bei allen Beteiligten führen. Es gäbe also immer noch die Möglichkeit, im Rahmen der tragenden Gründe darzustellen, dass eine Anwendung laut Fachinformation mit dem Ausnahmetatbestand abgedeckt ist, wenn man sich jetzt scheut, diese Formulierung zu ändern.

Das sind die Punkte in aller Kürze.

Abschließend: Wir sehen die Zweckmäßigkeit von Vimovo<sup>®</sup> durch die arzneimittelrechtliche Zulassung gegeben. Wir haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme einen entsprechenden Formulie-

rungsvorschlag vorgelegt, der den zugelassenen Anwendungsgebieten Rechnung trägt, unseres Erachtens medizinisch-therapeutisch begründbar ist und auch relativ nah am G-BA-Entwurf liegt. Jetzt gerade habe ich noch einmal klargestellt, dass es uns vor allen Dingen auf zwei Passagen ankommt, über die wir gerne mit Ihnen diskutieren möchten. Wir, mein Kollege Dr. Grönke und ich, stehen hier auch mit dem medizinischen Sachverstand bereit, um Ihnen weitere inhaltliche Fragen zum Produkt, zu den Studien oder zu anderen Fragen zu beantworten. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Runge. Sie haben ja sehr schön die beiden für Sie wesentlichen Punkte beschrieben. Ich frage deshalb an der Stelle, bevor wir weitergehen: Gibt es hierzu Fragen, Anmerkungen, Kommentare? – Ja, bitte schön, Herr Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:** Ich habe einen Punkt nicht ganz verstanden. Sie hatten die relativ hohe Dosierung mit der Galenik begründet. Hat das Esomeprazol in dieser Kombination eine andere Galenik als das Nexium? Das war mir so nicht bekannt. Es wäre schön, wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten.

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Wir haben in eigentlich allen Esomeprazol-Formulierungen, die Sie auf dem Markt finden, einen magensaftresistenten Überzug, weil das Esomeprazol, abhängig vom pH im Magen, durch die Magensäure degradiert wird. Das ist in dieser Formulierung anders. In diesem Fall ist es eine Immediate Release Esomeprazol, was in einer der äußeren Coatingschichten dieses Präparates liegt und deswegen früh freigesetzt wird. Deswegen hat man eben auch ein Dose-Finding gemacht, wo eben dieses schnell freisetzende Esomeprazol gegen ein Esomeprazol, was einen magensaftresistenten Überzug hat, getestet worden ist. Darauf basierend hat man eben gesehen, dass diese 2 x 20 mg in etwa einer 20-mg-magensaftresistenten Formulierung entsprechen. Davon ausgehend hat man in dem klinischen Studienprogramm noch einmal die Effektivität dieses Esomeprazols in dieser Immediate Release dargelegt und ist eigentlich hauptsächlich deswegen in dieses Phase-III-Studienprogramm gegangen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist die Frage damit beantwortet, Herr Dr. Heckemann? – Gibt es weitere Fragen und Anmerkungen dazu? – Frau Malack, bitte.

**Frau Malack:** Ich habe aber nicht verstanden, warum man überhaupt Immediate Release macht, wenn man denn diese kleinen verkapselten Esomeprazole auch einzeln – –

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Das ist eine gute Frage. Das hat zum einen, sagen wir mal, historische Gründe, und zum anderen steht dahinter eine pharmakokinetische Hypothese. Da dieses Präparat keine originäre AstraZeneca-Entwicklung ist, gibt es einmal patentrechtliche Gründe, die dafür sorgen, dass das ein Immediate Release ist. Darüber hinaus hat man die Vorstellung entwickelt, dass ein Immediate Release Esomeprazol früher die entsprechenden Wirkspiegel im Blut aufbaut, bevor im Prinzip das Naproxen wirklich resorbiert wird, und somit die Hypothese aufgestellt, dass es dort einen besseren protektiven Effekt gibt. Das können wir in den klinischen Studien jetzt so dezidiert nicht beweisen, aber das war die Idee, die von der Sache dahintergesteckt hat. Das ist der eine Part der Geschichte.

Der zweite Teil ist: Es ist im Prinzip im ganzen Entwicklungsprogramm immer davon ausgegangen worden, dass die Naproxen-Wirkung die gleiche ist, als wenn Sie es mono geben. Um das machen zu können, müssen Sie natürlich auch nachweisen, dass die Naproxen-Freisetzung ins Blut die gleiche ist. Deswegen hatte man eben so ein bisschen das Problem, dass man es nicht noch einmal ganz coatet konnte, aber diese Kugelformulierung hätte man theoretisch wählen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich finde die Dosierung von Naproxen einfach außergewöhnlich hoch. Wenn ich mir anschau, was der Originalhersteller von Naproxen zum Beispiel vorgibt, dann stelle ich fest, dass die üblichen Dosierungen entweder 500 bei Rheuma oder aber auch 750 sind. Die Maximaldosis ist zwar 1.250, aber wenn man es sich genau anschaut, dann muss man ja sagen, das ist durch keine der empfohlenen Dosierungen für die verschiedenen Anwendungsbereiche, die zum Teil auch durch Ihr Produkt gar nicht gedeckt sind, zum Beispiel Gicht, wo man ja mehrfach einnimmt, gedeckt. Warum also diese doch mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehende hohe Dosis von Naproxen?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ich denke, es ist nicht ganz einfach, die Frage zu beantworten, weil solche Entwicklungen natürlich nicht immer nur für einen lokalen Markt gemacht werden. Wenn man sich den internationalen Vergleich anguckt, sieht man, dass etwa Dreiviertel der Naproxen-Patienten auf dieser 1.000-mg-Dosis sind. Insofern hat man sich sicherlich trotz aller Dosisreduktionsversuche, die man nach Label ja auch machen sollte und müsste – eben aus ärztlicher Pflicht –, daran orientiert.

Der zweite Punkt ist sicherlich, dass man sich für diese zumindest erste Formulierung den größten Medical Need rausgesucht hat und einfach gesagt hat: Okay, wenn man wirklich eine so hohe Naproxen-Dosierung braucht, dann braucht man auch eben sicherlich den Magenschutz. Ich denke, es ist bekannt, dass eben dieser Wechsel von der Niedrig-/Mittel-Dosierung Naproxen oder eines NSAR auf eine Hochdosierung noch einmal das Risiko für gastrointestinale Komplikationen verdoppelt, sodass man dann so bei sechs- bis siebenfach höheren Risiken ist. Ich denke, dass das so die Rationale gewesen sein muss, in diesen Bereich zu gehen.

Auf der anderen Seite – das ist auch in der Fachinformation sehr genau abgebildet – sagen wir ja auch, diese hohe Dosierung ist sicherlich nicht für jeden Patienten in den Indikationen geeignet. Das muss dann schon aus ärztlicher Sicht gerechtfertigt sein, zu sagen: Ja, dieser Patient braucht das.

Und auch nicht zuletzt im Verfahren mit dem BfArM haben wir ja auch lange Diskussionen gehabt, als wir gesagt haben: Wir müssen in den Text auch wirklich hineinnehmen, dass man es runtertitrieren muss, dass man es regelmäßig kontrollieren muss. – Also, ich denke, da sind wir über das Label ganz gut abgesichert. Aber natürlich würde man nicht prinzipiell sagen, dass die 1.000 mg jetzt „für jeden“ sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Daran anschließend Herr Heckemann und dann Frau Müller.

**Herr Dr. Heckemann:** Wir sind hier schon bei dem Grundkonflikt, den ich generell damit habe. Ich gehe nicht davon aus, dass eine Kombination von NSAR und PPI etwas Unvernünftiges ist. Das ist jetzt eine ganz andere Frage. Prinzipiell ist das vernünftig. Aber: Nun ist es ja etwas paradox, wenn ich dem Patienten, weil ich meine, er hat eine schlechte Verträglichkeit von NSAR, ihm mit diesem Medikament jetzt auch noch sehr hoch dosiertes NSAR geben muss, weil es das Medikament einzig und allein in dieser Form auf dem Markt gibt. Das ist eigentlich ein bisschen unsinnig. Im Prinzip wäre es ja sinnvoller, man hätte dort eine andere Dosierung. Auf die hohe Dosierung kommen wir ja nur dadurch, weil ja die Vorgabe 2 x 1 ist. Man darf ja nach der Fachinformation und nach der Zulassung nur zwei Tabletten am Tag geben. Da schließt sich gleich die Frage an: Warum eigentlich nicht eine? Was war denn dafür der Hintergrund?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ich fange einmal mit der letzten Frage an. Man geht nicht davon aus, dass es ein pharmakokinetisches Wirkprofil gibt, das bei einem Patienten, der unter einer Dauerschmerzsymptomatik ist, wirklich eine 24-Stunden-Abdeckung ermöglicht. Das ist der Grund für die

Angaben in der Fachinformation; ein weiterer Grund ist, weil das Original-Naproxen, auf das ja das Ganze referenziert, so zugelassen ist. Wir haben ja keine dezidierten Zulassungsstudien zum Thema „Wirksamkeit der Schmerzmittelkomponente“ gemacht, eben auch aus diesem Grund, weil es referenziert.

Zur ersten Frage: Ja, es ist eine valide Diskussion, die wir hier haben. Auf der anderen Seite ist es natürlich so, dass man jetzt in der hohen Dosierung anfängt, weil nach den internationalen Zahlen eben ein Großteil der Patienten wirklich auch die hohe Dosierung braucht. Dahin gehend sagt man also: Gut, da gibt es eben den größten Need. Aber man sagt auch: Wir möchten eigentlich nicht, dass jeder, der mal kurzfristig NSAR bekommt, jetzt notwendigerweise mit einer Fixkombination behandelt wird. Ich denke, das wird so primär die Rationale für die 1.000 mg gewesen sein. Aber man könnte sich natürlich gerechtfertigterweise die Frage stellen: Warum gibt es denn nicht auch ein Präparat mit 500 mg? Das könnte sicherlich ein nächster Schritt sein. Derzeit haben wir nur diese 1.000 mg auf dem Tisch.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Es ist ja ein Eskalationstherapeutikum, was eine vorherige Gabe niedriger Dosen eines anderen Herstellers – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das hatten Sie ja eben auch ausgeführt, und da war ja der Streitpunkt: Müssen es niedrige Dosen sein, oder können es auch beliebig andere sein? Sie hatten darauf eben zu Recht gesagt: Es bedarf einer Volltherapie, bevor man dann ab einem bestimmten Punkt sagt: Jetzt ist der Cut da, und jetzt gehen wir mit einem Kombipräparat rein. So habe ich das auf meinem Zettelchen protokolliert. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich komme noch einmal ganz kurz auf den Punkt der Dosierung vom Esomeprazol zurück. Einfach noch einmal zur Bestätigung, ob ich das richtig verstanden habe: Die Dosierung ist deshalb so hoch gewählt, weil aufgrund der Tatsache, dass Sie aus lizenzrechtlichen oder ähnlichen Gründen eine nichtretardierte Variante verwenden, sozusagen die Resorptionsrate nur bei ungefähr 50 Prozent liegt? Gebe ich das so richtig wieder? Ist das der Grund, dass man, um einen ähnlichen Plasmaspiegel zu erreichen, eben die doppelte Dosis braucht?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Vielleicht kann ich gleich antworten: Es ist so, dass das Esomeprazol eben durch Magensäure chemisch angegriffen wird.

**Frau Dr. Müller:** Das habe ich verstanden – wegen des pHs.

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ganz genau, richtig. Insofern ist es so, dass Sie weniger an aktiver Substanz quasi in die Resorption bringen, und dadurch ist es eben so, dass das in der Pharmakokinetik über die Blutwirkspiegel angepasst ist. Man hat gesagt: Okay, wir schauen zunächst, wo das magensaftresistent überzogene Esomeprazol vom Wirkspiegel hingehet, und dann, was wir an Dosis dagegensetzen müssen, um das mit dem Immediate Release zu machen. Und da hat man eben 10, 20, 40 mg 2-mal täglich getestet, und der Match war bei 20 mg einfach am besten.

**Frau Dr. Müller:** Ja, das habe ich schon verstanden. Ich wollte es nur noch einmal wiedergeben: Also, der erste Grund dafür ist einfach, dass man im Unterschied zu einer separaten Applikation in dem Fall eine Form benutzt, die nicht erst verzögert freigesetzt wird, sondern eben schon im Magen. Der zweite Grund war, dass man annahm, dass man eben durch die frühere Freisetzung in den Daten sozusagen ein Zusammenspiel der beiden Komponenten sehen wird. Man sieht es aber nicht. Sehe ich das richtig?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Nein, es ist so, dass Sie das aufgrund des pharmakokinetischen Wirkprofils postulieren können. Also, wenn Sie früh einen hohen Wirkspiegel haben, würde man davon ausgehen, dass Sie auch früher eine Protektion haben, als wenn es quasi zusammenkommt. Das ist aber eine Sache, wo man in den klinischen Studien sicherlich extrem genau auf die ersten Anwendungen hätte gucken müssen, um so etwas herauszuarbeiten. Das ist nicht geschehen. Deswegen wollte ich hier nicht den Eindruck erwecken, als dass das irgendetwas ist, was wir in der Klinik wirklich hätten zeigen können, also dass es im Vergleich zu einem magensaftresistent überzogenen wirklich einen Wirkvorteil gibt. Ich denke, es ist hypothetisch, theoretisch ein Wirkvorteil. Wir haben es aber in der Klinik nicht gezeigt.

**Frau Dr. Müller:** Okay. Also kann ich das doch so zusammenfassen: Es ist eine Hypothese, die nicht verifiziert werden konnte. Nur: Hypothesen gibt es ja viele verschiedenster Natur. Der zweite Grund sind lizenzrechtliche Gründe für diese doch doppelt so hohe Dosierung. Kann man das so zusammenfassen?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Also, wie gesagt: Die Dosierung in der Tablette kann man so zusammenfassen. Die Dosierung im Blut ist ja die gleiche. Also insofern würde ich da noch so ein bisschen – – Ja, aber das kann man so sagen.

**Frau Dr. Müller:** Die Resorption ist ja nur 50 Prozent. Okay. Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Heckemann, bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Ich habe doch noch eine Frage zur Dosierung. Ich habe mir jetzt noch einmal eine Fachinformation von einem anderen Naproxen angeschaut, und dort steht eben ganz klar: Die Erhaltungsdosis beträgt 2 Tabletten Naproxen 250 mg, die aufgeteilt in zwei Einzelgaben morgens und abends oder auf einmal entweder morgens oder abends verabreicht werden können. – Das spricht für mich erstens einmal dafür: Eine Einmalgabe geht offensichtlich doch, zumindest in anderen Fachinformationen steht es drin. Allerdings ist für mich noch Erklärungsbedarf da, wenn die Erhaltungsdosis im Allgemeinen mit 500 mg angenommen wird, Sie aber sagen, hier geht es gerade nicht um die, die ganz kurzzeitig so etwas nehmen sollen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Er sucht gerade.

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ich muss jetzt eben einmal in die Pharmakokinetik reinschauen. Ich weiß, es ist immer ein bisschen schwierig, zu folgern, wie die Kollegen auf diesen Fachinformationstext gekommen sind. Für uns ist es definitiv so, dass, wenn man sich die Kinetik des Naproxens anguckt, Sie eigentlich nach 24 Stunden einen Spiegel haben, wo Sie wirklich davon ausgehen können – ohne dass ich Ihnen jetzt sagen kann, was bei Naproxen die pharmakokinetische Dosierung ist, die wirklich noch eine Schmerzlinderung hat –, dass ein Patient dann auch vollständig abgedeckt ist. Sie haben einen relativ rapiden Abfall nach der Resorption. Dadurch, dass es ein magensaftresistenter Überzug ist, haben Sie wieder einen relativ langsamen Anstieg der Grunddosierung. Ich kann mir schlecht vorstellen, wie es mit dieser Pharmakokinetik, ohne dass ich Ihnen die Frage jetzt ganz dezidiert beantworten kann, warum das in der Fachinformation der Kollegen steht, zusammenpasst, dass man mit einer 1-mal täglichen Gabe wirklich auf eine klinisch signifikante Schmerzstillung kommt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Grönke, habe ich Sie eben richtig verstanden, dass Sie nicht nur die Auftitrierung mit Naproxen fordern, sondern auch die Abtitrierung? Ab welchem Zeitpunkt sollte man denn Ihrer Meinung nach testen, ob niedrigere Dosen auch zielführend sind?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ich persönlich glaube, das ist eine schwierig zu beantwortende Frage. Deswegen haben wir es eben auch im Ermessen des behandelnden Arztes gelassen und gesagt, dass regelmäßig Auslassversuche gemacht werden sollen. Dabei ist es für uns jetzt ganz prinzipiell nicht relevant, ob ein Patient auf Naproxen runtertitriert wird oder auf irgendetwas anderes. Diese Auslassversuche sollen aber entsprechend der Fachinformation gemacht werden. Wir haben lange Diskussionen mit dem BfArM darüber gehabt, ob man da etwas in irgendeiner Form hineinschreiben soll. Aber, ich glaube, dass das eine sehr schwierige Sache ist; dies ist auch patientenabhängig. Ich kann Ihnen dazu keine wirklich schlüssige Antwort geben. Ich bin mir auch nicht bewusst, dass es dazu in der Fachliteratur wirklich dezidierte Empfehlungen gibt.

**Frau Dr. Grell:** Ich frage das vor dem Hintergrund Ihrer Abpackungen, die ja mit 30 – sprich: 15 Tagen – und mit 60 – sprich: 30 Tagen –, sagen wir einmal, ungewöhnlich gesetzt sind. Gehen Sie davon aus, dass unter 15 Tagen keine Downtitrierung angezeigt ist, oder gehen Sie von Verwurf aus?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ich gehe in dem Fall davon aus, dass es durchaus sein kann, dass man das in der individuellen Situation sicherlich vorher machen kann. Ich gehe aber auch davon aus, dass Sie, wenn Sie einen Patienten mit einer chronischen Schmerzerkrankung vor sich haben, wahrscheinlich eine gewisse Grundtherapiezeit brauchen werden, um einen Steady State zu erreichen, bevor Sie wieder runtertitrieren. Es ist, wie gesagt, unter der Maßgabe, dass das sehr individuell sein kann, schwierig zu beantworten.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Die Gegenfrage wäre: Was ist denn die richtige Größe? Ich glaube, wir würden uns schwertun, das zu beantworten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, möchten Sie die Frage nach der richtigen Größe beantworten? Das brauchen Sie nicht, das sollten Sie auch nicht.

**Frau Dr. Grell:** Wir haben eine Vielzahl von NSAR von ausreichender Dosierung üblicherweise für zehn Tage. Angesichts des antiphlogistischen Effektes sind Abpackungen für eine Kurzzeittherapie von zehn Tagen sicherlich eher gewöhnlich als für 15 Tage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay, das nehmen wir zu Protokoll. Ob es gewöhnlicher ist oder nicht gewöhnlicher ist, wird dann zu bewerten sein.

Gibt es jetzt noch weitere Fragen? – Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Sie sind auf einen Punkt nicht eingegangen, den Sie in der Einlassung vorher erwähnt hatten. Es geht um gastrointestinale oder gastrische Ulcera oder peptische Ulcerationen im Duodenum. Gibt es irgendwelche Daten? Ich habe mich nämlich auch an der gastrointestinalen Problematik gestört. Gibt es irgendwelche Daten, die zeigen, dass die Gabe eines PPI zu einem NSAR einen Einfluss auf rektale Blutungen hat? Es ja durchaus ein Problem, dass es Darmblutungen und Hämorrhoidenblutungen unter dem oralen oder systemischen Einsatz von NSAR gibt. Sie sind heute nicht mehr darauf eingegangen, dass Sie diese Formulierung lieber hätten, deswegen frage ich nur, ob Sie sich mit der gastrointestinalen Problematik besser verstanden fühlen.

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ich muss sagen, dass ich mir nicht hundertprozentig sicher bin, dass ich die Frage richtig verstanden habe. Wir gehen im Prinzip davon aus – und das haben wir ja auch in den Studien gezeigt –, dass wir sowohl im Bereich des Magens als auch des Duodenums zu einer Risikoreduktion beitragen werden. Wenn Sie jetzt über das andere Ende des Gastrointestinaltraktes sprechen, muss ich sagen, dass wir sicherlich nicht davon ausgehen, dass wir dort eine signifikante Wirkung entfalten.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Die Frage war ja: Haben PPI Einfluss auf rektale Blutungen? Ich denke, diese Frage haben wir damit abschlägig beantwortet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie haben Nein gesagt. So habe ich es verstanden. Ich versuche, noch am Zeitgeschehen teilzunehmen. Die Frage ist mit Nein beantwortet worden.

Gibt es weitere Fragen? – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Mich würde interessieren: Wie häufig treten Magen- und wie häufig treten Duodenalulcera unter Naproxen auf?

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Da müsste ich jetzt gerade einmal blättern. Wenn ich mich da recht entsinne – bitte zitieren Sie mich hier nicht; das müsste ich wirklich nachschlagen –, gab es etwa 25 Prozent Magenerkrankungen in der Population, die wir studiert haben, die ja im Regelfall eine Risikopopulation war. Die Duodenalulcera lagen im Bereich von 5 Prozent. Wir haben unter dem PPI eine etwas höhere Reduktionsrate bei den Duodenalulcera als bei den Magenerkrankungen gesehen. Aber es waren natürlich effektiv extrem kleine Zahlen bei den Duodenalulcera. Sie müssen auch bedenken, dass wir alles in allem ein nicht so wahnsinnig großes Zulassungsprogramm in der Phase III gefahren haben. Deswegen muss man das Ganze sicherlich mit ein bisschen Vorsicht und unter Hinweis auf statistische Variabilität betrachten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Faubel, bitte.

**Frau Faubel:** Wie hoch ist eigentlich der Anteil der Patienten, die dieses Präparat bekommen könnten? Ich frage dies angesichts der doch sehr hohen Gaben, die Sie in diesem Präparat miteinander verbinden, insbesondere bei dem Naproxen, wodurch ja das Nebenwirkungsrisiko sehr hoch ist.

**Herr Dr. Grönke (AstraZeneca):** Ich tue mich ein bisschen schwer, Ihnen die Frage zu beantworten – das muss ich Ihnen ganz ehrlich sagen –, gerade für Deutschland. Was ich Ihnen sagen kann, ist, dass ich Zahlen kenne, die aus der Firma AstraZeneca stammen. Diese zeigen, dass auf dem internationalen Markt die 1.000 mg etwa an drei Viertel der Naproxen-Patienten gegeben werden. Aber, wie gesagt, das sind internationale Zahlen; diese Zahlen stammen zum Teil sicherlich auch aus Ländern, in denen es ein komplett anderes Schmerzmittelverständnis und Konsumverständnis gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Drei Viertel setzt schon ein grundsätzlich anderes Schmerzmittelverständnis voraus. Wie wäre das, wenn drei Viertel hier mit so hohen Dosierungen versorgt würden? Aber gut. – Herr Runge, Sie wollten noch etwas sagen.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich glaube, es ist wichtig, zu verstehen, dass Naproxen ein Arzneimittel ist, welches in Deutschland im kleinen einstelligen Prozentbereich angewendet wird: ungefähr 3 oder 4 Prozent der Verordnungen. Man tut sich dann schwer. Wir sind ein Hersteller, der erstmals eine Fixkombination aus Naproxen und einem PPI in Deutschland auf den Markt bringt. Ich müsste ehrlicherweise eine große Kugel auf den Tisch stellen, um Ihnen sagen zu können, wie viel Prozent



derer, die infrage kämen, es denn bekommen könnten. Das hängt auch maßgeblich davon ab, wie dieser Kreis darüber befindet. Es werden aber aus meiner Sicht relativ wenig Patienten sein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage von Frau Faubel.

**Frau Faubel:** Das ist in dem Falle mehr eine Kommentierung. Wenn es wirklich so wäre, dass dann drei Viertel der Patienten dieses Präparat bekommen würden, dann würden wir das schon sehr problematisch sehen. Das ist im Grunde genommen ja auch ein Problem in dieser Diskussion, die wir hier führen. Wenn ein Präparat existiert, das diese Kombination bietet, müssen wir uns halt fragen, ob das nicht dann Ärzte dazu verleitet, diese Kombination in dieser hohen Dosis zu verordnen, auch wenn das eigentlich gar nicht notwendig wäre. Das sind die Bedenken, die wir dabei haben.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Drei Viertel aller Patienten – das malen wir uns nicht aus. Aus dem Kommentar schließe ich ein bisschen, dass Sie davon ausgehen, dass drei Viertel des Schmerzpräparatemarktes die Segnung einer neuen Fixkombination erhalten. Das wird sicher nicht so sein. Es ist ein kleines Produkt, welches eine Eskalationstherapie, wenn medizinisch indiziert, ermöglicht. Es kann eine Alternative sein, bevor Ärzte auf COX-2-Hemmer umstellen. Das ist auch noch ein Punkt. Ich glaube aber nicht, dass wir hier erdrutschartige Veränderungen des Ordnungsverhaltens sehen werden. Diclofenac und Ibuprofen sind ja etablierte Produkte. Das wird sich von heute auf morgen nicht einfach so ändern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anmerkungen? – Das ist an der Stelle nicht der Fall. Dann rufe ich Pfizer Deutschland auf, die auch Stellung genommen hatten. Herr Borwieck und Frau Dr. Eberhard sind für Pfizer da. Wer möchte? – Frau Dr. Eberhard, bitte schön.

**Frau Dr. Eberhard (Pfizer Deutschland):** Auch von unserer Seite aus vielen Dank für die Chance einer Anhörung. Ich möchte mich kurz vorstellen. Eberhard ist mein Name und ich bin Ärztin. Ich bin bei Pfizer die zuständige Medizinerin für das Produkt Arthrotec forte®. Ich möchte auch daran erinnern, dass es 2009, als die Erstattungsfähigkeit ausgeschlossen wurde, zwei Produkte auf dem Markt gab. Zum einen das Arthrotec® mit einer Kombination von 50 mg Diclofenac und 200 µg Misoprostol, was in einer Dosierung von bis zu drei- oder viermal täglich gegeben wurde – wir hatten also eine hohe Dosierung Misoprostol –, und das Arthrotec forte® mit einer Dosierung von 75 mg Diclofenac und 200 µg Misoprostol, was bis zu maximal zweimal täglich gegeben werden kann, also nur 400 µg Misoprostol. Wir reden also hier von einer deutlich niedrigeren Dosierung. Das Arthrotec® mit der hohen Dosierung Misoprostol wird seit dem Sommer 2010 von Pfizer nicht mehr vermarktet, unter anderem auch deswegen, weil wir gesehen haben, dass die niedrige Dosierung von Misoprostol ebenfalls effektiv ist und besser verträglich.

Im Juni 2012 haben Sie nun eine Ausnahmeregelung für Vimovo® veröffentlicht. Das hat uns dazu gebracht, uns noch einmal dieser Systematik anzunehmen, auch das Produkt noch einmal anzuschauen und eine entsprechende Ausnahmeregelung für die fixe Kombination von Diclofenac mit niedrig dosiertem Misoprostol, also wie es in Arthrotec forte® vorhanden ist, für bestimmte Patienten zu prüfen und gegebenenfalls aufzunehmen.

Ganz kurz zur Begründung: Sie sagen, in den Leitlinien, unter anderem in den amerikanischen Leitlinien, sei festgelegt, dass bestimmte Patienten eine Gastroprotektion brauchen. Ich denke, das ist unumstritten. Das haben Sie selbst in der Begründung dargelegt. Das ist ab dem moderaten Risiko der Fall, also sobald Risikofaktoren dazukommen. Patienten mit einem niedrigen gastrointestinalen Risiko benötigen nicht unbedingt eine Gastroprotektion.

Zum Thema Fixed Dose: Das ist eine Frage der Compliance. Es gibt sicherlich Patienten, die vielleicht nur ein oder zwei Medikamente am Tag nehmen und die damit kein Problem haben. Aber es gibt genügend Patienten, die ein NSAR einnehmen und keinen Magenschutz bekommen, obwohl sie ihn eigentlich bekommen müssten. Die Gründe dafür sind, dass sie entweder keinen verordnet bekommen oder aber – das zeigen auch die Studien, die wir teilweise in der Stellungnahme zitiert haben – dass die Patienten den Magenschutz einfach vergessen, sie ihn nicht einnehmen, weil sie es nicht spüren. Deswegen ist es für bestimmte Patienten einfach sinnvoll, eine Fixed Dose, eine gemeinsame Gabe zu geben, da man ja um dieses Medikament nicht umhinkommt. Das ist ja nicht ein Medikament, das denselben Effekt wie das NSAR hat, sondern es ist ein komplementäres Medikament, das man im Prinzip sowieso braucht.

Eine zusätzliche Gabe von Magenschutz ist laut den internationalen Leitlinien ein Protonenpumpeninhibitor oder aber Misoprostol, und die Effektivität von Misoprostol in der Low Dose mit NSAR ist in verschiedensten Studien gezeigt worden. Ich will jetzt die Protonenpumpeninhibitoren an dieser Stelle wirklich nicht schlechtmachen. Es sind sehr gute Medikamente. Ich will auch Naproxen auf keinen Fall schlechtmachen. Es ist auch ein sehr gutes Medikament. Aber es gibt eben bestimmte Patientengruppen, für die diese Kombinationen nicht geeignet sind, zum Beispiel Patienten mit Osteoporose. Es ist bekannt, dass Protonenpumpeninhibitoren als Risiko osteoporotische Faktoren verursachen.

Vor diesem Hintergrund ist unsere Bitte einfach nur, den Ärzten im Rahmen ihrer Therapiehoheit für bestimmte Patientengruppen eine weitere Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Die Bitte, die wir haben, ist, dass Sie Arthrotec forte® wieder in die Erstattungsfähigkeit aufnehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Gibt es dazu Anmerkungen, Fragen? – Herr Heckemann, bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Das Misoprostol gibt es doch noch höher dosiert im Cytotec®. Dort ist ja die Dosierung bis 800 µg. Gibt es das überhaupt noch auf dem Markt? Das ist meine erste Frage.

**Frau Dr. Eberhard (Pfizer Deutschland):** Cytotec® ist von Pfizer Deutschland aus ethischen Gründen vom Markt genommen worden. Wir haben die Zulassung zurückgegeben, weil der Missbrauch zu hoch war.

**Herr Dr. Heckemann:** Okay. Das ist natürlich die Frage. Wenn Cytotec® oder Misoprostol ein neues Medikament wären, hätten wir ja eine zweckmäßige Vergleichstherapie und vielleicht eine Bewertung gegeneinander. Das haben wir nun leider nicht. Aber Sie gehen wirklich davon aus, dass das Misoprostol in der Dosierung von 400 µg die gleiche Wirkung wie ein PPI hat?

**Frau Dr. Eberhard (Pfizer Deutschland):** Es gibt ein paar Head-to-Head-Studien, die diesbezüglich zeigen, dass die 400 µg etwas niedriger für Magenschutz anzuordnen sind als die Protonenpumpeninhibitoren. Das muss man so sagen. Wir reden ja auch nicht über die breite Masse, sondern wir reden wirklich über bestimmte Patienten, über Nischen, die genau dieses Produkt brauchen und kein anderes. Das muss man vor dem Hintergrund auch wissen; das ist ganz klar. Die 800 µg sind sehr stark wirksam – das wissen wir –, sie sind aber auch sehr schlecht verträglich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann bedanke ich mich bei Ihnen, Frau Dr. Eberhard, und frage Frau Weigel, ob Sie noch etwas für den vfa ergänzen möchten.

**Frau Weigel (vfa):** Erst einmal vielen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme im Rahmen dieser Anhörung. Ich denke, die wesentlichen Punkte sind jetzt schon besprochen worden. Wir möchten auch noch einmal zum Ausdruck bringen, dass wir es ausdrücklich begrüßen, dass der G-BA die Schaffung eines Ausnahmetatbestandes für diese fixe Kombination vorsieht.

Ich möchte eigentlich in diesem Rahmen nur noch auf einen Punkt hinweisen, der auch in unserer Stellungnahme enthalten ist, nämlich dass der G-BA in der vorgeschlagenen Formulierung die Verordnung einschränkt. Wir würden es sehr begrüßen, wenn der Wortlaut dahin gehend geändert wird, dass nicht nur für Patienten mit einem hohen gastrointestinalen Risiko ein Ausnahmetatbestand geschaffen wird, sondern dass das auf Patienten mit gastrointestinalem Risiko erweitert wird, da das auch eher den Anwendungsgebieten der Zulassung entsprechen würde.

Das ist von unserer Seite alles.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Sie greifen damit im Prinzip das auf, was Herr Runge als ersten Punkt angesprochen hatte, jenseits der Frage, auf welcher Basis dann noch eine Vortherapie zu erfolgen hat.

Gibt es dazu Fragen, Anmerkungen, Kommentare? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich bei Ihnen, dass Sie uns die Dinge so eindrucksvoll und im Gegensatz zur vorangegangenen Anhörung kurz und komprimiert erläutert haben. Wir werden das selbstverständlich mit der gebotenen Sorgfalt und Sachlichkeit wägen und uns im weiteren Verlauf der Dinge auch mit Ihren Einwendungen sachgerecht auseinandersetzen, ohne dabei – das sage ich jetzt an die Adresse des pharmazeutischen Unternehmers AstraZeneca – den Zeitfaktor aus den Augen zu verlieren, von dem wir alle wissen, dass er für Sie auch von einer gewissen Bedeutung ist.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren. Guten Heimweg! Bis zum nächsten Mal, kann man fast sagen; denn man sieht sich ja demnächst wöchentlich, monatlich oder Gott weiß wie häufig.

Tschüss und danke!

Schluss der Anhörung: 13.32 Uhr