

**Tragende Gründe
zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
in Anlage 2: Festbetragsgruppenneubildung (Stufe 3)
Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit
Additiva**

18. Januar 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Gesetzlicher Auftrag	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Beratungsverlauf	4
4.	Dokumentation des gesetzlichen Stellungnahmeverfahrens	5
5.	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmeverfahren	9
6.	Mündliches Anhörungsverfahren nach § 35 Abs.1b Satz 7 SGB V	39
7.	Anhang	41

1. Gesetzlicher Auftrag

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

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

zusammengefasst werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zu der Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V erfüllen. Die Wirkung der Wirkstoffe ist therapeutisch vergleichbar. Für keine der in der Festbetragsgruppe eingeschlossenen Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva ist eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu einem anderen Vertreter der Wirkstoffgruppe nachgewiesen. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Argumente der stellungnahmeberechtigten Organisationen sehr gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten die Annahme einer therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, durch einen Vertreter der Gruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva nicht rechtfertigen. Hinreichende Gründe für die Herausnahme einzelner Vertreter der in der Festbetragsgruppe zusammengefassten Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva liegen daher nicht vor.

**2.1 Prüfung der Voraussetzungen für eine Gruppenbildung der Stufe 3
Therapeutische Vergleichbarkeit (§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V)**

Feststellungen des Unterausschusses „Arzneimittel“

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der in den schriftlichen Stellungnahmeverfahren vom 6. September 2005 und 21. Juli 2006 vorgelegten und im mündlichen Anhörungsverfahren vom 2. November 2006 vorgetragenen Stellungnahmen und der Auswertung der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschuss. Die Entscheidungsgrundlagen zur Gruppenbildung und zur Vergleichsgröße der Stufe 2, die das grundsätzliche Verfahren der Gruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wiedergeben, wurden insoweit analog bei diesem Gruppenbildungsbeschluss der Stufe 3 angewendet, als es mit der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage in § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V in Einklang steht.

Die vergleichbare Wirkung beruht auf einer Hemmung der Osteoklasten, woraus sich eine reduzierte Knochenresorption ergibt. Alle oralen Bisphosphonate dieser Festbetragsgruppe besitzen eine Zulassung zur Therapie der Osteoporose, dem gemeinsamen Anwendungsgebiet. Sie sind damit therapeutisch vergleichbar.

Es liegen keine hinreichenden Befunde in Bezug auf Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Nebenwirkungsspektrum vor, die eine Sonderstellung eines der Wirkstoffe begründen könnte.

3. **Beratungsverlauf**

Sitzung der AG/UA	Datum	Beratungsgegenstand
18. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Juli 2005	Einleitung des 1. schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
27. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	4. Mai 2006	Beratung der Stellungnahmen des schriftlichen Verfahrens Vereinbarung einer Aktualisierung der Gruppe
28. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	7 Juni 2006	Einleitung des 2. schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Aktualisierung)
31. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	5. Oktober 2006	Beratung der Stellungnahmen des schriftlichen Verfahrens Einleitung der mündlichen Anhörung
32. und 33. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	2. November 2006 und 14. Dezember 2006	Auswertung der mündlichen Anhörung und Konsentierung der Festbetragsgruppe

Berlin, den 18. Januar 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

4. Dokumentation des gesetzlichen Stellungnahmeverfahrens

4.1 Formaler Ablauf der Beratungen

Es wurden schriftliche Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenneubildung nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 3) vom 4. August 2005 bis 6. September 2005 sowie vom 20. Juni 2006 bis 21. Juli 2006 durchgeführt. Anschließend erfolgte die mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V am 2. November 2006.

4.2 Erstellung der Stellungnahmeentwürfe

In der vorbereitenden Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 12. Juli 2005 wurde der 1. Entwurf zur Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium beraten und die Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens beschlossen.

Nach Auswertung dieses Stellungnahmeverfahrens wurde die Festbetragsgruppe um einen Wirkstoff ergänzt und unter Berücksichtigung der Argumente des ersten Stellungnahmeverfahrens als Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva aktualisiert. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat darüber in seiner Sitzung am 7. Juni 2006 beraten und die Einleitung eines erneuten schriftlichen Stellungnahmeverfahrens beschlossen.

4.2.1 Stellungnahmetext vom 4. August 2005 bis 6. September 2005 „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium:

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe: Bisphosphonate

Wirkstoffe

Vergleichsgröße*

Wirkstoffe

Alendronsäure

1563

Alendronsäure natrium-3-Wasser

Etidronsäure 7729
Etidronsäure Natriumsalz
Etidronsäure und Calcium
Etidronsäure Natriumsalz und Calcium

Risedronsäure 672
Risedronat natrium
Risedronat und Calcium
Risedronat natrium und Calcium

Festbetragsgruppe 1

orale Darreichungsformen
Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

* ermittelt auf der Basis: Produktstand: 01.04.2005 / Verordnungsdaten des GKV-Arzneimittelindex 2004

**4.2.2 Stellungnahmetext vom 20. Juni 2006 bis 21. Juli 2006.
„Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit
Additiva:**

Festbetragsstufe 3

Wirkstoffgruppe:

Bisphosphonate

Wirkstoffe

Vergleichsgröße*

Wirkstoffe

Alendronsäure 893

Alendronsäure und Additiva

Alendronsäure und Colecalciferol

Alendronsäure Natrium-(x)Wasser

Alendronsäure Natrium-(x)Wasser
und Colecalciferol

Etidronsäure 5836
Etidronsäure und Additiva

Etidronsäure Natrium
Etidronsäure Natrium und Calcium

Ibandronsäure 311

Ibandronsäure Natrium-(x)Wasser

Risedronsäure 448

Risedronsäure und Additiva

Risedronat Natrium

Risedronat Natrium und Calcium

Festbetragsgruppe 1

orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

* ermittelt auf der Basis: Produktstand: 01.04.2006 / Verordnungsdaten des GKV-
Arzneimittelindex 2004

4.3 Einleitung der Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung

Die Unterlagen zur Einleitung der schriftlichen Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung sind unter 7 - Anhang aufgeführt.

4.4 Würdigung der Stellungnahmen nach § 35 Abs. 2 SGB V

Bei der Bildung der Festbetragsgruppe wurden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

4.4.1 Übersicht der vorgelegten Stellungnahmen

Firma/ Organisation	Wirkstoff	Eingangsdatum
VFA	Allgemein	06.09.2005
BPI	Allgemein Risedronsäure Ibandronsäure	21.07.06
Aventis Pharma Deutschland GmbH (Gruppe sanofi aventis)	Risedronsäure, Risedronsäure und Calcium	02.09.2005/ 21.07.2006 02.11.2006
Glaxo Smith Kline	Ibandronsäure	06.09.2005/ 21.07.2006 02.11.2006
Hoffmann-La Roche AG/ Roche Pharma	Ibandronsäure	06.09.2005/ 20.07.2006 02.11.2006
MSD Sharp & Dohme	Alendronsäure	06.09.2005/ 21.07.2006
Procter & Gamble	Risedronsäure, Risedronsäure und Calcium Etidronsäure und Calcium	02.09.2005/ 20.07.2006 02.11.2006
Netzwerk Osteoporose	Alendronsäure, Etidronsäure, Risedronsäure	06.09.2005

4.4.2 Methodischen Vorgehens bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der in den schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegten und im mündlichen Anhörungsverfahren vom 02.11.2006 vorgetragenen Statements sowie der Literaturbewertung der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die Entscheidungsgrundlagen zur Gruppenbildung und zur Vergleichsgröße der Stufe 2, die das grundsätzliche Verfahren der Gruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wiedergeben,

wurden insoweit analog bei diesem Gruppenbildungsbeschluss der Stufe 3 angewendet, als es mit der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage in § 35 Abs. 1 Satz Nr. 3 SGB V in Einklang steht.

Die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen wurden geprüft und dabei die in den Stellungnahmen beigefügte Literatur in die Bewertung mit einbezogen.

5. Auswertung der schriftlichen Stellungnahmeverfahren

In der Auswertung der Stellungnahmeverfahren wurden die Einwände der Stellungnehmer zusammengefasst, ohne zwischen dem Stellungnahmeverfahren vom 6. September 2005 und der Aktualisierung vom 20. Juli 2006 zu trennen.

5.1 Voraussetzungen für eine Gruppenbildung der Stufe 3

Einwand (1):

Die unterschiedlichen pharmakodynamischen Wirkprofile der Monopräparate versus Kombinationsarzneimittel werden nicht berücksichtigt:

Der G-BA hat in allen bisherigen Fällen zwischen Mono- und Kombinationspräparaten unterschieden. Die Einstufung von Monopräparaten und Kombipräparaten der Bisphosphonate in eine Festbetragsgruppe stellt eine Ungleichbehandlung gegenüber anderen Festbetragsgruppen der Stufe 3, wie z. B. den ACE-Hemmer-Kombinationen dar.

Stellungnahme:

Die Zusammenfassung von Monopräparaten und Kombinationsfertigarzneimitteln unter die Stufe 3 der Festbetragsregelung ist durch den § 35 SGB V abgedeckt und entspricht zudem der bisher ausgeübten Gruppenbildungspraxis. Nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 werden unter die Stufe 3 Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere

Arzneimittelkombinationen zusammengefasst. Die nicht abschließende gesetzliche Formulierung „insbesondere“ erlaubt es, Fertigarzneimittel sowohl mit Einzelwirkstoffen, als auch mit mehreren Wirkstoffen in einer Tablette oder in einer Packung in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe zusammenzufassen.

Einwand (2):

Die Wirkstoffe der Kombinationsarzneimittel mit Calcium unterliegen verschiedenen Arzneimittelpreisverordnungen.

- Die Festbetragsgruppe ist mit anderen Gruppen der Stufe 3, in denen Mono- und Kombinationsarzneimittel zusammen vertreten sind nicht vergleichbar, da bei diesen Gruppen (z. B. Acetylsalicylsäure+Puffer) zwei verschreibungsfreie Wirkstoffe vorliegen, die einer gemeinsamen Arzneimittelpreisverordnung unterliegen. In der Festbetragsgruppe der oralen Bisphosphonate und Additiva unterliegen die Bisphosphonate der Verschreibungspflicht, Calcium ist dagegen verschreibungsfrei. Die Wirkstoffe unterliegen also unterschiedlichen Preisverordnungen. Der G-BA hat die Festbetragsgruppen in der Vergangenheit aber nach verschreibungsfreien und verschreibungspflichtigen Fertigarzneimitteln getrennt.
- Vitamin D (Rocaltrol) unterliegt der Verschreibungspflicht, Calcium ist dagegen verschreibungsfrei und bei Osteoporose erstattungsfähig.

Stellungnahme:

Kombinationspräparate, zusammengesetzt aus einem Bisphosphonat und Additivum (Calcium oder Vitamin D) sind jeweils als **ein** verschreibungspflichtiges Fertigarzneimittel arzneimittelrechtlich zugelassen und unterliegen somit der entsprechenden Arzneimittelpreisverordnung.

Einwand (3):

Die Zusammenfassung von Arzneimitteln mit unterschiedlichen Therapieintervallen in eine gemeinsame Festbetragsgruppe ist nicht sachgerecht.

Eine Gruppenbildung aus Fertigarzneimitteln mit einer täglich zu applizierenden Therapie (Actonel plus Calcium, Didronel Kit) und aus Arzneimitteln mit einer wöchentlichen Einnahme ist nicht sachgerecht.

Stellungnahme:

Die unterschiedlichen Therapieintervalle werden wirkstoffbezogen bei der Vergleichsgrößenberechnung berücksichtigt (siehe hierzu 5.5 Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V).

5.2 Feststellung der therapeutischen Vergleichbarkeit

Bei der Bestimmung der therapeutischen Vergleichbarkeit i.S.d. § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V kann auf die Kriterien in den Entscheidungsgrundlagen zur Konkretisierung des wortidentischen Tatbestandsmerkmals in § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V zurückgegriffen werden. Insoweit gehen die Entscheidungsgrundlagen in Einklang mit der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage davon aus, dass bei der Feststellung der therapeutischen Vergleichbarkeit auf die Zulassung der Arzneimittel, die in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden sollen, abzustellen ist. Dies ergibt sich daraus, dass die Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz die therapeutische Einsatzbreite eines Arzneimittels festlegt, so dass die Feststellung der therapeutischen Vergleichbarkeit voraussetzt, dass die Arzneimittel für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind (vgl. BT-Drucks. 16/194, S. 8). Wirkstoffe sind demzufolge therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus

hinaus eine Zulassung für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen. Das gemeinsame Anwendungsgebiet ist bei dieser Festbetragsgruppe die Osteoporose.

Einwand (1):

Für die Festbetragsgruppe wird eine Gruppenbildung auf der 3. Ebene des ATC-Codes vorgeschlagen, dies steht im Widerspruch zu den Entscheidungsgrundlagen Abschnitt B § 1 vom 15. Februar 2005, der die 4. Ebene des ATC-Codes vorsieht. Die WHO unterscheidet auf der 4. Ebene des ATC-Codes eindeutig zwischen Bisphosphonaten (M05BA) und Bisphosphonate, Kombinationen (M05BB). Die Eingruppierung der Bisphosphonate soll sich innerhalb der 4. Ebene der WHO-Klassifikation (ATC-Code) orientieren.

Stellungnahme:

Für die therapeutische Vergleichbarkeit kommt es auf die therapeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe an.

Nach der Gesetzessystematik erfolgt die Gruppenbildung auf der Ebene von Wirkstoffen.

Als Ausgangspunkt für die Feststellung der Vergleichbarkeit von Wirkstoffen bietet sich die anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation der WHO (ATC-Code) nach Maßgabe des § 73 Abs. 8 S. 5 SGB V an.

Danach können dann Festbetragsgruppen der Stufe 3 für Wirkstoffe gebildet werden, die einem therapeutischen Wirkprinzip (2. Ebene, therapeutische Untergruppe oder 3. Ebene pharmakologische Untergruppe) zugeordnet sind, auch wenn sie sich in übergeordneten Klassifikationsmerkmalen unterscheiden. Allerdings ist bei auf dieser Grundlage vorgeschlagenen Festbetragsgruppen ergänzend zu prüfen, ob unter pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe (5. Ebene) von der Gruppenbildung auszuschließen oder in Untergruppen zusammenzufassen sind. Somit stellt der

ATC-CODE eine Arbeitshypothese dar, auf deren Grundlage die weiteren Bearbeitungsschritte erfolgen.

Einwand (2):

Die vier Wirkstoffe unterscheiden sich in Ihrer Pharmakokinetik, Wirkstärke und Verhältnis der Hemmung von Knochenresorption und -mineralisation.

Stellungnahme:

Für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 (Stufe 3) ist die pharmakologische Vergleichbarkeit kein gruppenbildungsrelevantes Kriterium.

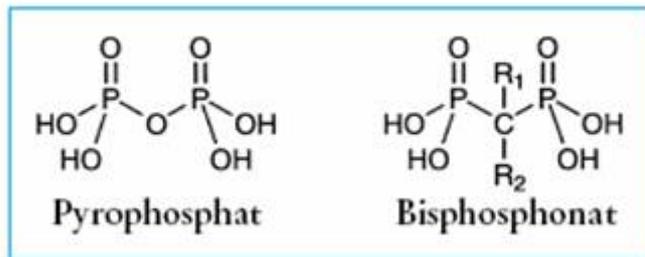
Einwand (3):

Die Wirkstoffe sind chemisch nicht vergleichbar. Etidronsäure ist ein nicht basisch substituiertes Bisphosphonat, Alendronsäure, Ibandronsäure und Risedronsäure verfügen über basische Aminogruppen bzw. basische Heterozyklen.

Stellungnahme:

Für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 (Stufe 3) SGB V ist die chemische Verwandtschaft kein gruppenbildungsrelevantes Kriterium.

Zudem sind alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe Derivate des Pyrophosphats, in denen die P-O-P Teilstruktur durch die P-C-P ersetzt ist und damit chemisch verwandt.



Einwand (4):

Die Wirkstoffe der Kombinationsarzneimittel sind pharmakologisch-therapeutisch nicht vergleichbar.

Die Wirkstoffe unterscheiden sich in ihrer antiresorptiven Potenz (Wirksamkeit) und Knochenaffinität. Dieser Sachverhalt zeigt sich u. a. in höheren Dosierungen, unterschiedlichen Dosierungsschemata und Indikationen.

Stellungnahme:

Für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 (Stufe 3) ist die pharmakodynamische Vergleichbarkeit kein gruppenbildungsrelevantes Kriterium.

Zudem ist der Wirkmechanismus der Wirkstoffe der Festbetragsgruppe vergleichbar. Alle Wirkstoffe besitzen eine hohe Affinität zum Knochen, hemmen die Osteoklasten, woraus sich eine reduzierte Knochenresorption ergibt. Weitere Wirkungsmechanismen sind von geringer oder ungeklärter Bedeutung und werden nicht durch Studien belegt.

Einwand (5):

- Eine Festbetragsgruppe aus Mono- und Kombinationspräparaten ist nicht sachgerecht, da die in den Kombinationsarzneimitteln zusätzlich vorhandenen Wirkstoffe (Calcium oder Vitamin D) eine eigene pharmakodynamische Wirkung aufweisen und somit zu einem therapeutischen Zusatznutzen bzw. einer therapeutischen Verbesserung führen, der (die) bei der vorgeschlagenen Festbetragsgruppenbildung nicht berücksichtigt wird. Die irreführende Bezeichnung als Additiva durch den Gemeinsamen Bundesausschuss suggeriert jedoch, dass es sich bei diesen Wirkstoffen um Hilfsstoffe ohne eine pharmakologische Wirkung handelt. Laut Lauer-Taxe werden sowohl Calcium als auch Vitamin D als Wirkstoff deklariert und auch als eigenständiges Arzneimittel angeboten.
- Calcium wird nicht additiv eingenommen, sondern als eigenständige Tablette in einer Kombinations-Packung angeboten, da sich eine gleichzeitige Gabe von Bisphosphonaten und Calcium verbietet. Dagegen ist die Kombination von Alendronsäure und Colecalciferol (Vitamin D3) in einer wöchentlichen Applikationsform von einer Festbetragsgruppe § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr.2 oder Nr. 3 SGB V auszunehmen. Die Bildung einer weiteren Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 SGB V "Kombinationen aus Bisphosphonaten und Colecalciferol" wird gefordert, sobald mehrere Arzneimittel im Markt verfügbar sind
- Aufgrund der sehr unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen von Calcium und Vitamin D sind diese therapeutisch nicht vergleichbar.
- In die Berechnung der Gesamtwirkstärken fließen weder Calcium noch Vitamin D mit ein (siehe hierzu 5.4 Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V).
- Es wird eine Wirkstoffgruppe "Bisphosphonate", Stufe 2 (Alendronsäure, Etidronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure) und eine Wirkstoffgruppe "Bisphosphonate, Kombinationen", Stufe 3 (Etidronsäure + Calcium, Risedronsäure + Calcium, Alendronsäure + Colecalciferol) gefordert.

- Es wird eine Festbetragsgruppe nach Stufe 2 mit Alendronsäure, Etidronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure und den Calcium-Kombinationen vorgeschlagen, die die Alendronsäure-Vitamin-D Fix-Kombination nicht mit einbezieht.

Stellungnahme:

Die verschiedenen additiven Wirkstoffe (Calcium oder Vitamin D) der Kombinationsarzneimittel haben keinen synergistischen Effekt in dem Sinne, dass sie entweder

- für schwerere Krankheitsbilder zugelassen sind,
- weniger Wirkstoff beinhalten oder
- im Rahmen einer „Stufenplantherapie“ zum Einsatz kommen.

Zudem ist die zusätzliche Therapie mit Calcium oder/ und Vitamin D komplementär und nicht obligat vorgeschrieben. Die Calcium- oder Vitamin-D-Zufuhr während der Therapie mit Bisphosphonaten wird als Empfehlung, die neben einer ausgewogenen Ernährung des Patienten die Calcium (Vitamin-D)-versorgung ergänzen kann, ausgesprochen. Diese Empfehlung gilt für alle Wirkstoffe der Bisphosphonate. Entscheidend für das Erreichen des therapeutischen Ziels ist die pharmakodynamische Wirkung der Bisphosphonate.

Zitate aus aktuellen Fachinformationen:

- Didronel-Kit (Kombinationsarzneimittel aus Etidronsäure und Calcium)

Therapieüberwachung:

„Patienten sollten sich ausgewogen ernähren und insbesondere ausreichend Calcium und Vitamin D₃ zuführen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass Calcium die Absorption von Natriumetidronat verringert. Daher sollte eine Einnahme von Calcium innerhalb eines Zeitraums von

2 Stunden vor und nach der Einnahme von Natriumetidronat vermieden werden. Durch DidroneI®-Kit wird im Anschluss an den 14tägigen Behandlungszyklus mit dem gegen Osteoporose wirksamen Arzneistoff Natriumetidronat (weiße Tabletten) in den darauf folgenden 76 Tagen die Calciumversorgung ergänzt, indem mit den blauen Tabletten täglich 500 mg Calcium zugeführt werden.“

- Alendronsäure MERCK_ 70 mg Tabletten (Alendronsäure)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

„Die Patientinnen sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, wenn die Versorgung über die Nahrung nicht ausreicht.“

- FOSAVANCE TM Tabletten (Alendronsäure und Colecalciferol (Vitamin D3))

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

„Eine zusätzliche Ergänzung mit Vitamin D sollte individuell unter Berücksichtigung der Vitamin-D-Aufnahme durch Vitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel erwogen werden. Die Äquivalenz von 2.800 I.E. Vitamin D3 einmal pro Woche in FOSAVANCE und von 400 I.E. Vitamin D einmal pro Tag wurde nicht untersucht.“

- Bonviva 150 mg Filmtabletten (Ibandronsäure)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

„Eine Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie mit Bonviva behoben werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten ebenfalls wirksam therapiert werden. Eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig.“

Einwand (6):

Die Indikationsbereiche je Wirkstoff sind unvollständig ermittelt worden. Der Wirkstoff Etidronsäure ist zusätzlich zugelassen für die Indikation: "Verhinderung heterotoper Ossifikationen" bei operativen Eingriffen und traumatischen Geschehen.

Stellungnahme:

Dem Argument wurde stattgegeben, die Indikation wurde in die Übersicht zum zweiten Stellungnahmeverfahren aufgenommen.

5.3 Singuläres Anwendungsgebiet

Einwand (1):

Die Zulassung für eine Spezialindikation mit einer anderen Wirkstärke und einem anderen Therapieschema ist ein Zusatznutzen im Sinne des § 35 SGB V.

- Das patentgeschützte Präparat Actonel wird ausschließlich in der Indikation Morbus Paget in einer speziellen Wirkstärke (30mg) eingesetzt. Es wird im Gegensatz zur Dauertherapie der Osteoporose in Zyklen abhängig vom Krankheitsverlauf gegeben. Daher besitzt es einen Zusatznutzen im Sinne des §35 SGB V und kann nicht in die Festbetragsgruppe einbezogen werden.
- Das Präparat Diphos besitzt eine singuläre Indikation ("Verhinderung heterotoper Ossifikationen"), so dass dessen Verordnungen nicht in die Berechnung der Vergleichsgröße mit einbezogen werden dürfen.

Stellungnahme:

Für die Indikation Morbus Paget sind auch andere Fertigarzneimittel dieser Festbetragsgruppe zugelassen, die zugleich eine Zulassung im gemeinsamen Anwendungsgebiet (Osteoporose) besitzen. Somit ist das Präparat Actonel mit der Indikation Morbus Paget Bestandteil der Indikationsmenge dieser Festbetragsgruppe. Der Tatbestand eines singulären Anwendungsgebietes liegt deshalb nicht vor. Fertigarzneimittel besitzen ein singuläres Anwendungsgebiet, wenn es innerhalb einer Festbetragsgruppe kein weiteres Fertigarzneimittel gibt, das über dieses singuläre Anwendungsgebiet hinaus ein Anwendungsgebiet mit einem anderen Fertigarzneimittel der Gruppe teilt und insoweit eine Verbindung zum gemeinsamen Anwendungsgebiet herstellt.

Das Präparat Diphos ist sowohl für das gemeinsame Anwendungsgebiet, die Osteoporose als auch für die zusätzliche Indikation „Verhinderung heterotoper Ossifikationen“ zugelassen, die Bestandteil der Indikationsmenge dieser Festbetragsgruppe sind. Der Tatbestand eines singulären Indikationsgebietes liegt hier somit nicht vor.

5.4 Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. HS SGB V

5.4.1 Neuartige Wirkungsweise

Bei der Bildung der Festbetragsgruppe Bisphosphonate stand der Wirkstoff Etidronsäure, der als erster seiner Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, nicht mehr unter Patentschutz, so dass der Ausnahmetatbestand „neuartige“ Wirkungsweise nach § 35 Abs. 1 Satz 4 SGB V nicht beansprucht werden kann.

kein Einwand

5.4.2 Therapeutische Verbesserung

Rechtsgrundlage für die Bewertung einer therapeutischen Verbesserung für Gruppen nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 3 SGB V ist § 35 Abs. 1b SGB V. Was die nach dieser Vorschrift zu beachtenden gesetzlichen Vorgaben angeht, können die konkretisierenden Regelungen in den Entscheidungsgrundlagen analog angewandt werden. Danach kann sich eine therapeutische Verbesserung insbesondere daraus ergeben, dass das Arzneimittel eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zeigt.

5.4.2.1 Ibandronsäure im Vergleich zu Alendronsäure, Risedronsäure und Etidronsäure

Einwand (1):

Ibandronsäure stellt im Vergleich zu den übrigen Wirkstoffen eine therapeutische Verbesserung dar, da es vermutlich klinisch wirksamer ist. Da keine direkten Vergleichsstudien vorliegen, müssen nach den Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses andere geeignete Studien der Bisphosphonate zur Beurteilung der therapeutischen Verbesserung herangezogen werden, in diesem Falle die vom Design her vergleichbaren Zulassungsstudien. In der Zulassungsstudie konnte eine Reduktion des vertebrealen Frakturrisikos

- zu Ibandronsäure um 62 % (Chesnut et al 2004)
- zu Alendronsäure um 48% (Libermann et al 1995)
- und zu Risedronsäure um 49 % (Reginster et al 2000) erreicht werden. Zu Etidronsäure liegen nur gepoolte, nicht aussagekräftige Studien (Cranney et al 2001) vor.

Stellungnahme:

Alle vier hier zitierten Studien untersuchen die Wirksamkeit von Bisphosphonaten als Dauermedikation für postmenopausale Frauen mit Osteoporose im Hinblick auf die Inzidenz von Wirbelfrakturen. Die Einschlusskriterien unterscheiden sich hinsichtlich des Schweregrades der Osteoporose, während Liberman et al. 1995 Frauen mit und ohne vorangegangenen Wirbelbrüchen einschließt, beschränkt sich Chesnut et al. 2004 auf Frauen mit mindestens einem vorangegangenen Wirbelbruch und Reginster et al. 2000 schließt nur Frauen mit mindestens zwei vorangegangenen Wirbelbrüchen ein. Entsprechend unterschiedlich sind die Wirbelfrakturinzidenzen in den Placebogruppen. Die Studien sind deswegen nur hinsichtlich ihrer relativen Risikoschätzer vergleichbar. Die Stellungnehmenden weisen bereits darauf hin, dass die Metaanalyse Cranney et al. 2000 zur Wirksamkeit von Etidronat nur bedingt mit den anderen Studien vergleichbar ist, unter anderem weil nicht die drei-Jahres-Inzidenz von Wirbelfrakturen, sondern nur die Einjahresinzidenz beobachtet wird.

Der indirekte Vergleich dieser vier Studien zeigt, dass alle vier Wirkstoffe die Inzidenz von Wirbelfrakturen im Vergleich zu Placebo signifikant senken können.

Eine therapeutische Verbesserung eines der Bisphosphonate kann daraus nicht geschlossen werden. Eine bloße Vermutung, dass Ibandronsäure klinisch wirksamer ist, ist kein Beleg für eine therapeutische Verbesserung.

Einwand (2):

- Die einmal monatliche Einnahme von Ibandronsäure führt gegenüber der täglichen Therapie zu weniger therapielevanten Nebenwirkungen und infolge dessen zu weniger Therapieabbrüchen und so zu einer signifikant erhöhten Knochendichte (Candoo-Studie, Saskatchewan, Cramer, Prior-Studie, unveröffentlicht; Balto-Studie).

- Die wöchentliche Gabe ist der täglichen Einnahme in Bezug auf die Knochendichtezunahme nicht unterlegen (Bridging Zulassungs-Studien).
- Durch die unterschiedlichen Dosierungsschemata (täglich-wöchentlich-monatlich) unterscheidet sich die therapeutische Wirksamkeit der Wirkstoffe der Gruppe.

Stellungnahme:

Als Begründung für die postulierte therapeutische Überlegenheit von Ibandronsäure wird auf die unterschiedlichen Applikationsschemata (täglich, wöchentlich oder monatlich) eingegangen. Eine seltenere Einnahme wird als Vorteil gesehen, weil sie angeblich aufgrund weniger Nebenwirkungen zu einer höheren Compliance und damit letztlich zu einer Senkung des patientenrelevanten Endpunktes „Wirbel- oder Knochenbruch“ führt. Weder der Zusammenhang zwischen Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, noch der Zusammenhang der Frakturhäufigkeit mit dem Einnahmeschema wird durch direkt vergleichende Studien belegt.

Es handelt sich um eine indirekte Vergleichskette:

Ein längeres Therapieintervall verbessert die Patientencompliance und Persistenz (Therapiedauer).

- ➔ Bisphosphonate mit monatlichen Einnahmeschemata senken das Frakturrisiko im Vergleich zu Bisphosphonaten mit täglicher oder wöchentlicher Einnahme.
- ➔ Bisphosphonate mit monatlichen Einnahmeschemata senken die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zu Bisphosphonaten mit täglicher oder wöchentlicher Einnahme.

Als Beleg für diese Aussage werden insgesamt sechs Studien zitiert. Keine der eingereichten Studien stellt einen direkten Vergleich der Wirkstoffe der Festbetragsgruppe hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte oder Nebenwirkungen dar. Deswegen erfolgt keine weitere Auswertung. Die zitierte Studie BALTO I ist eine Patientenpräferenz-Studie und zeigt, dass insgesamt mehr Patientinnen eine monatliche Einnahme gegenüber einer wöchentlichen Einnahme bevorzugen. Der angedeutete Unterschied in der Nebenwirkungsrate lässt sich aber nicht aus der Studie ableiten.

5.4.2.2 Alendronsäure im Vergleich zu Etidronsäure

Einwand (1):

Die Studienlage (klinische Endpunktstudien, Meta-Analysen) zeigt eine eindeutige Überlegenheit von Alendronsäure gegenüber Etidronsäure ((Black et al. (12996), Harris et al. (1993), (Watts und Becker (1999) und Pols et al. (1999), Cranney et al (2002), Wehren et. al.)

Stellungnahme:

Die Stellungnehmenden zitierten zwei Studien (Black et al. (12996), Harris et al. (1993)), die die Reduktion des Frakturrisikos unter Alendronsäure bzw. Etidronsäure untersuchen und dabei auf die Überlegenheit von Alendronsäure hinweisen.

Es handelt sich um einen indirekten Vergleich, weil einmal Alendronsäure mit Placebo und einmal Kombinationen aus Etidronsäure und Placebo bzw. Phosphat mit Kombinationen aus Nicht-Etidronsäure-Behandlungen verglichen werden.

Die Stellungnehmenden verweisen auf zwei Studien (Watts und Becker (1999) und Pols et al. (1999)), die auf eine Knochendichtezunahme unter Alendronsäure hinweisen.

Bei Watts und Becker (1999) handelt es sich lediglich um eine prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie. Die Studie Pols et al. (1999) zeigt im Vergleich von Alendronsäure zu Placebo, dass die Knochendichte der Lendenwirbel (lumbar spine) nach einem Jahr Behandlung in der Alendronat-Gruppe zugenommen hat. Die Anmerkung der Stellungnehmenden, dass für eine vergleichbare Zunahme der Knochendichte unter Etidronsäure 2.5 Jahre Behandlungszeit erforderlich sei, wird lediglich aus dem Vergleich der publizierten Ergebnisse von Harris et al. (1993) – also einer „historischen“ Kontrolle - geschlossen. Darüber hinaus wird der Zielparameter Knochendichte als Surrogat und nicht als patientenrelevanter Endpunkt-Parameter bewertet.

Unter Bezug auf die vergleichbaren Ergebnisse der Übersichtsarbeiten von Wehren et al. (2004) und Cranny et al. (2002) weisen die Stellungnehmenden darauf hin, dass die Alendronsäure über konsistente Daten bzgl. der Knochendichteanstiege an allen relevanten Skelettstellen und der Reduktion des Risikos für vertebrale und extravertebrale Frakturen verfügt. Insbesondere wird auf die Risikoreduktion unter Alendronsäure von 48% auf vertebrale Frakturen und um 49% auf nicht-vertebrale Frakturen hingewiesen. Im Gegensatz dazu würden die Studien mit Etidronsäure keinen signifikanten Effekt auf die nicht-vertebralen Frakturen zeigen. Diese Aussage ist in Bezug auf die dargelegten Studienergebnisse zwar richtig, aber es wird von den Stellungnehmenden nicht erwähnt, dass unter Etidronsäure ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion (37%) in Bezug auf vertebrale Frakturen gezeigt werden konnte. Ebenfalls wird von den Stellungnehmenden nicht erwähnt, dass die prozentuale Veränderung der Knochendichte (bone mineral density) nicht nur unter Alendronsäure, sondern auch unter Etidronsäure (und weiteren Therapien) signifikant ist. Durch Weglassen von Informationen und Herausfiltern gezielter Informationen werden daher die Vorteile von Alendronsäure im Vergleich zu Etidronsäure in nicht statthafter, weil unvollständiger Form dargestellt.

5.4.2.3 Alendronsäure im Vergleich zu Risedronsäure

Einwand (1):

Die Studienlage (direkte Vergleichsstudien) zeigt eine eindeutige Überlegenheit von Alendronsäure gegenüber Risedronsäure (Hosking et al. (2003), Rosen et al. (2005), Hochberg et al. (2002), Reid et al. (2005)).

Stellungnahme:

Um die Überlegenheit von Alendronat gegenüber Risedronat zu belegen, zitieren die Stellungnehmenden zwei direkte Vergleichsstudien, Hosking et al. (2003) und Rosen et al. (2005).

Beide direkten Vergleichsstudien zeigen, dass Alendronsäure im direkten Vergleich zu Risedronsäure überlegen ist und zwar in beiden Applikationsformen der Risedronsäure (einmal wöchentlich und einmal täglich). Beiden Studien liegt ein methodisch hochwertiges Design zugrunde. Beide Studien untersuchen jedoch keine patientenrelevanten Endpunkte (z. B. Frakturen), sondern Surrogatparameter wie Knochendichte und biochemische Marker bzgl. Knochenresorption.

Als Beleg, dass diese Surrogatparameter mit patientenrelevanten Endpunkten korrelieren, zitieren die Stellungnehmenden die Studie Hochberg et al. (2002), die einen solchen Zusammenhang berechnet. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Studie auf Gruppenebene (ökologische Studie), die aggregierte Daten, die in anderen Studien zum Teil als Nebenergebnisse erhoben wurden, zueinander in Beziehung setzt. Studien dieser Art sind anfällig gegenüber zusätzlichen Fehlerquellen auf Gruppenebene (Ecologic bias, Ecologic fallacy) und können nur als hypothesengenerierend eingeschätzt werden. Die Frage, ob Knochendichte und Knochenresorption valide Surrogatvariablen für patientenrelevante Endpunkte sind, kann deswegen durch die hier zitierte Studie nicht ausreichend belegt werden.

Die von den Stellungnehmenden zitierte Studie von Reid et al. (2005) als weiterer Beleg für die Überlegenheit von Alendronsäure versus Risedronsäure,

gemessen ebenfalls an Surrogatparametern, wird nicht näher untersucht, da es sich hierbei lediglich um ein Abstract und keine Volltextpublikation handelt.

5.4.2.4 Alendronsäure im Vergleich zu Risedronsäure und Etidronsäure

Einwand (1):

Alendronsäure mit Colecalciferol (Handelsname FOSAVANCE®, ist als einzige Wirkstoffkombination der Festbetragsgruppe ausschließlich für die Behandlung von postmenopausaler Osteoporose mit Risiko für Vitamin D-Mangel zugelassen.

Die Prävalenz für Vitamin D Mangel (Vitamin D Konzentration <12 ng/ml) liegt zwischen 12,5% und 76% (DVO Leitlinie Osteoporose 2006).

Stellungnahme:

Als Beleg für die therapeutische Überlegenheit von FOSAVANCE® gegenüber Bisphosphonaten ohne Vitamin D bei Frauen mit Osteoporose und Vitamin D Mangel wird eine Studie (Lips et al. 2005) zitiert, die die Kombinationstherapie gegen eine Monotherapie mit Alendronsäure ohne zusätzliche Gabe von Vitamin D hinsichtlich Vitamin-D-Konzentration und der Konzentration von Knochenresorptionsmarkern untersucht. Es handelt sich um eine Posterpräsentation mit Surrogatendpunkten, so dass keine Bewertung dieser Studie durchgeführt wurde. Die Frage, ob eine Vitamin-D-Supplementation mit einem zweiten Präparat zusätzlich zu den Bisphosphonat-Monopräparaten den gleichen Effekt hat, wie das Kombinationspräparat FOSAVANCE®, wird von den Autoren nicht angesprochen.

Die Zulassungstexte der aktuellen Fachinformationen bzgl. Osteoporose lauten wie folgt:

- Didronel -Kit (Etidronsäure und Calcium), Stand September 2005

4.1 Anwendungsgebiete:

„Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose. Verhinderung des Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder bei solchen, bei denen Risikofaktoren für eine Osteoporose erkennbar sind und bei denen eine Östrogentherapie nicht angezeigt ist. Verhinderung des corticosteroid-induzierten Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen.“

- Actonel 35mg plus (Risedronsäure und Calcium), Stand Februar 2005

4.1 Anwendungsgebiete:

„Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen.“

- Fosavance (Alendronsäure mit Colecalciferol) Stand: Oktober 2006

4.1 Anwendungsgebiete

„Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Patienten mit Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. FOSAVANCE vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.“

Die vier Wirkstoffe dieser Festbetragsgruppe sind alle für das gemeinsame Anwendungsgebiet „Osteoporose“ zugelassen.

Einwand (2):

Das wöchentliche Dosierungsschema von Alendronsäure und Risedronsäure fördert im Gegensatz zu Etidronsäure die Compliance der Patienten

Stellungnahme:

Die Stellungnehmenden argumentieren, dass die Applikationsintervalle (einmal wöchentlich: Alendronsäure und Risedronsäure; tägliche Einnahme: Etidronsäure) einen Einfluss auf die Compliance und Therapietreue der Patienten habe. Die Studie von Kendler et al. (2004) wird mit dem Ergebnis zitiert, dass die Patienten die wöchentliche Applikation (70 mg Alendronsäure) der täglichen Applikation (10 mg Alendronsäure) aus Gründen der Bequemlichkeit und wegen der kürzeren Zeitspannen vorzögen. Bei dieser Studie handelt es sich methodisch um eine Patientenpräferenzstudie.

Eine therapeutische Verbesserung ist dadurch nicht belegt.

5.4.2.5 Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere daraus ergeben, dass das Arzneimittel geringere Nebenwirkungen aufweist

Einwand (1):

Alendronsäure und Risedronsäure zeigen gegenüber Etidronsäure ein verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Die Gefahr einer gestörten Knochenmineralisation ist bei Etidronsäure höher, daher werden längere Therapiepausen zwischen den einzelnen Behandlungszyklen benötigt. Etidronsäure sollte aus der Gruppe ausgruppiert werden und einen eigenen Festbetrag (nach Stufe 1) bekommen.

Stellungnahme:

Obwohl dieses Argument eine höhere Nebenwirkungsrate für Etidronsäure postuliert, werden keine Studien genannt, die qualitativ oder quantitativ die Nebenwirkungen der unterschiedlichen Bisphosphonate der Gruppe vergleichen. Es wird ein narrativer Review zitiert (Adami und Zamberlein 1996), der eine mögliche Knochenschädigung bei mehr als 5mg/kg/Tag Etidronsäure über eine längere Zeitspanne benennt.

Der qualitative und quantitative Vergleich der Nebenwirkungen der Wirkstoffe der Festbetragsgruppe ergibt sich aus Anhang 7.1 und zeigt keine Sonderstellung eines dieser Wirkstoffe, insbesondere zu dem Nebenwirkungsbereich „Störung des Muskel- und Sklettsystems, Knocherkrankungen“. So ist laut Fachinformation das Nebenwirkungsprofil auch zwischen einmal wöchentlicher versus täglicher Einnahme vergleichbar:

- FOSAMAX (einmal wöchentlich; Alendronsäure), Stand Mai 2006

4.8 Nebenwirkungen:

„In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von FOSAMAX_ einmal wöchentlich 70 mg Tabletten (n=519) und Alendronat 10 mg/Tag (n=370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronat 10 mg/Tag und Plazebo bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n=196, Plazebo: n=397) vergleichbar.“

- Actonel einmal wöchentlich (Risedronsäure), Stand Juli 2006

4.8 Nebenwirkungen:

„In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Risedronat-Natrium 5 mg (n=480) mit der einmal wöchentlichen Einnahme von Risedronat-Natrium 35 mg (n=485) verglichen wurde,

waren Sicherheits- und Verträglichkeits-Profile der beiden Arzneimittel ähnlich. Die folgenden zusätzlichen

Nebenwirkungen, deren Auftreten nach Meinung der Prüfer möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen könnten, wurden beobachtet (Inzidenz in der Risedronat-Natrium 35 mg größer als in der Risedronat-Natrium 5 mg Gruppe): gastrointestinale Störungen (1,6 % vs. 1,0 %) und Schmerzen (1,2 % vs. 0,8 %).“

Zusammenfassung:

Die Wirkung der Wirkstoffe der Festbetragsgruppe ist therapeutisch vergleichbar. Unter Berücksichtigung der Zulassung (Fachinformationen) und der vorgelegten Studien zeigt keiner der Wirkstoffe eine therapeutische Verbesserung auch wegen geringerer Nebenwirkungen.

5.5 Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V

Einwand (1):

Die aggregierten Verordnungsdaten ermöglichen nicht die Überprüfung der Verordnungsanteile, deshalb sollten die Verordnungsdaten PZN-bezogen dargestellt werden.

Stellungnahme:

Mit Ausnahme der PZN-bezogenen Verordnungsdaten des GKV-Arzneimittelindex werden alle für die Ermittlung der Vergleichsgröße relevanten Informationen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Verfügung gestellt. Die Verordnungsdaten können den Stellungnehmern jedoch nicht zur Verfügung gestellt werden. Sie haben gemäß § 35 Abs. 1 i.V.m. Abs. 4 SGB I den Charakter schützenswerter Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Unter Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen versteht man alle betriebs- oder geschäftsbezogenen Daten, auch von juristischen Personen, die Geheimnischarakter haben (vgl. § 67 Abs. 2 Satz 2 SGB X). Würden den Stellungnehmern die vollständigen Daten zur Verfügung gestellt, so gewönne sie einen Überblick sowohl über ihre Stellung als auch über die Stellung der übrigen Arzneimittelhersteller auf dem Arzneimittelmarkt hinsichtlich der hier angehörten Arzneimittelgruppen. Denn die Daten der jeweiligen Gruppen enthalten auch Daten der Mitbewerber.

Einwand (2):

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat seine Entscheidungsgrundlagen ohne die Anhörung von Sachverständigen geändert; es fehlen Hinweise zu Kombinationsarzneimitteln und Fix-Kombinationen.

Stellungnahme:

Die Entscheidungsgrundlagen des G-BA sind Teil der Begründung zu Beschlüssen nach § 35 Abs. 1 Satz 1 SGB V und geben wieder, was sich bei methodengerechter Auslegung unmittelbar aus dem Gesetz selbst ergibt. Sie bedürfen keiner gesonderten Anhörung durch Sachverständige nach § 35 Abs. 2 und Abs. 1b Satz 7 SGB V (vgl. Urteile des SG Berlin v. 22.11.2005, Az.: S 87 KR 3717/04 und v. 16.5.2006, Az.: S 81 KR 3780/04).

Einwand (3):

- Die Vergleichsgrößenberechnung mit der durchschnittlichen verordnungsgewichteten Einzelwirkstärke ist nicht korrekt, da unterschiedliche Wirkstärken eines Wirkstoffs zwar mit unterschiedlichen Dosierungsschemata korrelieren aber die therapeutische Gesamtdosis gleich ist.
- Es wird nicht berücksichtigt, dass bei der Behandlung der Osteoporose höhere Einzeldosen zu längeren therapiefreien Tagen führen.
- Fertigarzneimittel, die eine tägliche Einnahme erfordern, müssen in einer eigenen Festbetragsgruppe zusammengefasst werden.

Stellungnahme:

Sowohl bei der Therapie mit Alendronsäure als auch mit Risedronsäure kann die wöchentliche therapeutische Gesamtdosis entweder verteilt auf 7 Tage oder einmal wöchentlich eingenommen werden. Die verordnungsgewichtete Gesamtwirkstärke pro Packung, in dieser Festbetragsgruppe als Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung gewählt, gewährleistet, dass gleiche therapeutische Dosierungen innerhalb der Therapie mit einem Wirkstoff nicht unterschiedlich behandelt werden. Die geforderte Festbetragsgruppen-Differenzierung ist damit gegenstandslos.

Einwand (4):

- Alle Gesamtwirkstärken werden ungeachtet der Anwendungsgebiete einbezogen, das ist in Hinblick auf eine ausreichende medizinische Versorgung problematisch.
- Die Vergleichsgröße ist zwar gegenüber dem ersten Stellungnahmeentwurf verbessert worden, stellt aber trotzdem ein mathematisches Artefakt ohne medizinisch-wissenschaftliche Relevanz dar.

Stellungnahme:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.10.2006 die Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße nach § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V im Zusammenhang mit der Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V ergänzt und in seinen Entscheidungsgrundlagen veröffentlicht. Nach Abschnitt C, § 4 der Entscheidungsgrundlagen wird für diese Gruppe als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 die verordnungsgewichtete durchschnittliche intervallbezogene Gesamtwirkstärke für Wirkstoffe mit Intervalltherapie oder Mischformen aus Intervalltherapie und Dauertherapie bestimmt.

Der G-BA hat davon auszugehen, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenbildungskriterien der definierten Festbetragsgruppe erfüllen. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen nationalen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass sämtliche, in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der ärztlichen Verordnungspraxis in der Bundesrepublik Deutschland, ist willkürfrei, transparent und nachvollziehbar.

Einwand (5):

- In die Berechnung der Therapieintervalle darf nicht die tägliche Therapie miteinbezogen werden, da sie kein Intervall besitzt. Die Durchschnittsberechnung ist deshalb problematisch, berücksichtigt werden dürfen nur echte Therapieintervalle.

- Die Therapieintervalle für Bisphosphonate in Kombination mit Calcium, betroffen sind die Wirkstoffe Etidronsäure und Risedronsäure, beinhalten keine therapiefreien Tage, da sequentiell entweder das Bisphosphonat oder Calcium eingenommen wird. Die therapiefreien Tage sind hier mit 0 auszuweisen.
- Das monatliche Therapieintervall der Ibandronsäure muss auf 30,4 Tage bezogen werden und nicht wie vorgeschlagen auf 28 Tage, da dieses eine zu kurze Wirkdauer (7 v.H. Abweichung) unterstellt.
- Bei Alendronsäure und Ibandronsäure wird eine Gewichtung nach der Verordnungshäufigkeit für die Darreichungsform für eine tägliche oder eine wöchentliche Dosierung gefordert. Eine zukünftige Eingruppierung eines Wirkstoffes mit nur einer Darreichungsform für eine tägliche Dosierung wäre gewährleistet.

Stellungnahme:

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als Ergebnis der zwei schriftlichen Stellungnahmeverfahren und einer mündlichen Anhörung folgende Einwände der Stellungnehmer zum Thema Therapieintervalle berücksichtigt:

- zur Berechnung der durchschnittlichen Therapieintervalle werden nur die eindeutig bestimmbaren „echten,, Intervalle (hier: im Anwendungsgebiet „Osteoporose“) herangezogen,
- das Therapieintervall bei den täglichen Therapien ist gleich 1, die therapiefreien Tage bekommen den Wert 0 zugewiesen,
- die einmal monatliche, immer am gleichen Kalendertag zu erfolgende Dosierung der Ibandronsäure bekommt für das Therapieintervall den Wert 30,4 , für die therapiefreien Tage den Wert 29,4 zugewiesen.

Die Vergleichsgröße dient im System der Festbetragsregelung dazu, die unterschiedlichen Einzel- oder Gesamtwirkstärken der Wirkstoffe zu standardisieren, indem der Quotient (Wirkstärkenvergleichsgröße) aus der Wirkstärke dividiert durch die Vergleichsgröße gebildet wird, sodass ein einheitlich skalierter Wertebereich die Berechnung der Festbetragshöhe

ermöglicht. Sie bildet wie oben (zu erster und zweiter Spiegelstrich) dargelegt den Verordnungsmarkt des Wirkstoffs ab und bewertet nicht.

Einwand (5):

- Die weitere Vergleichsgrößenberechnung ist ebenfalls fehlerhaft. Die vorläufige Vergleichsgröße müsste mit den Therapietagen multipliziert und durch die Gesamtdauer (Therapietage + therapiefreie Tage) dividiert werden. Die angewendete Methode führt dazu, dass Wirkstoffe eine zu hohe Vergleichsgröße enthalten, bei denen der Wert der therapiefreien Tage niedrig ist. Bei Wirkstoffen, die nur täglich eingenommen werden (therapiefreie Tage = 0), würde die Vergleichsgröße unendlich groß.
- Die oralen Bisphosphonate unterscheiden sich nicht in ihrer Behandlungsdauer, wie es in den Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses formuliert ist, sondern lediglich in ihrer Applikationsfrequenz, da die Therapie der Osteoporose unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff im Allgemeinen 3-5 Jahre beträgt.
- Es wird nicht berücksichtigt, dass es sich bei der Therapie der Osteoporose um eine Dauertherapie handelt und dass eine größere Packung nicht einer längeren Therapiedauer entspricht.

Stellungnahme:

Bei der rein theoretischen Einführung eines Wirkstoffes, der nur täglich eingenommen werden kann, wird ein Standardtherapieintervall vergeben, das diesem Umstand angemessen Rechnung trägt.

Die oralen Bisphosphonate unterscheiden sich in der Anzahl der Behandlungstage (Therapietage) und in der Anzahl der behandlungsfreien Tage. Genau dieser Sachverhalt wird im § 4 der Entscheidungsgrundlagen wiedergegeben, der analog angewendet wird:

„§ 4 Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Intervallen, unterschiedlichen Behandlungszeiten und unterschiedlicher Anzahl therapiefreier Tage

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs.1 Satz 5 wird die verordnungsgewichtete durchschnittliche intervallbezogene Gesamtwirkstärke für Wirkstoffe mit Intervalltherapie oder Mischformen aus Intervalltherapie und Dauertherapie bestimmt. Sie wird nach Maßgabe der folgenden Methodik ermittelt:

5.6 Ermittlung der gewichteten Gesamtwirkstärke

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zugelassen werden. Bei Wirkstoffen, die in den oben genannten Therapieformen angewendet werden, ist die Packungsgröße Ausdruck der Therapietage und der unterschiedlichen Applikationsfrequenzen der Wirkstoffe. Um der therapeutischen Relevanz der einzelnen Gesamtwirkstärken je Packung angemessen Rechnung zu tragen, ist ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit zu berücksichtigen.

Einwand (1):

Die Anwendung von § 4 der Entscheidungsgrundlagen ist nicht sachgerecht, da das Verhältnis Alendronsäure, Etidronsäure, Risedronsäure: 1563: 7729: 672 nicht die therapeutische Äquivalenz der Wirkstoffe im gemeinsamen Anwendungsgebiet im Verhältnis von 10: 400: 5 (bei Berücksichtigung der 14tägigen Etidronsäure-Gabe: 10:62,5:5) widerspiegelt. Das Verhältnis würde sich bei Anpassungen verändern, die therapeutische Wirkung ändert sich nicht.

Stellungnahme:

Das vom Stellungnehmer errechnete Verhältnis bezieht sich auf die tägliche Dosierung ohne Berücksichtigung der Therapieintervalle, die in die Vergleichsgrößenberechnung der oralen Bisphosphonate des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einfließen. Da als Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung hier die verordnungsgewichtete Gesamtwirkstärke je Packung gewählt ist, kann diese nicht das Verhältnis der Tagesdosierung widerspiegeln.

Einwand (2):

- Die Berechnung der Vergleichsgröße für Ibandronsäure ist fehlerhaft: Aufgrund der fehlenden Verordnungszahlen wird die Vergleichsgröße faktisch aus dem ungewichteten Mittelwert der zur Verfügung stehenden Gesamtwirkstärken errechnet. Eine mögliche Ausbietung einer weiteren Packungsgröße würde die Vergleichsgröße fehlerhaft beeinflussen.
- Die Berechnung der Vergleichsgröße sollte sich auf die zugelassene Dosierung im Quartal (90 Tage) beziehen. Diese Vorgehensweise berücksichtigt die Mindesttherapiedauer, macht die Erhebung von Therapieintervallen überflüssig und ermöglicht die problemlose Eingruppierung von neuen Wirkstoffen (z. B. Ibandronsäure), für die noch keine Verordnungsdaten vorliegen.

Stellungnahme:

Die Berechnung der Vergleichsgrößen wird immer mit den aktuell zu Verfügung stehenden Verordnungszahlen des GKV Arzneimittel-Indexes ausgeführt. Liegen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Verordnungszahlen für bestimmte Gesamtwirkstärken vor, fließen diese mit dem Gewichtungswert 1 in die Berechnung der Vergleichsgröße mit ein, sodass der GKV-relevante Arzneimittelmarkt der Festbetragsgruppe vollständig abgebildet wird. Diesem

Gruppenbildungsbeschluss liegen deshalb zum Preis- und Produktstand 01.07.2006 die Verordnungsdaten des Jahres 2005 zugrunde. Die Gesamtwirkstärken 150 mg und 450 mg der Ibandronsäure fließen mit dem Gewichtungswert 37 (entspricht 36,7 v.H. des Verordnungsanteils der Ibandronsäure) bzw. mit dem Gewichtungswert 64 (entspricht 63,3 v.H. des Verordnungsanteils der Ibandronsäure) in die Vergleichsgrößenberechnung ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss greift grundsätzlich bei der Ermittlung der Vergleichsgrößen auf die im realen deutschen Markt gewonnenen Verordnungsdaten aller zu Lasten der GKV verordneten Fertigarzneimittel zurück, führt also statistisch gesehen eine Gesamterhebung durch und berücksichtigt bei der Vergleichsgrößenberechnung dieser Festbetragsgruppe ergänzend das Verhältnis der Therapieintervalle (Therapietage + therapiefreie Tage) zu den therapiefreien Tagen.

Einwand (3):

Es gibt ernst zu nehmende Hinweise, dass nicht alle Generika-Präparate mit Alendronsäure den Sicherheitseigenschaften dem Original entsprechen. Alendronsäure besitzt noch ein gültiges Schutzzertifikat, das den Patentschutz verlängert.

Stellungnahme:

Alle Arzneimittel auf dem deutschen Arzneimittelmarkt werden durch die Zulassungsbehörde geprüft. Für die Festbetragsberechnung werden sämtliche zum Stichtag verfügbaren Arzneimittel des deutschen Arzneimittelmarktes herangezogen.

6. Mündliches Anhörungsverfahren nach § 35 Abs.1b Satz 7 SGB V

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 2. November 2006 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 für die Bildung der Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva die nach § 35 Abs.1b Satz 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen. Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d.h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Mit Schreiben vom 17. Oktober 2006 wurden die Stellungnahmeberechtigten fristgerecht zur mündlichen Anhörung am 2. November 2006 eingeladen und zur Abgabe einer Teilnahmeerklärung bis zum 26. Oktober 2006 gebeten. Das Einladungsschreiben ist im Anhang aufgeführt.

6.1 Übersicht der Teilnahmeerklärungen zu Alpha-Rezeptorenblocker

Firma/ Organisation	Eingangsdatum	Mündliches Statement	Teilnahme an der mündlichen Anhörung
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	26.10.2006	ja	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH	25.10.2006	ja	ja
Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH	23.10.2006	ja	ja
Roche Pharma AG	26.10.2006	ja	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.10.2006	ja	ja

6.2 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen

Bei der Bildung der Festbetragsgruppen wurden die im Rahmen des mündlichen Anhörungsverfahrens abgegebenen Statements berücksichtigt.

In der mündlichen Anhörung sind in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Es wurden keine neuen Argumente vorgetragen. Das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ist im Anhang aufgeführt.

6.2.1 Eingereichte Literatur

Im Rahmen des mündlichen Anhörungsverfahrens wurden von drei stellungnehmenden Herstellern insgesamt zehn neue Literaturstellen zitiert. Zwei der Zitate stellen Studien mit eigenen Daten zu relevanten Fragestellungen dar. Häussler et al. (2006) zeigen eine höhere Therapieabbruchrate bei Bisphosphonattherapien mit täglicher Einnahme im Vergleich zu wöchentlicher Einnahme und Watts et al. (2004) zeigen eine signifikant geringere Knochenbruchrate unter Alendronatbehandlung im Vergleich zu Risedronatbehandlung. Beide Studien sind retrospektive Analysen von Sekundärdaten (Versorgungsdaten von Krankenkassen). Sie werden der Evidenzstufe III zugeordnet, und haben damit einen hypothesengenerierenden Ansatz. Insgesamt wurden im mündlichen Anhörungsverfahren keine zusätzlichen relevanten Studien auf hohem Evidenzniveau eingereicht.

7. Anhang

7.1 Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen gemäß Fachinformationen

Vergleich der Nebenwirkungen laut aktuellen Fachinformationen der oralen Bisphosphonaten

Wirkstoff	Alendronsäure	Etidronsäure	Ibandronsäure	Risedronsäure / plus Calcium
Fachinfo	Fosamax 10 mg / 70 mg	Didronel / Didronel-Kit	Bonviva 150 mg	Actonel 5 mg / Actonel / x Actonel 30 mg
Stand der FI	Fosavance Mai 08	Diphos Jul 02 / Sep 06	Jun 06	Actonel 35 mg plus Calcium Aug 06 / Jun 06
Störung der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Aug 05	Sep 06	Okt 06	Jul 02
häufig				Feb 05
gelegentlich sellen				Schmerzen im Brustbereich Agnosie Bronchitis Sinusitis
Störung des Gastrointestinalsystems		Exacerbation von Asthma		
sehr häufig				
häufig	Bauchschmerzen	Bauchschmerzen	Bauchschmerzen	Bauchschmerzen Bauchschmerzen
	Verstopfung			Magen-Darm-Störungen Obstipation
Flatulenz, aufgetriebenes Abdomen			Blähungen	
Durchfall	Diarrhöe		Diarrhöe	Diarrhöe
ösophagealer Ulkus	Nausea (Übelkeit)	Übelkeit, Brechreiz	Übelkeit, Brechreiz	Übelkeit Nausea
		Ösophagitis	Ösophagitis	
			Gastritis	
				Colitis
Dyspepsie	Dyspepsie	Dyspepsie	Dyspepsie	Dyspepsie
Dysphagie				
saures Aufstoßen			Gastro-ösophagealer Reflux	
Übelkeit / Erbrechen			Erbrechen	
Ösophagitis			Ösophagitis	Ösophagitis
ösophageale Erosionen			ösophagealer Verengungen	
			ösophagealer Ulzeration	Ösophagusulkus Gastritis
Gastritis		Gastritis	Gastritis	Ösophagusulkus Gastritis
Meläna				
		Dysphagie	Dysphagie	Dysphagie
		Duodenalulcus		Duodenitis
		Blutung		
		Mundtrockenheit		
		Abdominalschmerzen		
sellen	Ösophagusstriktur			Ösophagusstriktur
oropharyngeale Ulzerationen				
Perforationen				
Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt(PUBs)		Verschlimmerung eines peptischen Ulkus mit Komplikationen		
		Glossitis		Glossitis
		Dyspepsie		
			Duodenitis	
sehr selten Einzelfälle	Ösophagusperforationen		Blähungen	

Vergleich der Nebenwirkungen laut aktuellen Fachinformationen der oralen Bisphosphonaten

Wirkstoff	Alendronsäure	Etidronsäure	Ibandronsäure	Risedronsäure / plus Calcium
Fachinfo	Fosamax 10 mg / 70 mg Fosavance	Didronel / Didronel-Kit Diphos	Bondronat 50 mg (singuläres AWG)	Actonel 5 mg / Actonel 1x Actonel 35 mg plus Calcium
Störung der Haut und des Immunsystems häufig			grippeähnliche Erkrankung	Grippe-ähnliches Syndrom Necroplasma peripheres Ödem Rash (flüchtige Hautrötung)
gelegentlich	Hautausschlag Pruritus Erythem	Pruritus Erythem	Pruritus	Exantheme
		Urticaria follikuläre und makulös/ makulopapulöse Exantheme Quincke-Ödem		
sellen	Überempfindlichkeitsreaktionen Urtikaria Angioödem peripheres Ödem Ausschlag mit Photosensitivität Fieber (Akute-Phase-Reaktion)		Überempfindlichkeitsreaktionen Urtikaria Angioödem Gesichtsödem	
sehr selten Einzelfälle	Schwere Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom toxische epidermale Nekrolyse	Erythema exsudativum multiforme Alopezie		Hypersensitivität, Hautreaktionen
				Angioödem, Quincke-Ödem, generalisiertem Exanthem, einige davon schwer bullösen Hautreaktionen, einige davon schwer
Störung des Muskel- und Skelettsystems, Knochenkrankungen häufig	muskuloskeletaler Schmerz (Knochen, Muskel, Gelenk)		Myalgie, Gelenkschmerzen, Skelettmuskelschmerzen Steifheit der Skelettmuskulatur Muskelkrämpfe	muskuloskeletäre Schmerzen, Arthralgie Beinkrämpfe Myasthenie
gelegentlich		erhöhte Tendenz zu Frakturen bei kontinuierlicher, hoher Dosierung bei Morbus Paget		
sellen	Myalgie (Akute-Phase-Reaktion) starke muskuloskeletaler Schmerz Gelenkschwellungen, Osteonekrose des Kiefers	Arthralgie	Rückenschmerzen	

Vergleich der Nebenwirkungen laut aktuellen Fachinformationen der oralen Bisphosphonaten

Wirkstoff	Alendronsäure	Etidronsäure	Ibandronsäure	Risedronsäure / plus Calcium
Fachinfo	Fosamax 10 mg / 70 mg Fosavance	Didronel / Didronel-Kit Diphos	Bondronat 50 mg (singuläres AWG)	Actonel 5 mg / Actonel 1x Actonel 35 mg plus Calcium
Erkrankungen des Nervensystem und der Psyche				
häufig	Kopfschmerzen		Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
			Asthenie	
			Müdigkeit	Benommenheit
gelegentlich				Schmerzen
			grippeähnliche Erkrankung	
			Unwohlsein	
			Schmerzen	
			Parästhesie	
			Schwindel	
selten	Unwohlsein (Akute-Phase-Reaktion)			
	Schwindel			
	Vertigo			
		psychiatrische Störungen (Konfusion)		
		Kopfschmerzen		
		Parästhesien		
		periphere Neuropathie		
Erkrankungen der Sinnesorgane				
häufig				
gelegentlich			Störung d. Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung)	
				iritis
selten	Uveitis (Iritis, Indocyclitis)			
	Skleritis			
	Episcleritis			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und der Niere				
häufig				
gelegentlich			Hypocalcämie	Gewichtsabnahme Nykturie Hypokalzämie
			Azotämie (Urämie)	Hyperkalzämie Hyperkalziurie
selten	Symptomat. Hypokalzämie			
Erkrankungen des Blutes und Laborparameter				
gelegentlich			Parathormon im Blut erhöht	
			Anämie	
selten		Agranulozytose		
		Panzytopenie		
		Leukopenie		
sehr selten				abweichende Leberfunktionswerte
				Leberwerte außerhalb des Normbereichs

Vergleich der Nebenwirkungen laut aktuellen Fachinformationen der oralen Bisphosphonaten

Wirkstoff	Alendronsäure	Etidronsäure	Ibandronsäure	Risedronsäure / plus Calcium
Fachinfo	Fosamax 10 mg / 70 mg Fosavance	Didronel / Didronel-Kit Diphos	Bondronat 50 mg (singuläres AWG)	Actonel 5 mg / Actonel 1x Actonel 35 mg plus Calcium Actonel 30 mg
ohne Häufigkeitsangabe	In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serumkalziums und -Phosphats bei ca. 18 beziehungsweise 10 % der Patienten, die FOSAMAX 10 mg/Tag einnahmen, beobachtet, gegenüber ca. 12 und 3 % derjenigen, die Placebo einnahmen. Dennoch traten Abnahmen des Serumkalziums bis 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.			Frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium und Phosphatkonzentrationen im Serum wurden bei einigen Patienten beobachtet.
Sonstiges	In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von FOSAMAX einmal wöchentlich 70 mg Tabletten (n=519) und Alendronat 10 mg/Tag (n=370) vergleichbar.	Über Kieferknochennekrosen wurde bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten berichtet.	Über Kieferknochennekrosen wurde bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten berichtet.	In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zeigten sich Inzidenzen in der Risedronat-Natrium 35mg Gruppe größer als in der Risedronat-Natrium 5mg Gruppe: gastrointestinale Störungen (1,6% vs. 1,0%) und Schmerzen (1,2% vs. 0,8%).

7.2 Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Firma	Strasse	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Udierstraße 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6	83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstraße 148	10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller, Professor für Naturheilkunde an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

7.3 Unterlagen des schriftlichen Stellungsverfahren (06.09.05)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel“**

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al

Datum:
04. Aug. 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Anhörungsberechtigten
gemäß § 92 Abs. 2 SGB V

vorab per Mail

Anhörungsverfahren zur Neubildung bzw. zur Aktualisierung von bestehenden Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach § 35 SGB V – Tranche 12

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2005 vereinbart, das Anhörungsverfahren zur Neubildung bzw. Aktualisierung folgender Arzneimittel-Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 SGB V einzuleiten:

Bildung neuer Festbetragsgruppen der Stufe 2

- Bisphosphonate, Gruppe 1

Bildung neuer Festbetragsgruppen der Stufe 3

- Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium, Gruppe 1

Aktualisierung bestehender Festbetragsgruppen der Stufe 2

- Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 1

Sie erhalten Gelegenheit, im Rahmen Ihres Anhörungsrechts nach § 92 Abs. 2 SGB V bis zum

6. September 2005

zu den unten aufgeführten Fragen Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Wir bitten Sie, zu den folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

Zur Neubildung der Festbetragsgruppe der Stufe 2: Bisphosphonate, Gruppe 1

1. Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen.
Entsprechen die vorgeschlagenen Gruppenbildungen den Kriterien nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 2 SGB V zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit und chemischen Verwandtschaft?
2. § 35 Abs.1 Satz 3 SGB V bestimmt, dass von der Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V patentgeschützte Wirkstoffe ausgenommen sind, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Eine therapeutische Verbesserung auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter Berücksichtigung valider Endpunktstudien wurde für die vorgeschlagenen Wirkstoffe der jeweiligen Festbetragsgruppen nicht nachgewiesen. Halten Sie diese Bewertung für sachgerecht?
3. Wurde für die vorgeschlagene Gruppe 1 der Bisphosphonate zur Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs.1 Satz 5 SGB V das Verfahren nach Abschnitt C § 4 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 15.02.05 sachgerecht angewandt?

Zur Neubildung der Festbetragsgruppe der Stufe 3: Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium, Gruppe 1

1. Entspricht die vorgeschlagene Gruppenbildung den Kriterien nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 3 SGB V zur therapeutischen Vergleichbarkeit?
2. § 35 Abs.1 Satz 3 SGB V bestimmt, dass von der Gruppenbildung nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 3 SGB V patentgeschützte Wirkstoffe ausgenommen sind, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Eine therapeutische Verbesserung auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter Berücksichtigung valider Endpunktstudien wurde für die vorgeschlagenen Wirkstoffe der jeweiligen Festbetragsgruppen nicht nachgewiesen. Halten Sie diese Bewertung für sachgerecht?
3. Wurde für die vorgeschlagene Gruppe 1 der Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium zur Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs.1 Satz 5 SGB V das Verfahren analog Abschnitt C § 4 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 15.02.05 sachgerecht angewandt?



Zur Aktualisierung bestehender Festbetragsgruppen der Stufe 2:
Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 1

1. Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen.
Entspricht die vorgeschlagene Gruppenbildung den Kriterien nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 2 SGB V zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit und chemischen Verwandtschaft?
2. § 35 Abs.1 Satz 3 SGB V bestimmt, dass von der Gruppenbildung nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 2 SGB V patentgeschützte Wirkstoffe ausgenommen sind, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Eine therapeutische Verbesserung auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter Berücksichtigung valider Endpunktstudien wurde für die vorgeschlagenen Wirkstoffe der jeweiligen Festbetragsgruppen nicht nachgewiesen. Halten Sie diese Bewertung für sachgerecht?
3. Wurde für die vorgeschlagene Gruppe 1 der Alpha-Rezeptorenblocker zur Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs.1 Satz 5 SGB V das Verfahren nach Abschnitt C § 2 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 15.02.05 sachgerecht angewandt?

Bitte begründen Sie Ihre jeweils wirkstoffbezogene Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur wie Studien, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen und ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch wirkstoffbezogene standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse. Näheres entnehmen Sie bitte dem Begleitblatt "Literaturverzeichnis".

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.



Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Festbetragsgruppen@g-ba.de**

Ist dies nicht möglich, so bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Katrin Althoff
Referentin

Anlagen

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.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema [GF: Bitte Thema eingeben]

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

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

Stand 12.07.2005

**Anhörungsverfahren zur Änderung über die Verordnung von Arzneimitteln in
der vertragsärztlichen Versorgung
(Arzneimittel-Richtlinie)**

**Umsetzung der Festbetragsgruppenbildung für Arzneimittel nach
§ 35 SGB V
Neubildung von Festbetragsgruppen**

- I. Die Anlage 2 der Arzneimittel-Richtlinie wird um die Festbetragsgruppe der Stufe 3 „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium“ wie folgt ergänzt:

„Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium“

Stufe: 3
Wirkstoffgruppe: Bisphosphonate und Kombinationen von
Bisphosphonaten mit Calcium
Festbetragsgruppen - Nr.: 1

<u>Wirkstoffe und Vergleichsgröße:</u>	<u>Wirkstoffe</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
	Alendronsäure Alendronsäure natrium-3-Wasser	1563
	Etidronsäure Etidronsäure, Natriumsalz Etidronsäure und Calcium Etidronsäure, Natriumsalz und Calcium	7729
	Risedronsäure Risedronat natrium Risedronsäure und Calcium Risedronat natrium und Calcium	672
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung	

**Erläuterung zur vorgeschlagenen Neubildung der Festbetragsgruppe
„Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium“
der Stufe 3, Gruppe 1:**

Die Berechnung der Vergleichsgröße erfolgte analog Abschnitt C, § 4 der Entscheidungsgrundlagen mit Beschluss vom 15. Februar 2005.

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe:

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium

Wirkstoffe

Alendronsäure

Alendronsäure natrium-3-Wasser

Etidronsäure

Etidronsäure, Natriumsalz

Etidronsäure und Calcium

Etidronsäure, Natriumsalz und Calcium

Risedronsäure

Risedronat natrium

Risedronsäure und Calcium

Risedronat natrium und Calcium

Festbertragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Wirkstoffbase	Gesamt- wirkstärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	Gesamtwirkstärke, gewichtet
Alendronsäure	140,0	0,8	1	140,0
Alendronsäure	280,0	29,5	30	8400,0
Alendronsäure	560,0	2,1	3	1680,0
Alendronsäure	840,0	65,3	66	55440,0
Alendronsäure	1120,0	2,3	3	3360,0
Etidronsäure	4615,0	94,8	95	438428,8
Etidronsäure	9889,4	5,2	6	59336,3
Risedronsäure	65,0	0,8	1	65,0
Risedronsäure	129,9	24,8	25	3248,0
Risedronsäure	389,8	63,6	64	24944,6
Risedronsäure	454,7	10,2	11	5001,9
Risedronsäure	519,7	0,0	1	519,7
Risedronsäure	778,4	0,6	1	778,4

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium**

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Wirkstoffbase	Gewichtete Wirkstärken- summe	Summe Gewichtungs- werte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= gewichtete Wirkstärkensumme /Summe der Gewichtungswerte
Alendronsäure	69020,0	103	670
Etidronsäure	497765,1	101	4928
Risedronsäure	34557,6	103	336

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium**

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	ØTI	ØTF	Vergleichsgröße (VG) = $\frac{vVG \times \text{ØTI}}{\text{ØTF}}$
Alendronsäure	670	7	3	1563
Etidronsäure	4928	287	183	7729
Risedronsäure	336	42	21	672

TI = Therapie-Intervall (TI = TT + TF)

TF = Therapiefreie Tage

GKV-Arzneimittelindex: 2004

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe:

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Alendronsäure Alendronsäure natrium-3-Wasser	1563
Etidronsäure Etidronsäure, Natriumsalz Etidronsäure und Calcium Etidronsäure, Natriumsalz und Calcium	7729
Risedronsäure Risedronat natrium Risedronsäure und Calcium Risedronat natrium und Calcium	672

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Informationen zur Ermittlung der Therapieintervalle bei der Festbetragsgruppe der Bisphosphonate, orale Darreichungsformen

Verfahren:

1. Je Wirkstoff werden die Indikationsbereiche mit den entsprechenden Therapieintervallen aus den Fachinformationen ermittelt.
2. Je Wirkstoff und Indikationsbereich werden alle Therapietage und therapiefreien Tagen zusammengestellt. Das Therapieintervall stellt die Summe aus Therapietagen und therapiefreien Tagen dar.
3. Aus den Angaben pro Wirkstoff wird der Durchschnitt der therapiefreien Tage und Therapieintervalle errechnet ($\bar{\text{TF}}$, $\bar{\text{TI}}$).

Beispiel: Alendronsäure: $\bar{\text{TI}} = 7$ $\bar{\text{TF}} = 3$
 Etidronsäure: $\bar{\text{TI}} = 267$ $\bar{\text{TF}} = 183$
 Risedronsäure: $\bar{\text{TI}} = 42$ $\bar{\text{TF}} = 21$
 (gerundete Werte)

4. Die Vergleichsgröße erhält man durch Multiplikation der vorläufigen Vergleichsgröße mit dem durchschnittlichen Therapieintervall ($\bar{\text{TI}}$) und Division durch die durchschnittlichen therapiefreien Tage ($\bar{\text{TF}}$).

$$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}}$$

Beispiel:

Alendronsäure	$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{670 \times 7}{3} = 1563$
Etidronsäure:	$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{4928 \times 287}{183} = 7729$
Risedronsäure	$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{336 \times 42}{21} = 672$

**Therapieintervalle bei der Festbetragsgruppe der Bisphosphonate,
orale Darreichungsformen**

Aledronsäure, oral	TT	TF	TI = TT + TF
	1	6	
	7	0	
Summe	8	6	
Durchschnitt	4	3	7

Editronsäure, oral	TT	TF	TI = TT + TF
	168	84	
	168	336	
	84	84	
	84	336	
	14	76	
Summe	518	916	
Durchschnitt	103,6	183,2	286,8
Durchschnitt, gerundet	104	183	287

Risedronsäure, oral	TT	TF	TI = TT + TF
	1	6	
	7	0	
	56	56	
Summe	64	62	
Durchschnitt	21,33333333	20,66666667	42
Durchschnitt, gerundet	21	21	42

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Calcium

Stufe: 3

Gruppe: 1 orale Darreichungsformen

Wirkstoff	Indikation	Dosis je Therapietag (in mg)	Therapietage (TT)	therapiefreie Tage (TF)	Bemerkung
Alendronsäure	Osteoporose	10	7	0	10mg einmal pro Tag
		70	1	6	70mg einmal pro Woche
Etidronsäure	Morbus Paget	5mg/kg	168	336	max. 6 Monate 5mg/kg, 3-12 Monate Pause
		5mg/kg	168	84	
		über 5mg/kg	84	336	max. 3 Monate über 5mg/kg, 3-12 Monate Pause
		über 5mg/kg	84	84	
	Osteoporose	400	14	76	14 Tage 400mg, 76 Tage Pause
Risedronsäure	Morbus Paget	30	56	56	2 Monate 30mg, mind. 2 Monate Pause
		Osteoporose	35	1	6
		5	7	0	5mg einmal pro Tag

Therapieintervall TI=TT+TF

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate, oral, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1876,0 (Basis 2004)
 Umsatz (in Mio. EURO): 197,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		% isol.		% kum.		0,09 TABL 1	0,1 FBTL 1	0,18 TABL 1	0,19 FBTL 1	0,19 FBTL2 1	0,19 KOMB 1	0,36 TABL 1	0,54 TABL 1	0,58 FBTL1 1	
	Vo in Tsd	% isol.	% kum.	% kum.												
ACTONEL (RIDS)	615,20	32,79	100,00													
ACTONEL GERKE (RIDS)	0,10	0,01	67,21					29,82			51,85	51,85				145,71
ACTONEL KOHL (RIDS)		0,00	67,20					25,94								
DIDRONEL (ETDS)	71,10	3,79	67,20													
DIDRONEL CC (ETDS)		0,00	63,41													
DIDRONEL EMRA (ETDS)	0,40	0,02	63,41													
DIDRONEL EURIM (ETDS)	0,30	0,02	63,39													
DIDRONEL GERKE (ETDS)		0,00	63,37													
DIDRONEL KOHL (ETDS)	1,50	0,08	63,37													
DIDRONEL MEVITA (ETDS)	0,60	0,03	63,29													
DIDRONEL MTK (ETDS)		0,00	63,26													
DIDRONEL PHWEST (ETDS)		0,02	63,26													
DIPHOS (ETDS)	0,40	0,02	63,26													
ETIDRON HEXAL (ETDS)	2,40	0,13	63,24													
ETIDRONAT JENA (ETDS)	20,40	1,09	63,11													
FOSAMAX (ALDS)	1162,60	61,97	62,03				29,97		51,85				90,94	126,34		
FOSAMAX EURIM (ALDS)	1,00	0,05	0,05					50,29								
Summen (Vo in Tsd.)	1876,00						8,90	4,90	343,70	18,80	133,60	0,00	24,00	760,20	4,80	
Anteilswerte (%)							0,47	0,26	18,32	1,00	7,12	0,00	1,28	40,52	0,26	

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2005

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate, oral, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1876,0 (Basis 2004)
 Umsatz (in Mio. EURO): 197,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	0,58		0,6		0,68		0,72		0,77		1,16		1,28	
	FBTL2 1	KOMB 1	TABL 1	TABL2 1	FBTL 1	TABL 1	TABL 1	TABL 1	KOMB 1	FBTL1 1	TABL 1	FBTL1 1	TABL 1	
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.											
ACTONEL (RIDS)	615,20	32,79	100,00											
ACTONEL GERKE (RIDS)	0,10	0,01	67,21											
ACTONEL KOHL (RIDS)		0,00	67,20											
DIDRONEL (ETDS)	71,10	3,79	67,20											
DIDRONEL CC (ETDS)		0,00	63,41										108,91	
DIDRONEL EMRA (ETDS)	0,40	0,02	63,41										108,91	
DIDRONEL EURIM (ETDS)	0,30	0,02	63,39										152,23	
DIDRONEL GERKE (ETDS)		0,00	63,37										108,91	
DIDRONEL KOHL (ETDS)	1,50	0,08	63,37										145,13	
DIDRONEL MEVITA (ETDS)		0,00	63,29										145,07	
DIDRONEL MTK (ETDS)	0,60	0,03	63,29										145,13	
DIDRONEL PHWEST (ETDS)		0,00	63,26										145,12	
DIPHOS (ETDS)	0,40	0,02	63,26										185,66	
ETIDRON HEXAL (ETDS)	2,40	0,13	63,24										108,95	
ETIDRONAT JENA (ETDS)	20,40	1,09	63,11										117,10	
FOSAMAX (ALDS)	1162,60	61,97	62,03											
FOSAMAX EURIM (ALDS)	1,00	0,05	0,05											
Summen (Vo in Tsd.)	1876,00													
Anteilswerte (%)														
				386,40	70,60	20,70	0,80	63,00	26,80	0,00	3,80	5,00		
				20,60	3,76	1,10	0,04	3,36	1,43	0,00	0,20	0,27		

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2005

7.4 Unterlagen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (21.07.06)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel“**

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al

Datum:
20. Jun. 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 35 Abs. 2 SGB V

Erneutes Stellungnahmeverfahren zur Neubildung bzw. Aktualisierung von bestehenden Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach § 35 SGB V – Tranche 2/06

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 4. Mai 2006 vereinbart, das Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 durchzuführen.

Änderung der Anlage 2 der AMR in Stufe 2:

- Bisphosphonate, Gruppe 1
- Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppen 1 und 2

Änderung der Anlage 2 der AMR in Stufe 3:

- Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1

Die letzte Änderung dieser Gruppen fand in Tranche 12 statt. Das Stellungnahmeverfahren zur Tranche 12 begann am 04.08.2005 und endete mit Frist vom 06.09.2005.

Aufgrund einer Überarbeitung der o.g. Festbetragsgruppen hinsichtlich möglicher aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse erhalten Sie im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V Gelegenheit, bis zum

21. Juli 2006

erneut Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Bundesknappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Düsseldorf · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Anestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur wie Studien, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen und ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch wirkstoffbezogene standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse. Näheres entnehmen Sie bitte dem Begleitblatt "Literaturverzeichnis".

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form als Word-Datei (per CD-Rom oder E-Mail) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Festbetragsgruppen@g-ba.de**

Ist dies nicht möglich, so bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Katrin Althoff
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>		
Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>		
Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
	TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
	SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>		
2	AU:	Druml W
	TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
	SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>		
3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
	TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
	SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>		
4	AU:	National Kidney Foundation
	TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
	SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>		
5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
	TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
	SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

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

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

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe:

**Bisphosphonate und Kombinationen von
Bisphosphonaten mit Additiva**

Wirkstoffe

Alendronsäure

Alendronsäure Natrium-(x)Wasser
Alendronsäure Natrium-(x)Wasser und Additiva

Etidronsäure

Etidronsäure, Natriumsalz
Etidronsäure, Natriumsalz und Additiva

Ibandronsäure

Ibandronsäure Natrium-(x)Wasser

Risedronsäure

Risedronat Natrium
Risedronat Natrium und Additiva

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Tabelle: Gewichtung der Gesamtwirkstärke**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Wirkstoffbase	Gesamtwirkstärke	Verordnungsanteil in %	Gewichtungswert	Gesamtwirkstärke, gewichtet
Alendronsäure	140,00	0,8	1	140,0
Alendronsäure	280,00	29,5	30	8400,0
Alendronsäure	560,00	2,1	3	1680,0
Alendronsäure	840,00	65,2	66	55440,0
Alendronsäure	1120,00	2,3	3	3360,0
Etidronsäure	4615,04	94,8	95	438428,8
Etidronsäure	9889,38	5,2	6	59336,3
Ibandronsäure	150,00	0,0	1	150,0
Ibandronsäure	450,00	0,0	1	450,0
Risedronsäure	64,96	0,8	1	65,0
Risedronsäure	129,92	24,7	25	3248,0
Risedronsäure	389,76	63,6	64	24944,6
Risedronsäure	454,72	10,2	11	5001,9
Risedronsäure	519,68	0,0	1	519,7
Risedronsäure	778,40	0,6	1	778,4

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Wirkstoffbase	Gewichtete Wirkstärken- summe	Summe Gewichtungs- werte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= gewichtete Wirkstärkensumme /Summe der Gewichtungswerte
Alendronsäure	69020,0	103	670,0
Etidronsäure	497765,1	101	4928,0
Ibandronsäure	600,0	2	300,0
Risedronsäure	34557,6	103	336,0

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	ØTI	ØTF	Vergleichsgröße (VG) = $\frac{vVG \times \text{ØTI}}{\text{ØTF}}$
Alendronsäure	670	4	3	893
Etidronsäure	4928	90	76	5836
Ibandronsäure	300	28	27	311
Risedronsäure	336	4	3	448

TI = Therapie-Intervall (TI = TT + TF)

TF = Therapiefreie Tage

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe:

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Alendronsäure Alendronsäure Natrium-(x)Wasser Alendronsäure Natrium-(x)Wasser und Additiva	893
Etidronsäure Etidronsäure, Natriumsalz Etidronsäure, Natriumsalz und Additiva	5836
Ibandronsäure Ibandronsäure Natrium-(x)Wasser	311
Risedronsäure Risedronat Natrium Risedronat Natrium und Additiva	448

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva

Stufe: 3

Gruppe: 1 orale Darreichungsformen

Wirkstoff	Indikation	Dosis je Therapietag (in mg)	Therapie- tage (TT)	therapie- freie Tage (TF)	Therapie- intervall (TI)	Bemerkung
Alendronsäure	Osteoporose	10	1	0	1	10mg einmal pro Tag
		70	1	6	7	70mg einmal pro Woche
Etidronsäure	Morbus Paget					Therapieintervall unbestimmt
	Osteoporose	400	14	76	90	14 Tage 400mg, 76 Tage Pause
	Verhinderung heterotoper Ossifikationen					Therapieintervall unbestimmt
Ibandronsäure	Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen					singuläre Indikation
	Osteoporose	150	1	27	28	150mg einmal pro Monat
Risedronsäure	Morbus Paget					Therapieintervall unbestimmt
	Osteoporose	35	1	6	7	35mg einmal pro Woche
		5	1	0	1	5mg einmal pro Tag

Therapieintervall TI=TT+TF

Preis- und Produktstand 01.04.2006

Informationen zur Ermittlung der Therapieintervalle bei der Festbetragsgruppe der Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, orale Darreichungsformen

Verfahren:

1. Je Wirkstoff werden die Indikationsbereiche mit den entsprechenden Therapieintervallen aus den Fachinformationen ermittelt.
2. Je Wirkstoff und Indikationsbereich werden alle Therapietage und therapiefreien Tagen zusammengestellt. Das Therapieintervall stellt die Summe aus Therapietagen und therapiefreien Tagen dar.
3. Aus den Angaben pro Wirkstoff wird der Durchschnitt der therapiefreien Tage und Therapieintervalle errechnet ($\bar{\text{TF}}$, $\bar{\text{TI}}$).

Beispiel: Alendronsäure:	$\bar{\text{TI}} = 4$	$\bar{\text{TF}} = 3$
Etidronsäure:	$\bar{\text{TI}} = 90$	$\bar{\text{TF}} = 76$
Ibandronsäure	$\bar{\text{TI}} = 28$	$\bar{\text{TF}} = 27$
Risedronsäure:	$\bar{\text{TI}} = 4$	$\bar{\text{TF}} = 3$

(gerundete Werte)

4. Die Vergleichsgröße erhält man durch Multiplikation der vorläufigen Vergleichsgröße mit dem durchschnittlichen Therapieintervall ($\bar{\text{TI}}$) und Division durch die durchschnittlichen therapiefreien Tage ($\bar{\text{TF}}$).

$$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}}$$

Beispiel:

Alendronsäure	$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{670 \times 4}{3} = 893$
Etidronsäure:	$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{4928 \times 90}{76} = 5836$
Ibandronsäure	$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{300 \times 28}{27} = 311$
Risedronsäure	$\frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{336 \times 4}{3} = 448$

Therapieintervalle bei der Festbetragsgruppe der Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, orale Darreichungsformen

Aledronsäure, oral	TT	TF	TI = TT + TF
	1	0	1
	1	6	7
Summe	2	6	8
Durchschnitt	1	3	4
Durchschnitt, gerundet	1	3	4

Editronsäure, oral	TT	TF	TI = TT + TF
	14	76	90
Summe	14	76	90
Durchschnitt	14	76	90
Durchschnitt, gerundet	14	76	90

Ibandronsäure, oral	TT	TF	TI = TT + TF
	1	27	28
Summe	1	27	28
Durchschnitt	1	27	28
Durchschnitt, gerundet	1	27	28

Risedronsäure, oral	TT	TF	TI = TT + TF
	1	0	1
	1	6	7
Summe	2	6	8
Durchschnitt	1	3	4
Durchschnitt, gerundet	1	3	4

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate und Kombinationen, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1876,8 (Basis 2004)
 Umsatz (in Mio. EURO): 199,9

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		0,1 FTBL 1	0,2 TABL 1	0,3 FTBL 1	0,3 FTBL1 1	0,3 KOMB 1	0,3 TABL 1	0,5 FTBL 1	0,6 TABL 1	0,8 KOMB 1
	%isol.	%kum.									
ACTONEL (RIDS)	615,20	32,78	100,00	29,82	49,45	51,85					
ACTONEL EMRA (RIDS)		0,00	67,22	27,82	45,19						
ACTONEL EURIM (RIDS)		0,00	67,22	28,92	47,95	50,29					
ACTONEL KOHL (RIDS)		0,00	67,22	27,94	45,21	49,98					
ACTONEL PLUS (RIDS)		0,00	67,22				51,85				
ALENDRO JUTAQ (ALDS)		0,00	67,22					38,64			
ALENDRON BETA (ALDS)		0,00	67,22	23,68				38,67		71,84	
ALENDRON HEXAL (ALDS)		0,00	67,22					38,70			
ALENDRON SANDOZ (ALDS)		0,00	67,22					38,70			
ALENDRONSAEURE ABZ (ALDS)		0,00	67,22					38,64			
ALENDRONSAEURE AL (ALDS)		0,00	67,22					38,64			
ALENDRONSAEURE AWD (ALDS)		0,00	67,22					38,64			
ALENDRONSAEURE CT (ALDS)		0,00	67,22					38,70			
ALENDRONSAEURE KWIZDA (ALDS)		0,00	67,22					38,64			
ALENDRONSAEURE RATIO (ALDS)		0,00	67,22	23,68				38,70	55,55	71,84	
ALENDRONSAEURE STADA (ALDS)		0,00	67,22					38,70	53,88		
BONVIVA (IBDS)		0,00	67,22								
BONVIVA KOHL (IBDS)		0,00	67,22								
DIDRONEL (ETDS)	1,80	0,10	67,22								
DIDRONEL CC (ETDS)		0,00	67,12								
DIDRONEL EMRA (ETDS)	0,40	0,02	67,12								
DIDRONEL EURIM (ETDS)	0,30	0,02	67,10								
DIDRONEL GERKE (ETDS)		0,00	67,09								
DIDRONEL KIT (ETDS)	69,30	3,69	67,09								
DIDRONEL KOHL (ETDS)	1,50	0,08	63,40								
DIDRONEL MEVITA (ETDS)		0,00	63,32								
DIDRONEL MTK (ETDS)	0,60	0,03	63,32								140,00
DIDRONEL PHWEST (ETDS)		0,00	63,28								
DIPHOS (ETDS)	0,40	0,02	63,28								
ETICAL (ETDS)		0,00	63,26								
ETIDRON HEXAL (ETDS)	1,10	0,06	63,26								
ETIDRONA T JENA (ETDS)	20,40	1,09	63,20								
FOSAMAX (ALDS)	1162,60	61,95	62,12	29,97				51,85		90,94	
FOSAMAX EMRA (ALDS)	0,60	0,03	0,17	29,07						88,19	

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2006

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate und Kombinationen, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1876,8 (Basis 2004)
 Umsatz (in Mio. EURO): 199,9

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.		%kum.		0,1 FTBL 1	0,2 TABL 1	0,3 FTBL 1	0,3 FTBL1 1	0,3 KOMB 1	0,3 TABL 1	0,5 FTBL 1	0,6 TABL 1	0,8 KOMB 1
	Vo in Tsd	%isol.	%isol.	%kum.											
FOSAMAX EURIM (ALDS)	1,90	0,10	0,10	0,14				29,07				50,29			88,21
FOSAMAX KOHL (ALDS)	0,60	0,03	0,03	0,04				29,07				50,26			77,29
FOSAMAX PHWEST (ALDS)	0,10	0,01	0,01	0,01				29,37				50,27			88,43
FOSAVANCE (ALDS)		0,00	0,00	0,00							51,85				
TEVANATE (ALDS)		0,00	0,00	0,00				23,68							71,84
Summen (Vo in Tsd.)	1876,80						4,90	9,30	18,70	133,60	0,00	344,30	0,00	24,80	69,30
Anteilswerte (%)							0,26	0,50	1,00	7,12	0,00	18,35	0,00	1,32	3,69

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2006

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate und Kombinationen, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 1876,8 (Basis 2004)
Umsatz (in Mio. EURO): 199,9

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packinggröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.	%kum.	0,8 TABL 1	0,8 TABL1 1	0,9 FTBL 1	0,9 FTBL1 1	0,9 KOMB 1	0,9 TABL 1	1,0 FTBL 1	1,2 KOMB 1	1,3 TABL 1
	Vo in Tsd	%isol.											
ACTONEL (RIDS)	615,20	32,78	0,00	100,00			145,71	126,21			139,62		
ACTONEL EMRA (RIDS)		0,00	0,00	67,22							135,12		
ACTONEL EURIM (RIDS)		0,00	0,00	67,22							135,43		
ACTONEL KOHL (RIDS)		0,00	0,00	67,22							135,43		
ACTONEL PLUS (RIDS)		0,00	0,00	67,22								168,08	
ALENDRO JUTAQ (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,59			
ALENDRON BETA (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,61			
ALENDRON HEXAL (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,64			130,93
ALENDRON SANDOZ (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,64			
ALENDRONSAEURE ABZ (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,59			
ALENDRONSAEURE AL (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,59			
ALENDRONSAEURE AWD (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,59			
ALENDRONSAEURE CT (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,64			
ALENDRONSAEURE KWIZDA (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,59			
ALENDRONSAEURE RATIO (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,64			
ALENDRONSAEURE STADA (ALDS)		0,00	0,00	67,22						94,64			130,93
BONVIVA (IBDS)		0,00	0,00	67,22									
BONVIVA KOHL (IBDS)		0,00	0,00	67,22									
DIDRONEL (ETDS)	1,80	0,10	0,00	67,22	98,50								
DIDRONEL CC (ETDS)		0,00	0,00	67,12	54,74								
DIDRONEL EMRA (ETDS)	0,40	0,02	0,02	67,12	70,12								
DIDRONEL EURIM (ETDS)	0,30	0,02	0,02	67,10	70,12								
DIDRONEL GERKE (ETDS)		0,00	0,00	67,09	70,10								
DIDRONEL KIT (ETDS)	69,30	3,69	0,00	67,09									
DIDRONEL KOHL (ETDS)	1,50	0,08	0,08	63,40	70,12								
DIDRONEL MEVITA (ETDS)		0,00	0,00	63,32									
DIDRONEL MTK (ETDS)	0,60	0,03	0,03	63,32	70,12								
DIDRONEL PHWEST (ETDS)		0,00	0,00	63,28	70,11								
DIPHOS (ETDS)	0,40	0,02	0,02	63,28									
ETICAL (ETDS)		0,00	0,00	63,26									
ETIDRON HEXAL (ETDS)	1,10	0,06	0,06	63,26	54,75	49,00							
ETIDRONAT JENA (ETDS)	20,40	1,09	1,09	63,20	58,72								
FOSAMAX (ALDS)	1162,60	61,95	61,95	62,12						126,34			165,74
FOSAMAX EMRA (ALDS)	0,60	0,03	0,03	0,17									

Quelle:
Bundesverband der Betriebskrankenkassen
GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel/Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2006

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate und Kombinationen, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1876,8 (Basis 2004)
 Umsatz (in Mio. EURO): 199,9

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	0,8		0,9		1,0		1,2		1,3		
	TABL 1	TABL1 1	FTBL 1	FTBL 1	FTBL 1	FTBL1 1	KOMB 1	KOMB 1	FTBL 1	TABL 1	
	Vo in Tsd		%isol.		%kum.						
FOSAMAX EURIM (ALDS)	1,90	0,10	0,14							160,76	
FOSAMAX KOHL (ALDS)	0,60	0,03	0,04							150,74	
FOSAMAX PHWEST (ALDS)	0,10	0,01	0,01							163,70	
FOSAVANCE (ALDS)		0,00	0,00			126,34					
TEVANATE (ALDS)		0,00	0,00							130,74	
Summen (Vo in Tsd.)	20,70	0,80	4,80	386,40	63,00	20,59	0,00	0,00	27,20	1,45	
Anteilswerte (%)	1,10	0,04	0,26	20,59	3,36	0,00	0,00	0,00	1,45		

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel/Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2006

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate und Kombinationen, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1876,8 (Basis 2004)
 Umsatz (in Mio. EURO): 199,9

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.	%kum.	1,4 FTBL 1	1,7 FTBL 1	1,7 TABL 1
ACTONEL (RIDS)	615,20	32,78	100,00				
ACTONEL EMRA (RIDS)		0,00	67,22		262,64		
ACTONEL EURIM (RIDS)		0,00	67,22				
ACTONEL KOHL (RIDS)		0,00	67,22				
ACTONEL PLUS (RIDS)		0,00	67,22				
ALENDRO JUTAQ (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRON BETA (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRON HEXAL (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRON SANDOZ (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRONSAEURE ABZ (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRONSAEURE AL (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRONSAEURE AWD (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRONSAEURE CT (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRONSAEURE KWIZDA (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRONSAEURE RATIO (ALDS)		0,00	67,22				
ALENDRONSAEURE STADA (ALDS)		0,00	67,22		135,36		
BONVIVA (IBDS)		0,00	67,22		131,96		
BONVIVA KOHL (IBDS)		0,00	67,22				
DIDRONEL (ETDS)	1,80	0,10	67,22				108,91
DIDRONEL CC (ETDS)		0,00	67,12				108,91
DIDRONEL EMRA (ETDS)	0,40	0,02	67,12				152,23
DIDRONEL EURIM (ETDS)	0,30	0,02	67,10				108,91
DIDRONEL GERKE (ETDS)		0,00	67,09				
DIDRONEL KIT (ETDS)	69,30	3,69	67,09				198,49
DIDRONEL KOHL (ETDS)	1,50	0,08	63,40				145,07
DIDRONEL MEVITA (ETDS)		0,00	63,32				198,49
DIDRONEL MTK (ETDS)	0,60	0,03	63,32				145,12
DIDRONEL PHWEST (ETDS)		0,00	63,28				247,00
DIPHOS (ETDS)	0,40	0,02	63,28				
ETICAL (ETDS)		0,00	63,26				108,95
ETIDRON HEXAL (ETDS)	1,10	0,06	63,26				117,10
ETIDRONA T JENA (ETDS)	20,40	1,09	63,20				
FOSAMAX (ALDS)	1162,60	61,95	62,12				
FOSAMAX EMRA (ALDS)	0,60	0,03	0,17				

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preisübersicht zum Wirkstoff Bisphosphonate und Kombinationen, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1876,8 (Basis 2004)
 Umsatz (in Mio. EURO): 199,9

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		1,4 FTBL 1	1,7 FTBL 1	1,7 TABL 1
	% isol.	% kum.			
FOSAMAX EURIM (ALDS)	1,90	0,10			
FOSAMAX KOHL (ALDS)	0,60	0,03			
FOSAMAX PHWEST (ALDS)	0,10	0,01			
FOSAVANCE (ALDS)		0,00			
TEVANATE (ALDS)		0,00			
Summen (Vo in Tsd.)	1876,80		0,00	3,80	5,00
Anteilswerte (%)			0,00	0,20	0,27

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeiträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2006

7.5 Unterlagen der mündlichen Anhörung

7.5.1 Einladung

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel“

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al

Datum:
17.10.2006

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Festbetragsgruppenbildung der Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2006 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 bezüglich der Bildung der Festbetragsgruppe für Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, die nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen. Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d.h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Die Anhörung findet statt am

**2. November 2006
von 11:00 bis 12:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 26. Oktober 2006 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. (Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)

In der Anhörung am 2. November 2006 haben Sie die Gelegenheit, zu den für Sie relevanten medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung in einem mündlichen Statement Stellung zu nehmen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Falls sich für die Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven der Gruppe 1 keine neuen Erkenntnisse nach Abschluss der Stellungnahmefrist am 21. Juli 2006 ergeben haben und damit aus Ihrer Sicht ein mündliches Statement verzichtbar ist, machen Sie dies bitte auf der Teilnahmeerklärung kenntlich.

Wir möchten Sie bitten, uns vor Beginn der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen.

Eine Wegschreibung zur Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Petra Nies', written in a cursive style.

i. A. Petra Nies
Referentin

7.5.2 Wortprotokoll

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 5
Unterausschuss „Arzneimittel“

Wortprotokoll

der 2. mündlichen Anhörung
gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V
zur Festbetragsgruppenbildung der
Bisphosphonate und Kombinationen von
Bisphosphonaten mit Additiva,
Stufe 3 (orale Darreichungsformen

am 2. November 2006

von 11:00 bis 11:50 Uhr

in Siegburg

Vertrauliche Unterlage gemäß § 22
der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Vorsitzender Kaesbach: Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich eröffne die Mündliche Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu seinem Vorschlag, für Bisphosphonate und Bisphosphonate mit Additiva eine Festbetragsgruppe der Stufe 3 für orale Darreichungsformen zu bilden. Zu dieser Mündlichen Anhörung, die nach § 35 Abs. 1 b des AVWG vorgesehen ist, ist fristgerecht und ordnungsgemäß mit Schreiben vom 17. Oktober eingeladen worden. Zur Mündlichen Anhörung haben sich die Firmen GlaxoSmithKline, Herr Dr. Prechtl und Herr Lützelberger, MSD Sharp & Dohme GmbH, Herr Junker und Herr Dr. Barth, Procter & Gamble, Herr Dr. Hahn und Herr Dr. Möller, Roche Pharma AG, Frau Dr. Scherer und Frau Kessler, und Sanofi-Aventis Deutschland, Herr Dambacher und Herr Schneider, angemeldet. Wird jeweils nur ein Statement abgegeben?

(Zurufe: Ja!)

Der Unterausschuss hat für diese Mündliche Anhörung etwa eine Stunde vorgesehen. Ich bitte Sie, damit alle zu Wort kommen, sich bei Ihren Ausführungen auf etwa zehn Minuten zu beschränken. Ich danke den Firmen Roche, GSK und Procter & Gamble, dass im Vorfeld schriftliche Unterlagen eingereicht wurden. Ich mache darauf aufmerksam, dass diese Mündliche Anhörung protokolliert wird; ich begrüße Herrn Rörtgen und danke ihm, dass er das Protokoll führt. Dafür, dass das alles ordnungsgemäß abläuft, sorgt der Justiziar des Gemeinsamen Bundesausschusses, Herr Grüne.

In der Einladung ist deutlich gemacht worden, dass Sie gebeten sind, den neuen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, der sich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben hat, vorzutragen, damit der Bundesausschuss bei seiner Beschlussfassung über den aktuellen Stand informiert ist und auf dieser Grundlage entscheiden kann.

Ich habe noch eine Frage. Die Firma GlaxoSmithKline will zum Wirkstoff Ibandronsäure Stellung nehmen. Ich frage nach der Betroffenheit dieses Herstellers. Sind Sie mit einem Präparat betroffen?

Lützelberger (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG): Ja, Bonviva.

Vorsitzender Kaesbach: Es beginnt nun die Firma GlaxoSmithKline, Herr Dr. Prechtl.

Dr. Prechtl (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG): Guten Morgen! Wir vertreten hier das Produkt Bonviva mit der Ibandronsäure. Ich möchte versuchen, deutlich zu machen, warum unserer Meinung nach Ibandronsäure eine Verbesserung in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose darstellt. Grundlage eines jeden Medikaments ist zunächst einmal die Wirksamkeit. Da hat Ibandronsäure in den Zulassungsstudien deutlich gemacht, dass es mit den höchsten Raten an relativer Risikoreduktion bei der vertebrealen Osteoporose und der Verhinderung von Therapien erfolgreich gewesen ist. Es gab nominell eine höhere Risikoreduktionsrate als bei A-lendronsäure und Risedronsäure.

Diese Wirksamkeit ist aber nichts wert, wenn die Patienten ihre Medikamente nicht einnehmen. Wir wissen aus verschiedenen Studien, dass Nebenwirkungen häufiger Grund für Therapieabbrüche sind. Es ist im September die PRIOR-Studie, wozu wir

Unterlagen eingereicht haben, veröffentlicht worden. Ich werde kurz beschreiben, worum es in dieser Studie ging. Es ging darum, zu sehen, wie die Nebenwirkungen unter Ibandronsäure im Vergleich zu einer wöchentlichen Bisphosphonattherapie sind, wobei die Patienten die Wahl zwischen oraler monatlicher Therapie und quartalsweiser i.v.-Therapie hatten. Ich beziehe mich in den Daten nur auf die Ergebnisse aus dem oralen Arm. Es hat sich dabei um Patientinnen gehandelt, die aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen die Therapie mit einem wöchentlich oder täglich verabreichten Bisphosphonat abbrechen mussten. Diese wurden dann auf Ibandronsäure umgestellt.

Zur Erfassung der Nebenwirkungen hat man den Patienten zu drei Zeitpunkten einen validierten Fragebogen gegeben, der sich mit der Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen auseinandergesetzt hat. Aus diesem Fragebogen hat man einen Score gebildet. Bei minimalen Nebenwirkungen wären es maximal 100 Punkte und bei maximal vorstellbaren Nebenwirkungen 0 Punkte gewesen. Dann hat man die Scores zum Zeitpunkt des Abbruchs, nach einem Monat unter Therapie und nach vier Monaten unter Therapie miteinander verglichen. Man konnte feststellen, dass nach vier Monaten dieser Score unter Ibandronsäure bei monatlicher Bisphosphonattherapie im Vergleich zur wöchentlichen oder täglichen Bisphosphonattherapie um 66 % angestiegen ist. Es gibt noch eine Reihe von weiteren Studien, die auch die Präferenz der oralen monatlichen Bisphosphonate mit der wöchentlichen vergleichen. Da zeigt sich in den BALTO-Studien - das sind keine neuen Daten -, dass auch die Präferenz der Patienten deutlich zu einem monatlich verabreichten Bisphosphonat tendiert.

Jetzt stellt sich allerdings noch die Frage der Umsetzung in die Therapietreue, also in die Einnahmetreue. Die beste Therapie mit den wenigsten Nebenwirkungen nützt ja nichts, wenn der Patient die Therapie nicht eine gewisse Zeit lang fortführt. Dazu wurde eine Datenbankanalyse in zwei Datenbanken mit insgesamt ungefähr 6.000 Patienten in den USA durchgeführt. Ziel dieser Datenbankanalyse war es, herauszufinden, ob die Adhärenz, also die Zeitdauer, die die Patienten ein Medikament benutzen, unter monatlichem Ibandronat höher ist als unter wöchentlicher Therapie. Als adhärent wurden in dieser Datenbankanalyse die Rezepteinlösungen definiert, weil das ja die einzige Möglichkeit ist, die man hat, um zu beurteilen, ob der Patient sein Medikament noch einnimmt oder nicht. Es war jemand dann adhärent, wenn er innerhalb des maximalen Einnahmezeitraums plus einer zusätzlichen Karenzzeit sein Rezept eingelöst hat. Die Daten wurden anschließend nach Störfaktoren korrigiert. Störfaktoren sind unabhängige Faktoren, nach denen korrigiert wird, zum Beispiel Höhe der Zuzahlung, das Alter der Patienten, die Anzahl der Komorbiditäten und die Packungsgröße. Nachdem korreliert wurde, hat sich eine um 27 % höhere Adhärenz der Patienten dargestellt im Vergleich zu den wöchentlichen Bisphosphonaten.

Ich fasse zusammen: Wesentliche Elemente der Wirksamkeit und Effektivität eines Medikaments sind zum einen die Wirksamkeit und zum anderen die Einnahmetreue. Ibandronsäure hat nominell die höchste Wirksamkeit in der Zulassungsstudie nachgewiesen. Darüber hinaus ist auch die Therapietreue bei diesen Datenbankanalysen besser gewesen als unter wöchentlicher Bisphosphonattherapie. Des Weiteren erleiden die Patienten - das ist ja auch relevant, wenn man damit therapiert wird - weniger Nebenwirkungen. Aus diesem Grund sind wir der Meinung, dass Ibandronsäure nicht in die gleiche Gruppe gehört wie wöchentlich oder täglich verabreichte orale Bisphosphonate. - Vielen Dank.

Vorsitzender Kaesbach: Vielen Dank, Herr Dr. Prechtl. - Wir fahren fort mit der Firma Roche Pharma, weil sie zum gleichen Wirkstoff Stellung nehmen wird. -Frau Dr. Scherer.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma AG): Es geht um das Bonviva, um den Wirkstoff Ibandronat. Bonviva ist die einzige Monatstablette, die im Moment im Bereich der Osteoporosetherapie zur Therapie zugelassen ist. Der Wirkstoff ist nach wie vor patentgeschützt. Er hat pharmakologische Besonderheiten. Diese führen dazu, dass es therapeutische Verbesserungen durch Ibandronat gibt. Wie Herr Dr. Prechtl eben ausgeführt hat, ist eine dieser Verbesserungen die Wirksamkeit. Ibandronat zählt zu den Wirkstoffen, die in den zulassungsrelevanten Studien eine der höchsten Fraktursenkungsraten gezeigt hat, die jemals gemessen wurden. Verglichen mit den Wirkstoffen anderer Mitbewerber war diese Rate um etwa 30 % besser; dazu haben wir Ihnen die entsprechenden Papiere eingereicht.

Bonviva, die einzige Monatstablette, die überhaupt auf dem Markt ist, hat gleichzeitig als einziges Bisphosphonat gezeigt, dass es bei den langen Therapieintervallen tatsächlich auch eine fraktursenkende Wirkung hat. Es gibt unseres Wissens keine Studien von anderen Bisphosphonaten, die das demonstrieren, wenn das Therapieintervall sogar größer ist als ein Monat, sogar über zwei Monate hinausgeht. Diese besondere Fraktursenkungsleistung drückt sich auch aus in einem neuen Poster, in dem die Number Needed to Treat der verschiedenen Bisphosphonate miteinander verglichen wurde, auch korrigiert um die Placebofraktursenkungsraten, die bei der Berechnung der Number Needed to Treat eine Rolle spielen. Das, was das Präparat in den klinischen Studien gezeigt hat, zeigt sich auch hier wieder, nämlich dass die Number Needed to Treat um etwa 30 % besser ist als bei den anderen Bisphosphonaten. Deswegen sind wir der Meinung, dass das Präparat nicht in die Gruppe der täglichen oder der wöchentlichen Bisphosphonate gehört.

Außerdem gibt es mittlerweile neue Ergebnisse zur Verbesserung der Knochenqualität und der Therapie mit Bonviva, gewonnen aus einer einjährigen Studie mit Knochenbiopsien im Beckenkamm, auch hier verglichen mit der üblicherweise täglichen Gabe. Da hat sich gezeigt, dass nicht nur die Knochendichte zunimmt, sondern sich auch die Knochenqualität unter der Therapie mit Bonviva verbessert hat. Wenn man sich das im Mikroskop histomorphometrisch anschaut, dann stellt man fest, dass die Knochenqualität, wie die Mediziner sagen, physiologisch artgerecht ist, keine Mineralisationsdefekte, keine Veränderungen im Sinne einer Fibrose haben. Die Oberfläche des Knochens hat sich als physiologisch dargestellt. Deswegen unser Statement dazu, dass Bonviva nicht mit der Gruppe täglich oder oral einzunehmenden Bisphosphonaten zu vergleichen ist. - Vielen Dank.

Vorsitzender Kaesbach: Vielen Dank, Frau Dr. Scherer. Wir gehen nun über zu MSD, zur Alendronsäure. - Herr Junker, bitte schön.

Junker (MSD Sharp & Dohme GmbH): Ich möchte Ihnen nicht neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Alendronsäure vorstellen, sondern es geht mir im Wesentlichen darum, sicherzustellen, dass unsere Argumente, bei denen es mehr um die Gruppenbildung aus Monosubstanzen und Kombinationen sowie die Berechnung der Vergleichsgröße geht, verstanden worden sind.

Wir sind der Ansicht, es ist hier auf unzulässige Art und Weise eine Gruppe gebildet worden aus Monosubstanzen Bisphosphonaten und Kombinationen von Bisphosphonaten und aus Kombipackungen aus der Monosubstanz und aus Bisphosphonaten mit Tabletten, die Calcium enthalten. Es müsste unserer Ansicht nach getrennt werden zwischen Bisphosphonat monos und Bisphosphonat Kombination. Es handelt sich ja nicht um irgendein Additivum oder um einen Hilfsstoff von Vitamin D3, sondern um einen therapeutisch wirksamen Arzneimittelwirkstoff, der auch in der Leitlinie für die Osteoporosetherapie als Wirkstoff empfohlen wird bei Patienten mit der Gefahr eines Vitamin D-Mangels. Diese Gefahr besteht, wie sich gezeigt hat und wie wir in unseren Unterlagen belegt haben, bei einem erheblichen Anteil insbesondere der älteren Patienten, die eine Osteoporosetherapie benötigen.

Der zweite Punkt - das ist für uns der wichtigste Punkt - ist die Bildung der Vergleichsgröße. Da wird uns nicht ganz klar, nach welchen Kriterien zum Beispiel im Vergleich zu anderen Gruppen, die neulich in der Anhörung waren, die Vergleichsgröße berechnet wird. In den anderen Gruppen, auf die ich jetzt nicht konkret eingehen möchte, war es so, dass bei Kombinationen die verschiedenen Bestandteile der Kombinationen addiert wurden, um auf diese Art und Weise die Vergleichsgröße zu bilden. In diesem Fall ist es so, dass zum einen nur die Bisphosphonate berücksichtigt werden, dass also die weiteren Kombinationspartner, also das Vitamin D3, in die Berechnung der Vergleichsgröße nicht eingehen. Das würde heißen, dass Alendronsäure alleine und Alendronsäure zusammen mit Vitamin D den gleichen Festbetrag bekämen, zumindest die gleiche Vergleichsgröße, was zu dem gleichen Betrag führen würde. Zum anderen sind wir der Ansicht, es hätte nicht das Verfahren angewandt werden sollen, das für eine zyklische Arzneimittelgabe geeignet ist. Wir begrüßen sehr, dass man sich jetzt im Gegensatz zur ersten Anhörung darauf beschränkt hat, nur die Therapie bei der Indikation Osteoporose für die Vergleichsgröße zu berücksichtigen. Daher fällt auch das Argument, warum man dieses Verfahren, das der zyklischen Anwendung entspricht, verwendet hat, was zum Beispiel beim Morbus Paget der Fall gewesen wäre, weg. Man müsste nun einfach sagen, es ist ja nicht so, dass eine größere Packung mit einer längeren Therapie korrespondiert und deswegen einer teureren Therapie entspricht, sondern es ist so, dass man generell die Wirkstoffmenge pro einem vorgegebenen Zeitintervall berücksichtigen müsste. Wenn man die Gruppen zusammenfassen würde, dann könnte man sagen, die Wirkstoffmenge pro 90 Tagen. Das ist auch durch die Fachinformationstexte sehr gut belegt. Das heißt, man müsste hier nicht für die Alendronsäure irgendeinen Wert annehmen, den man noch gar nicht hat, weil noch keine Unterlagen über die tatsächliche Dosierung vorliegen.

Wir schlagen also vor, erstens die Festbetragsgruppe aufzuspalten in Monosubstanzen und Kombinationen und zweitens die Vergleichsgröße zu berechnen auf Basis der Wirkstoffmenge, die innerhalb von 90 Tagen oder beliebig kürzeren Intervallen berechnet wird. Das könnte über einen Applikationsfaktor laufen, so ähnlich wie in anderen Festbetragsgruppen, in denen zwischen einmal und mehrmals täglicher Gabe unterschieden wird.

Vorsitzender Kaesbach: Vielen Dank. Wir kommen nun zu Procter & Gamble. - Herr Dr. Möller.

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Ich vertrete heute den medizinischen Kommentar für Risedronat Actonel. Den methodischen Teil des Kommentars für das Produkt wird Herr Dambacher abgeben.

Bevor ich beginne, möchte ich auf unsere Stellungnahme vom 20. Juli hinweisen, in der wir bereits ausgeführt haben, dass keine Zusammenfassung von Mono- und Kombinationspräparaten in einer Festbetragsgruppe durchgeführt werden sollte. Seit dieser Stellungnahme vom 20. Juli 2006 haben sich neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergeben, die ich heute vorstellen möchte. Bevor ich das tue, weise ich darauf hin, dass man, wenn man bei Bisphosphonaten im Bereich Frakturrisikoreduktion vertebraler Frakturen eine Head-to-Head-Studie durchführen wollte, man mindestens 50.000 Patienten einschließen müsste. Das ist ein Aufwand, der schlechterdings möglich ist. Darüber hinaus können RCTs, also randomisierte klinische Studien nachweisen, dass ein Präparat funktioniert. Aber inwieweit es in der realen medizinischen Praxis, in der Routine, funktioniert bzw. ob es nutzt, dort gibt es Limitationen. Es gibt einen ganz starken Trend zur Versorgungsforschung.

Ich komme nun zu den neuen Studiendaten, zu der sogenannten Real-Studie, in der Risedronat und Alendronsäure verglichen wurden. Dort zeigte sich innerhalb eines Jahres eine nonvertebrale Frakturrisikoreduktion von Risedronat im Vergleich zu Alendronat, also Head-to-Head-Versorgungsstudie, um 18 % nach einem Jahr. Bereits nach einem halben Jahr war eine Reduktion um 19 % vorhanden. Was die Reduktion von hüftgelenksnahen Frakturen nach einem Jahr angeht, zeigte sich eine 43 %ige Reduktion unter Risedronattherapie im Vergleich zur Alendronsäure und auch hier bereits nach sechs Monaten eine signifikante Frakturrisikoreduktion.

In diese Studie wurden Patienten ab 65 Jahre eingeschlossen; der Altersdurchschnitt lag bei 74 Jahren. Es war ein vergleichbares Patientenkollektiv. Diese Untersuchung bezog sich auf Daten von großen amerikanischen Krankenversicherungen, die ungefähr 13 Millionen Patienten einschließen. In einer Zeitspanne von Juli 2002 bis September 2004 wurden 1,3 Millionen Patienten eingeschlossen. Wir sprechen über eine Studienpopulation, die untersucht wurde, von mehr als 33.000 Patienten. Davon waren etwas mehr als 12.000 unter Risedronat und ca. 22.000 unter Alendronat. Innerhalb eines Jahres traten 507 nonvertebrale Frakturen auf; davon waren 109 hüftgelenksnahe geschlossene Frakturen. Wie schon erwähnt, zeigte sich nach einem Jahr eine 18 %ige Risikoreduktion bei den nonvertebralen Frakturen und nach einem Jahr, was die Hüftfrakturen angeht, eine 43 %ige Risikoreduktion. Beides, nonvertebral und Hüfte, war bereits nach 6 Monate signifikant. Es wurden verschiedenste Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die dieses Ergebnis bestätigten.

Des Weiteren sind diese Daten konsistent mit Daten aus Versorgungsforschungen, die im Jahr 2000/2001 mit ungefähr 7.000 Patienten durchgeführt wurden. Dort stellte man ebenfalls in einer Head-to-Head-Studie fest, dass nach einem Jahr Risedronat eine nonvertebrale Frakturrisikoreduktion im Vergleich zur Alendronsäure zeigt. Was die Versorgungsstudiendatenlage angeht, gibt es also konsistente Ergebnisse. In verschiedenen randomisierten klinischen Prüfungen zeigte sich bei Risedronat, was die nonvertebrale und vertebrale Frakturrisikoreduktion angeht, bereits nach sechs Monaten eine signifikante Frakturrisikoreduktion. Bei Alendronat war das bei den entsprechenden Frakturen nach zwölf bzw. 24 Monaten der Fall. Das wird auch im DVO bestätigt, und zwar in den Leitlinien des DVO. Dort wird sehr deutlich dargestellt, dass es Unterschiede bei den Bisphosphonaten gibt, Unterschiede, was die Frakturrisikoreduktionsraten angeht. Dort wurde bestätigt - das kann man auch nachlesen in der ganz aktuellen Stellungnahme von vor einigen Monaten -, dass diese Sechsmonatsrisikoreduktion bei Risedronat vorhanden ist. Eine Endpunkt Hüftfrakturrisikoreduktion wird in der DVO-Leitlinie als auch in der Stellungnahme ebenfalls bestätigt.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es einen therapierelevanten höheren Nutzen durch Risedronat gibt. Aufgrund dieser Datenlage sollte Risedronat nicht in die vorgesehene Festbetragsgruppe aufgenommen werden. - Danke sehr.

Vorsitzender Kaesbach: Vielen Dank, Herr Dr. Möller. - Nun hat Herr Dambacher von Sanofi-Aventis das Wort.

Dambacher (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH): Ich habe eine Anregung vorneweg: Es würde uns etwas erleichtern, wenn ein Overheadprojektor oder ein Laptop zur Verfügung stehen würde. Für Sie als Mitglieder des Unterausschusses „Arzneimittel“ würde es dadurch vielleicht verständlicher werden.

Zur Wissenschaft ist alles gesagt worden. Insofern möchte ich mich auf die Methodik konzentrieren, und zwar insbesondere deshalb, weil wir es zum ersten Mal mit einer Festbetragsgruppe zu tun haben, in der von Auslasttagen gesprochen wird.

Was die Festbetragsgruppe generell angeht, ist es aus unserer Sicht angezeigt, eine Trennung zwischen Monosubstanzen und Kombinationen vorzunehmen. Ich glaube, ich kann das sehr anschaulich machen, wenn ich Ihnen einmal den Blister zeige. Das ist der Blister einer Wochentherapie mit Kalzium. Das ist eine reine Monosubstanz. Es würde auch einem Sozialgericht klargemacht werden können, dass es sich hierbei um unterschiedliche Arzneimittel handelt. Insofern ist eine Trennung vorzunehmen zwischen Kombinationsprodukten und Monosubstanzen.

Es ist anzuerkennen gegenüber der ersten Anhörung zu den Bisphosphonaten, dass man jetzt für die Berechnung der Vergleichsgröße ausschließlich die Leitindikation heranzieht. Diese Zusatzindikationen wie Morbus Paget und maligne Erkrankungen hätten die Vergleichsgröße extrem verfälscht. Nachdem man sich zu dieser Methode Leitindikation durchgerungen hat, ist es zwingend notwendig, dass die Arzneimittel, die ausschließlich eine Indikation Morbus Paget haben, nicht mehr in die Vergleichsgrößenberechnung mit einbezogen werden. Man kann also nicht Darreichungsformen, die nur für Morbus Paget eine Zulassung haben, in eine Vergleichsgrößenberechnung für die Osteoporosebehandlung einbeziehen. In dem Fall geht es im Speziellen um Actonel 30 mg. Diese 30 mg-Darreichungsform hat nur eine Zulassung für Morbus Paget.

Dann tritt ein zweiter Fall auf, der jetzt das erste Mal deutlich wird und auch in den zukünftigen Festbetragsgruppen vorkommen kann. Die Ibandronsäure hat naheliegenderweise noch keine Verordnungsdaten. Sie erhält daher, da sie keinen Verordnungsanteil haben kann, einen Gewichtungswert von 1. Wir haben auf der einen Seite die 150 mg-Form für eine Monatstherapie und auf der anderen Seite eine 450 mg-Form für eine Dreimonatstherapie. Jetzt müsste es mathematisch korrekt eine 300 mg-Form geben. Aber eine 300 mg-Form für die weiteren Berechnungen gibt es nicht. Diese 300 mg gehen jedoch bis jetzt in die weiteren Berechnungen mit ein. Das ist inhaltlich nicht richtig. Was wäre der richtige Weg, wenn man eine Vergleichsgröße berechnen möchte? - Man muss eine 90-Tages-Therapie heranziehen. Wie viel Wirkstoffmenge wird für 90 Tage gebraucht? Bitte betrachten Sie auch, dass bei der jetzigen Methode einerseits Wochentherapie und andererseits Monatstherapie herangezogen wird, aber vier Wochen noch kein Monat sind. Jeder von Ihnen, der zur Bank geht und einen Zinssatz berechnet, wird feststellen, dass zwölf Wochen und drei Monate ein Unterschied ist. Normalerweise hat nämlich ein Monat 30 Tage und nicht 28 Tage. Allein aus diesem Grund ergibt sich ein Fehler von ungefähr 7 %.

Lange Rede, kurzer Sinn: Wenn man den Zeitraum von 90 Tagen nimmt und berechnet, wie viel Milligramm eines Wirkstoffs für 90 Tage benötigt werden, dann hat man die Frage Auslasttherapie, die ja bei der Osteoporose sehr gravierend ist, richtig berücksichtigt. Ich erinnere daran, dass zum Beispiel die Etidronsäure 14 Tage genommen werden muss und man dann 76 Tage Pause hat. Daneben ist vorgesehen, dass Wirkstoffe in die gleiche Gruppe eingruppiert werden, die eine Tagestherapie, Wochentherapie und eine Monatstherapie haben. Wenn man das mit den 90 Tagen ansetzt und dann auf den reinen Wirkstoff umrechnet, dann ist das ganze Thema, das ich vorhin angesprochen habe, weg. Egal, ob eine Tablette in einer Einmonatsdosierung, Zweimonatsdosierung oder Dreimonatsdosierung vorliegt, die Wirkstoffmenge bleibt immer gleich, wenn ich die Dreimonatsmenge annehme und ich komme nicht auf die imaginären 300 mg, sondern auf 450 mg.

Last but not least: Diese Vergleichsgröße, die ja der Gemeinsame Bundesausschuss zu beschließen hat, hat einen gravierenden Einfluss auf die später folgende Festbetragsfestsetzung. Jede unsachgemäße Vergleichsgrößenberechnung führt zwangsläufig im Anschluss daran zu unsachgemäßen Festbeträgen. Mir ist sehr wohl bewusst, dass es nicht einfach ist, ein uniformes Modell für alle Vergleichsgrößenberechnungen bei allen möglichen Gruppen zu finden. Es ist aber auch Aufgabe dieses Ausschusses, für jede Gruppe eine sachgerechte Vergleichsgröße zu finden, die zu plausiblen und nachvollziehbaren Werten führt. Es kann nicht nur den mathematischen Ergebnissen geschuldet sein, was herauskommt, sondern es muss auch logisch sein. Daher abschließend das vielleicht unpassende Beispiel: Auch wenn in Deutschland die Zahl der Störche und die Zahl der Kinder weniger werden, so bringt der Storch noch nicht die Kinder. Was mathematisch richtig ist, ist bei der Vergleichsgrößenberechnung inhaltlich falsch.

Vorsitzender Kaesbach: Vielen Dank, Herr Dambacher. - Ich möchte kurz zusammenfassen, welche Anträge Sie aus Ihren jeweiligen Vorträgen ableiten. GlaxoSmithKline und Roche plädieren dafür, die Ibandronsäure als Monatstherapie aus der Gruppenbildung herauszunehmen. Die Firmen MSD, Procter & Gamble und Sanofi plädieren für eine getrennte Gruppenbildung, nämlich auf der einen Seite Monosubstanzen und auf der anderen Seite Kombinationen, egal ob Kombinationspackung oder Kombinationsarzneimittel. Gleichzeitig plädiert Procter & Gamble für die Ausnahme der Risedronsäure als therapeutische Verbesserung. MSD und Sanofi plädieren für eine Änderung der Vergleichsgröße auf der Wirkstoffmenge einer 90-Tagestherapie.

Ich frage nun die Mitglieder des Ausschusses, ob Sie an die anwesenden Sachverständigen zu ihren jeweiligen Vorträgen Rückfragen haben. Meine Frage geht zunächst an die Ärzteseite. - Herr Dr. Bausch.

Dr. Bausch (KV-Hessen): Ich habe eine Frage an Herrn Junker. Sie haben gehört, dass die anderen Marktmitbewerber gesagt haben, mit Alendronsäure kann man keinen Krieg gewinnen. Wir brauchen Ibandronsäure oder Risedronsäure. Wie stellen Sie sich zu dieser Aussage Ihrer Konkurrenten?

Junker (MSD Sharp & Dohme GmbH): Ich bin nicht aus der medizinischen Abteilung. Es gibt durchaus Studien, die gezeigt haben, dass Alendronsäure im Vergleich zu den Mitbewerbern zumindest ein nicht schlechteres, in vielerlei Hinsicht sogar besseres Präparat ist. Die Frage stellt sich für uns allerdings aufgrund der Tatsache,

dass wir durch die Entscheidung des Patentgerichts unser Wirkstoffpatent verloren haben, nicht mehr, sodass die therapeutische Verbesserung nach § 35 für uns ohnehin nicht mehr als Ausschlusskriterium aus der Festbetragsgruppe reichen würde.

Dr. Bausch (KV-Hessen): Ich möchte die gleiche Frage an Herrn Möller in Sachen Risedronat gegenüber Ibandronsäure stellen. Die erste Darstellung, die wir heute gehört haben, deutete ja darauf hin, dass der Mercedes unter den Substanzen die Ibandronsäure und das andere mehr Fiat oder weniger ist. Wie sehen Sie das?

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Ich würde sagen, Risedronsäure ist der Maybach. Was Ibandronat angeht, muss man einfach wissen, wenn man sich die Zulassungssituation anschaut, dass sie zum Beispiel keine Hüftindikation hat, was bei Risedronat der Fall ist. Das ist, wie gesagt, die einzige primäre Endpunktstudie, was Hüftfrakturrisikoreduktion angeht. Ich habe auch auf die Schnelligkeit im Vergleich zu Ibandronat hingewiesen. Dort gibt es bisher keine Versorgungsforschungsdaten. Wenn man sich die RCTs anschaut, so stellt man fest, dass sich auch dort eine sechsmonatige Frakturrisikoreduktion zeigt. Das hat Ibandronat nicht. Des Weiteren hat Ibandronat nicht die Zulassung für die Verhinderung der Hüftfraktur.

Vorsitzender Kaesbach: Herr Dr. Hansen.

Dr. Hansen (KV Nordrhein): Ich habe eine Nachfrage. Wie hätten Sie es kommentiert, wenn die Auswertungen, die Sie hier gezeigt haben, was die kumulative Inzidenz nichtvertebraler Frakturen und hüftgelenksnaher Frakturen angeht, nicht zufällig nach zehn oder siebeneinhalb Monaten abgeschlossen worden wäre?

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Da ist die Situation - das hatte ich auch in meinem Vortrag erwähnt -, dass sich bereits nach sechs Monaten statistische Unterschiede zeigten, sowohl was die nonvertebrale Frakturrisikoreduktion als auch was die Hüftfrakturrisikoreduktion angeht.

Dr. Hansen (KV Nordrhein): Aber zufällig nach zehn Monaten Null.

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Ich habe mich vorher mit der statistischen Abteilung unterhalten. Da wurde mir gesagt, dass es über den gesamten Zeitraum statistische Unterschiede gibt. Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Dr. Hansen (KV Nordrhein): Das gibt die Abbildung jedenfalls nicht wieder. Bei zehn Monaten fallen die Linien zusammen.

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Wenn ich das richtig sehe, dann fallen die nicht genau zusammen. Da sind Unterschiede.

Vorsitzender Kaesbach: Gibt es weitere Fragen von Seiten der Ärzte? - Das ist nicht der Fall. Gibt es Fragen der Kassenseite an die Sachverständigen? - Sehe ich auch nicht. Gibt es Fragen der Patientenvertreter? - Herr Reimann, bitte schön.

Reimann (Mukoviszidose e. V.): Ich habe eine Frage an Herrn Dr. Prechtl. Herr Dr. Prechtl, Sie haben die Ergebnisse der PRIOR-Studie vorgestellt. Ich verstehe das so, dass diese Erkenntnisse neu sind. Es war uns, weil wir das erst heute Morgen bekommen haben, nicht möglich, das in allen Einzelheiten nachzuvollziehen, aber ich habe Ihrem Vortrag aufmerksam zugehört und lese in dem Handout, das Sie beigefügt haben:

“The PRIOR study is a 12-month, prospective, open-label, multicenter study comparing once-monthly oral ibandronate 150 mg with quarterly IV bolus injection of ibandronate 3 mg every 3 month for 12 months.”

Wie kann denn ein Vergleich, wenn das stimmt, zwischen einem Monat oral Ibandronat versus drei Monate i.v.-Ibandronat eine Aussage darüber treffen, ob Ibandronat eine therapeutische Verbesserung gegenüber den anderen Arzneistoffen dieser Gruppe ist? Das allein ist ja die Frage, die hier zu klären ist.

Dr. Prechtl (GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG): Es wurden bei dieser Studie sozusagen zwei Untergruppen gebildet, zum einen die orale Therapie monatlich und zum anderen die i.v.-Therapie. Diese wurden separat voneinander getrennt ausgewertet. Der Vergleich bezieht sich sozusagen auf den Zeitpunkt Baseline. Zum Zeitpunkt, als die alte Therapie unter wöchentlichem oder täglichem Bisphosphonat abgebrochen wurde, wurde mittels der Fragebogen geprüft, wie die Verträglichkeit war. Mit diesem Baseline-Wert, also sozusagen mit dem Null-Wert, hat man die Ergebnisse der Fragebögen nach einem Monat und nach vier Monaten miteinander verglichen, und zwar getrennt zum einen für die Gruppe der oralen Patienten und zum anderen für die Gruppe der i.v.-Patienten. Das waren die Vergleiche. Es gab keinen Vergleich zwischen i.v.- und oraler Therapie.

Reimann (Mukoviszidose e. V.): O. K., das beantwortet die Frage.

Ich habe nun eine Frage an Herrn Dr. Möller. Die Anzahl der Patienten, die für eine mögliche Head-to-Head-Studie erforderlich wäre, ist zunächst einmal nicht entscheidungsrelevant. Das könnte ja darauf hinweisen - davon gehen Sie ja auch bei Ihrer Fallzahlkalkulation aus -, dass der Unterschied sehr gering ist, was natürlich umso mehr dafür spricht, dass hier eine Eingruppierung sachgerecht ist. Inwieweit sind die Patientenkollektive in Ihrer retrospektiven Cohort-Studie, die Sie vorgetragen haben, vergleichbar? Inwieweit ist sichergestellt, dass wir hier nicht Äpfel mit Birnen vergleichen?

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Wenn man sich die Patientencharakteristika bei Baseline anschaut, dann zeigt sich, dass durchschnittlich die eine Gruppe 74,6 und die andere Gruppe 74,8 Jahre alt ist, also von der Alterssituation her vergleichbar ist. Darüber hinaus ist es vergleichbar, was Krankenhaustage vorher, Vorfrakturen, Steroidmedikation vorher angeht. Das ist also so gemacht, dass die Patientencharakteristika vergleichbar sind. Wenn man sich die Kurven in den ersten drei Monaten anschaut, dann zeigt sich, dass der Verlauf, was die Frakturen angeht, gleich ist. Das heißt, die Häufigkeit an Frakturen in den ersten drei Monaten ist in beiden Patientengruppen vergleichbar, was auch dafür spricht, dass der Schweregrad der Erkrankung ähnlich ist. Es gibt also sehr vergleichbare Patientenkollektive.

Reimann (Mukoviszidose e. V.): Die Zuordnung zu den beiden Behandlungsgruppen war ja nicht randomisiert.

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Es sind Versicherungs- und Versorgungsdaten von Gesundheitsanbietern aus den USA. Das war über einen gewissen Zeitraum von 2002 bis 2004. In diesen Versicherungen sind 13 Millionen Patienten. Davon konnten 1,3 Millionen in dieser Zeit ausgewertet werden. Damit diese Patienten vergleichbar sind, ergaben sich daraus ungefähr 12.000 Patienten und beim anderen 22.000 Patienten, also sehr große Patientenkollektive im Vergleich zu randomisierten klinischen Studien, wo die Patientenzahl deutlich geringer ist.

Reimann (Mukoviszidose e. V.): Richtig, aber genau das ist das Problem, dass es nämlich nicht randomisiert ist und deshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Behandlungszuordnung nicht durch Faktoren beeinflusst ist, die hier nicht entscheidungsrelevant sind. Das ist die Schwäche dieser Studie.

Dr. Möller (Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH): Ich habe nicht gesagt, es ist ein Ersatz für die RCTs. Versorgungsforschung ist halt Untersuchung in der realen Praxis. Bei den RCTs ist in der Regel sichergestellt, dass die Medikation genommen wird, es gibt jedenfalls kontrolliertere Bedingungen. In der realen Praxis ist das weniger der Fall. Das ausgleichende Element ist, dass es aus der realen Welt ist; das ist ja das, was uns alle interessiert. Daneben muss man die Patientenzahlen sehen, die deutlich höher ist als bei den RCTs. Es ist kein Ersatz, sondern eine Ergänzung.

Vorsitzender Kaesbach: Gibt es weitere Fragen von den Patientenvertretern? - Das ist nicht der Fall. Gibt es Fragen seitens der Geschäftsführung oder der Stabstelle Recht? - Auch nicht. Dann darf ich den Sachverständigen für die enorme Selbstdisziplin danken, die sie geübt haben.

Noch eine Bemerkung zur Overheadprojektion: Ich meine, die Aufmerksamkeit ist dem Worte deutlicher gewidmet, als wenn man durch Bilder abgelenkt wird. Von daher haben wir Ihren Ausführungen sehr aufmerksam zugehört. Wir werden das, was Sie vorgetragen bzw. eingereicht haben, in die Beschlussvorlage einbeziehen, die wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorlegen werden, wenn dieser Unterausschuss zu einer Entscheidung gekommen ist.

Herr Grüne, sind Sie von juristischer Seite mit dieser Anhörung einverstanden?

Grüne: Aus meiner Sicht ja.

Vorsitzender Kaesbach: Dann darf ich Ihnen allen sehr herzlich für Ihren Vortrag danken. Wann der Bundesausschuss entscheiden wird, kann ich heute noch nicht sagen, aber dass er eine Entscheidung treffen wird, wissen Sie. Ich wünsche Ihnen eine gute Heimreise.

7.6 Literaturliste