



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1 in
Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 18. August 2016

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	5
1.2	Mündliche Anhörung (Einladung)	5
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	6
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	6
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	6
2.2.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	6
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	7
3.1	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	7
3.2	Auswertung der mündlichen Anhörung	48
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	63
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	71

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V.

Nach § 43 der Arzneimittel-Richtlinie sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Verordnungsdaten nach § 35 Abs. 5 Satz 7 SGB V gemäß § 35 Abs. 5 Satz 3 SGB V zu aktualisieren. Daher wird die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie unter der einschlägigen Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße (Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO) um die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ ergänzt.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	U Bieberstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 09.03.2016 B3).

(Siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(Siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 22. April 2016 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(Siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alcon Pharma GmbH	01.04.2015
OmniVision GmbH	08.04.2015
ratiopharm GmbH	08.04.2015
Santen GmbH	25.03.2015

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Alcon Pharma GmbH	Dr. Ingo Hesse Markus Jahn
OmniVision GmbH	Ralph Wunner
ratiopharm GmbH	Thomas Brandenburg Isabel Rath
Santen GmbH	Dr. Michael Schmöller

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alcon Pharma GmbH Dr. I. Hesse	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Alcon Pharma GmbH M. Jahn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
OmniVision GmbH R. Wunner	nein	nein	nein	nein	nein	nein
ratiopharm GmbH T. Brandenburg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
ratiopharm GmbH I. Rath	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Santen GmbH Dr. M. Schmöller	ja	ja	nein	nein	nein	nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Stellungnahme der Firma Alcon Pharma GmbH

Die Firma Alcon Pharma GmbH sei von der geplanten Eingliederung von Brinzolamid betroffen, da sie das Arzneimittel Azopt® Augentropfensuspension mit Brinzolamid in Deutschland in Verkehr bringen und alleiniger Inhaber aller Vertriebsrechte für Deutschland sind.

Nach Auffassung der Firma Alcon Pharma GmbH wäre unter Anwendung der Kriterien des § 35 SGB V das Arzneimittel Azopt® von der Bildung der Festbetragsgruppe auszunehmen, da

- durch die geplante Gruppenbildung die Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet aufgrund der unterschiedlichen Galenik der vorgesehenen Arzneimittel eingeschränkt würden
- Azopt® als zweckmäßige Therapie regelmäßig für alle Patientengruppen und Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen sei
- und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen nicht zur Verfügung stünden (§ 35 SGB V (1), Satz 3, 1. Halbsatz sowie § 24 VerfO)

Einwand zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten und fehlenden medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen

Beim Glaukom handele sich um ein schwerwiegendes Krankheitsbild, das die Lebensqualität der betroffenen Patienten/innen ganz nachhaltig beeinträchtigt. Nach § 2 a SGB V sei im Rahmen der GKV-Versorgung den besonderen Belangen behinderter und chronisch kranker Patienten/innen Rechnung zu tragen. Diese Regelung bezwecke, eine möglichst weitgehende Teilhabe der betroffenen Patientengruppe am normalen Leben zu gewährleisten. Diesem Grundprinzip sei daher auch im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung Rechnung zu tragen.

Das Glaukom verlaufe häufig über viele Jahre chronisch progredient ohne Symptome. Beim Auftreten der ersten Symptome sei die Schädigung meist schon weit fortgeschritten und nicht mehr reversibel. Gerade älteren Patienten/innen falle es schwer, täglich die erforderliche Medikation zu applizieren. Mangelnde Verträglichkeit der angewandten Augentropfen könne schnell zu Non-Compliance führen, die Progression der Erkrankung sei dann kaum aufzuhalten.

Um einen langfristigen Therapieerfolg der Glaukombehandlung sicherzustellen, ist es daher erforderlich, neben der drucksenkenden Wirkung auch auf eine gute Verträglichkeit der Glaukommedikation zu achten und die Compliance der Patienten/innen zu fördern.

Zudem müsse davon ausgegangen werden, dass unbehandelte Glaukompatienten/innen bereits morphologische und/oder funktionelle Veränderungen an der Augenoberfläche (Kuppens et al. 1995) und etwa 60 % aller Glaukompatienten/innen gleichzeitig auch symptomatische Veränderungen der Augenoberfläche aufwiesen (Leung et al. 2008).

Von besonderer Bedeutung für die Glaukombehandlung sei ein physiologischer pH-Wert, der zu applizierenden Augentropfen, um eine weitere Reizung und potentielle Folgeschädigungen der Augenoberfläche zu vermeiden (Leitlinien der Bundesapothekerkammer Qualitätssicherung 2006).

Der physiologische pH-Wert der Tränenflüssigkeit liege bei 7,4 und der weitgehend reizfreie Toleranzbereich des gesunden Auges im pH-Bereich von 7,3 bis 9,7. Dies sei umso mehr zu berücksichtigen, als dass eine bereits vorgeschädigte Augenoberfläche bei Glaukompatienten/innen sehr viel eher mit Irritationen reagiert (siehe auch 3.1). Daher solle der pH-Wert bei

der galenischen Formulierung von Augentropfen berücksichtigt und – im Idealfall – auf physiologisches Niveau eingestellt werden.

Dorzolamid sei durch Protonierung mit Salzsäure in ein wasserlösliches Salz überführt worden (Dorzolamid-Hydrochlorid) und die Augentropfen Trusopt® wiesen daher einen niedrigen (sauren) pH-Wert auf, der mit rund 5,6 (RxList 2015, Barneby 2000, March 1997) bzw. 5,5 - 5,8 (Herkel und Pfeiffer 2001) angegeben sei.

Brinzolamid würde in dem Präparat Azopt® in Form einer Augentropfensuspension vorliegen, deren wässrige Phase einen physiologischen pH-Wert habe, welcher mit rund 7,5 (Barneby 2000, March 1997, Herkel und Pfeiffer 2001) bzw. 7,1 - 7,9 angegeben sei (Zulassungsdokumentation für das Produkt Azopt® - Brinzolamid eye drops, suspension 1 % Teile II.D, II.E und II.F Produkt-Freigabespezifikationen).

Um Parameter wie Partikelgröße, Viskosität und Erscheinungsform (Gleichförmigkeit der Suspension) als kritische Qualitätsfaktoren in der Augentropfensuspension zu gewährleisten, würden im Rahmen des Produktionsprozesses bei Alcon Pharma GmbH strenge Grenzwerte eingehalten.

Aufgrund der unterschiedlichen Beschaffenheit und unterschiedlichen galenischen Aufbereitung sei die okuläre Verträglichkeit der Augentropfensuspension mit Brinzolamid (Azopt®) jener der klaren, sauren Augentropfen mit Dorzolamid (Trusopt®) hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils signifikant überlegen. Dies zeige sich auch in einem Vergleich der lokalen Nebenwirkungen entsprechend der Fachinformationen.

Die Fachinformation von Trusopt® liste in der Kategorie „sehr häufig“ (≥ 1 von 10) die Nebenwirkung „Brennen und Stechen“ auf. Die Fachinformation von Azopt® liste in der Kategorie „sehr häufig“ (≥ 1 von 10) keinerlei Nebenwirkungen auf.

Aufgrund der vorteilhaften, physiologischen Galenik von Brinzolamid komme es bei der Applikation von Azopt® zu signifikant weniger „Tränen“. Das signifikant häufigere Tränen nach Anwendung von Dorzolamid führe zu einem weitaus höheren Auswascheffekt des Wirkstoffes aus dem Auge. Hieraus erkläre sich, dass bei der Majorität der Glaukompatienten/innen eine zweimal tägliche Applikation von Brinzolamid zu einer vergleichbaren Augeninnendrucksenkung führe wie dreimal täglich Dorzolamid. Dies sei gerade für die Langzeittherapie dieser chronischen Erkrankung von großer Bedeutung für die Compliance respektive Adhärenz des/der Patienten/in.

Studien belegten, dass eine 3 x tägliche Applikation eine deutlich schlechtere Therapietreue des Glaukompatienten zur Folge habe, da ein solches Dosierungsschema schwieriger in den gewohnten, individuellen Tagesablauf einzupassen sei. Nach einer Studie von Davidson und Akingbehin (**Davidson und Akingbehin 1980**) hätten 42 % der Glaukompatienten/innen Fehler in der täglichen Anwendung gemacht. Dabei würde vor allem der Tropfen zur Mittagszeit – bewusst oder unbewusst – ausgelassen. Vergleichbar hohe Non-Compliance-Daten seien auch in einer anderen Arbeit belegt (**Fingeret et al. 1998**), in der 54 % der Patienten/innen mit einer 3 x täglichen Therapie ihren „Mittagstropfen“ versäumten.

Eine große retrospektive Studie (**Gurwitz et al. 1993**) zur Non-Compliance mit 2440 Glaukompatienten/innen über 65 Jahren hätte als wesentlichen Faktor hinsichtlich schlechter Compliance eine mehr als 2-fache Dosierung pro Tag ($p < 0,05$) ergeben.

Ein Literaturreview zu diesem Themenkomplex (**Greenberg 1984**) liefere 26 auswertbare Studien zum Zusammenhang von Patienten(innen)compliance und Therapieschema. Eine 1 x und 2 x tägliche Tropftherapie sei mit einer signifikant besseren Compliance assoziiert (73 % bzw. 70 %) als eine 3 x tägliche Therapie (52 %) oder eine 4 x tägliche Therapie (42 %).

Eine entsprechend fehlerhafte Therapiedosierung und Non-Compliance könne den gewünschten therapeutischen Effekt (Augeninnendrucksenkung, Gesichtsfelderhalt) negativ

beeinflussen. Die Folgen seien zusätzliche und letztlich vermeidbare Therapie- und Monitoringkosten des/der Patienten/in (**Ashburn et al. 1980**).

Genauere Daten zu den Konsequenzen der Non-Compliance auf das Glaukom lägen nicht vor, allerdings könne nach einer Arbeit von Stewart et al. (**Stewart et al. 1993**) davon ausgegangen werden, dass mindestens 10 % der Gesichtsfeldausfälle auf Non-Compliance zurückzuführen sein dürften. Um eine Verbesserung der Compliance zu erreichen, würde daher auch explizit empfohlen: „Wenn in der Wirksamkeit gleichwertige Arzneimittel zur Verfügung stehen, sollte das besser verträgliche vorgezogen werden.“ (**Pfeiffer 2001**)

In ihrem systematischen Cochrane Review zu „Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy“ hätten auch Waterman et al. diesbezüglich festgehalten, dass - auch wenn bislang vorliegende Studien noch kein vollständig einheitliches Bild lieferten – vereinfachte Therapieschemata vorteilhaft im Sinne einer verbesserten Therapieadhärenz sein könnten (**Waterman et al. 2013**).

Wenn die Anwendung eines an sich wirksamen Arzneimittels zur Anwendung am Auge durch die zugrundeliegende Galenik erheblich eingeschränkt sei, könne eine wesentliche Verbesserung des Behandlungserfolgs bei einem therapeutisch ähnlich wirksamen Medikament auch über eine bessere Verträglichkeit aufgrund einer Optimierung der Galenik erreicht werden.

Nach § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V müssten die Festbetragsgruppen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Nach § 24 Abs. 1 Satz 2 VerfO solle beispielsweise Abweichungen in der Galenik Rechnung getragen werden, wenn diese für die Therapie bedeutsam sind.

Die beschriebenen unterschiedlichen galenischen Aufbereitungen (wässrige Lösung bzw. Suspension) mit den resultierenden unterschiedlichen pH-Werten würden für den Patienten/innen einen signifikanten therapielevanten Unterschied darstellen: Die okuläre Verträglichkeit der Brinzolamid Augentropfensuspension (Azopt®) sei jener der klaren, sauren Augentropfen mit Dorzolamid (Trusopt®) hinsichtlich des lokalen Nebenwirkungsprofils und der okulären Verträglichkeit signifikant überlegen. Dies sei sowohl in klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen, als auch auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der Fachinformationen evident.

Da eine höhere Nebenwirkungsrate eine Verringerung der Therapieadhärenz und damit einhergehend eine irreversible Verschlechterung des Sehvermögens bis hin zur Blindheit bedeuten könne, könnten die galenischen Unterschiede der beiden Arzneimittel für die Therapie der Glaukompatienten/innen und den zu erzielenden Therapieerfolg entscheidend sein.

Daher sei Brinzolamid als zweckmäßige Therapie regelmäßig für alle Patientengruppen, für die aufgrund einer Glaukomerkrankung eine Behandlung mit einem Carboanhydrasehemmer indiziert sei, den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen.

In den Fällen, in denen der behandelnde Arzt / die behandelnde Ärztin sich aus medizinischer Sicht für einen Carboanhydrasehemmer entschieden habe, stünden keine Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen oder auch Maßnahmen, die auch ohne Arzneimitteltherapie zur Erreichung des therapeutischen Ziels führten, für die Behandlung zur Verfügung. Die Zusammenführung der Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe sei daher nicht zielführend.

Da medizinisch notwendige Verordnungsalternativen mit vergleichbarer, guter lokaler Verträglichkeit nicht zur Verfügung stünden, würde die Herausnahme des Arzneimittels Azopt® (Wirkstoff: Brinzolamid) aus der Festbetragsgruppe den Bedürfnissen aller Patientengruppen, für die aufgrund einer Glaukomerkrankung eine Monotherapie mit einem Carboanhydrasehemmer indiziert sei, Rechnung tragen.

Bewertung:

Es ist richtig, dass nach § 2a SGB V den besonderen Belangen behinderter und chronisch kranker Patienten/innen Rechnung zu tragen ist. Dass durch die Festbetragsgruppenbildung eine möglichst weitgehende Teilhabe der betroffenen Patientengruppe der Glaukompatienten/innen am normalen Leben beeinträchtigt wird, ist allerdings nicht nachvollziehbar.

Die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Dorzolamid und Brinzolamid verstößt nicht gegen die Anforderung der pharmakologischen Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V, in deren Zusammenhang die galenikbedingten pharmakokinetischen Eigenschaften zu berücksichtigen sind (vgl. 4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 1 VerfO). Entsprechend 4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 1 VerfO finden pharmakokinetische Eigenschaften, durch Wirkstoff und/oder Galenik bedingt, u. a. Ausdruck in der Bioverfügbarkeit (absolute Bioverfügbarkeit, gemessen gegen eine intravenöse Applikation), aber auch z. B. in einer unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeit und Wirkungsdauer.

Dass dabei in der Monotherapie für Brinzolamid eine 2-mal tägliche Applikation, während für Dorzolamid eine 3-mal tägliche Anwendung vorgesehen ist, spricht nicht gegen die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung, da unterschiedliche Applikationsfrequenzen im Rahmen der Vergleichsgrößenbestimmung berücksichtigt werden.

Soweit darauf abgezielt wird, dass Augentropfen mit dem Wirkstoff Brinzolamid im Vergleich zu solchen mit dem Wirkstoff Dorzolamid bedingt durch unterschiedliche pH-Werte weniger Nebenwirkungen wie z. B. Brennen und Stechen aufweisen, so ist dies unter dem Aspekt der therapeutischen Verbesserung zu prüfen.

Nach § 35 Abs. 1 2. Halbsatz SGB V sind von einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 oder 3 nur Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten, ausgenommen. Ein gültiges Wirkstoffpatent für die von der Gruppenbildung umfassten Wirkstoffe Brinzolamid und Dorzolamid wurde von den Stellungnehmern weder reklamiert noch vorgelegt.

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt entsprechend 4. Kapitel § 27 Abs. 3, VerfO grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 Arzneimittelgesetz (AMG) unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V). Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen (§ 27 Abs. 4 Satz 1 VerfO). Diese Vergleichsstudien sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind (§ 27 Abs. 4 Satz 2 VerfO).

Laut Fachinformation Trusopt® waren in Langzeitstudien mit TRUSOPT® (im Mehrfachdosissenbehältnis) als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu einem topischen Betablocker arzneimittelbedingte Nebenwirkungen am Auge die häufigste Ursache eines Therapieabbruchs bei ca. 3 % der Patienten/innen, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augenlid.

Ein Vergleich der Fachinformationen zeigt Folgendes:

Nebenwirkung	Dorzolamid (Trusopt® / Trusopt®-S Fachinformation Stand April 2014)	Brinzolamid (Azopt® Fachinformation Stand April 2014)
Brennen und Stechen der Augen	sehr häufig	k. A.
Reizungen wie Rötung; Augenschmerzen	selten	häufig
okuläre Hyperämie; Fremdkörpergefühl im Auge	k. A.	häufig
Lidentzündung, Lidreizung	häufig	k. A.
Iridozyklitis	gelegentlich	k. A.
Reaktionen am Augenlid; okuläre Hypotonie; Aderhautabhebung nach fistulierenden Augenoperationen	selten	k. A.
Keratitis (superficialis) punctata; Tränen / Tränensekretion verstärkt, Augenfluss ; (allergische) Konjunktivitis; Jucken der Augen	häufig	gelegentlich
Augenlidpruritus; Hornhauterosion, Keratitis, Keratopathie, Augenablagerung, Hornhautfärbung, Defekt des Hornhautepithels, Erkrankung des Hornhautepithels, Blepharitis, Schwellung des Auges, Entzündung der Meibom-Drüsen, Blenden, Photophobie, trockenes Auge, Pterygium, Skleralpigmentation, Asthenopie, Augenbeschwerden, anomale Sinnesempfindung des Auges, Keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivale Zysten, Bindehauthyperämie	k. A.	gelegentlich
intraokulärer Druck erhöht; Doppeltsehen, Sehschärfe vermindert, Photopsie, Hypoästhesie des Auges, Periorbitalödem, Exkavation der Sehnervenpapille vergrößert	k. A.	selten
Krustenbildung an den Augenlidern	selten	gelegentlich
vorübergehende Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete) / Sehstörung	selten	nicht bekannt
Verschwommensehen	häufig	häufig
Hornhautödem	selten	selten

Nebenwirkung	Dorzolamid (Trusopt® / Trusopt®-S Fachinformation Stand April 2014)	Brinzolamid (Azopt® Fachinformation Stand April 2014)
Kopfschmerz(en); Übelkeit; Schwäche / Müdigkeit	häufig	gelegentlich
Schwindel/-gefühl; Parästhesien; Kurzatmigkeit / Dyspnoe; Epistaxis	selten	gelegentlich
bitterer Geschmack / Geschmacksstörung	häufig	häufig
Reizung im Rachenbereich; trockener Mund / Mundtrockenheit; Kontaktdermatitis / Ausschlag	selten	gelegentlich
Angioödem, Exanthem; Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Urolithiasis	selten	k. A.
Urtikaria und Pruritus (generalisierter Juckreiz); Bronchospasmen / Hyperreagibilität des Bronchialsystems	selten	selten
Kongestion der oberen Atemwege, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, Nasenverstopfung, Husten, Nasenschleimhaut trocken; Alopezie; Brustkorbschmerz, Gefühl der Zerrahrenheit, Asthenie, Reizbarkeit; Angina pectoris, Herzfrequenz unregelmäßig; Tinnitus; Insomnie, Somnolenz, Erinnerungsvermögen eingeschränkt	k. A.	selten
Oesophagitis, Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, abdominale Beschwerden, Magenbeschwerden, Flatulenz, häufige Darmentleerungen, gastrointestinale Erkrankung, orale Hypoästhesie, orale Parästhesie; Makulopapulöser Ausschlag, Hautspannen; Nierenschmerz; erektile Dysfunktion; Schmerzen im Oropharynx, Pharyngolaryngealschmerzen, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Rhinorrhoe, Niesen	k. A.	gelegentlich
Nasopharyngitis, Pharyngitis, Sinusitis; Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Schmerzen, Brustkorbbeschwerden, anomales Gefühl, Herz- und Atem-Distress, Bradykardie, Palpitationen; Apathie, Depression, depressive Verstimmung, Libido vermindert, Alpträume, Nervosität; motorische Funktionsstörung, Amnesie	k. A.	gelegentlich
Laborbefunde	nicht mit klinisch relevanten Elektrolytverschiebungen in Verbindung gebracht.	Erythrozytenzahl erniedrigt, Chloridwerte im Blut erhöht

Es ist richtig, dass in den Fachinformationen Dorzolamid-haltiger Augentropfen die Nebenwirkung „Brennen und Stechen der Augen“ mit „sehr häufig“ aufgeführt wird, während sich eine entsprechende Nennung in den Fachinformationen Brinzolamid-haltiger Arzneimittel nicht findet. Dafür werden in der Fachinformation Brinzolamid-haltiger Augentropfen die Nebenwirkungen „Reizungen wie Rötung“ und „Augenschmerzen“ als „häufig“ angegeben, während diese in den Fachinformationen Dorzolamid-haltiger Augentropfen als „selten“ aufgeführt werden, zu den für Brinzolamid-haltige Augentropfen ebenfalls als häufige Nebenwirkungen aufgeführten „okuläre(n) Hyperämie(n)“ und „Fremdkörpergefühl im Auge“ finden sich wiederum bei Dorzolamid-haltigen Augentropfen keine Angaben. In der Gesamtschau wird deshalb von einem vergleichbaren Nebenwirkungsspektrum ausgegangen. Zur Eignung der diesbezüglich vorgelegten Studien zu Brinzolamid und Dorzolamid siehe unten.

Auch für die Darstellung einer verbesserten Compliance bzw. Adhärenz von Brinzolamid-haltigen im Vergleich zu Dorzolamid-haltigen Augentropfen sind geeignete Studien erforderlich, die neben einer gesteigerten Compliance bzw. Adhärenz auch einen verbesserten Therapieeffekt anhand patientenrelevanter Endpunkte zeigen. Diesbezüglich wird vom Stellungnehmer eingeräumt, dass genaue Daten zu den Konsequenzen der Non-Compliance auf das Glaukom nicht vorliegen. Auch die Arbeit von Stewart et al. (Stewart et al. 1993) ist kein Beleg dafür, dass mindestens 10 % der Gesichtsfeldausfälle auf Non-Compliance zurückzuführen sein dürften. Hinsichtlich der Empfehlung zur Verbesserung der Compliance bei in der Wirksamkeit gleichwertigen Arzneimitteln, das besser verträgliche vorzuziehen (Pfeiffer 2001), ist festzustellen, dass die Gründe für Non-Compliance in der Regel vielfältig bzw. von zahlreichen Faktoren abhängig sind, insbesondere auch von der Arzt-Patient-Beziehung. Das konsequente Einhalten des ärztlichen Rates durch den/die Patienten/in stellt eine wichtige Grundlage für eine erfolgreiche Therapie dar; Compliance bzw. Adhärenz des/der Patienten/in lassen sich nicht allein durch eine geringere Anwendungshäufigkeit verbessern.

Hierzu im Einzelnen:

Davidson SI und Akingbehin T, „Compliance in ophthalmology“, 1980

In dieser Studie sollte untersucht werden, wie viele Tabletten Azetazolamid bei einer 1-mal täglichen Gabe im Vergleich zu einer 2-mal Gabe von Patienten/innen mit Glaukom in einem Zeitraum 15 Tagen? eingenommen bzw. nicht eingenommen wurden. Die Studie ist nicht geeignet, die Frage der Adhärenz einer 2-mal täglichen im Vergleich zu einer 3-mal täglichen Anwendung von Augentropfen zu beantworten.

Fingeret M et al., „Patient drug schedules and compliance“, 1991

Fingeret et al beschreiben die möglichen Vorteile der Mitgabe eines schriftlichen Einnahmeplans der Medikation eines/r Patienten/in im Hinblick auf die Therapietreue.

Gurwitz JH et al., „Treatment for Glaucoma: Adherence by the Elderly“, 1993

Gurwitz et al. haben das Ausmaß der Nicht-Adhärenz bei älteren Patienten/innen mit topischer Glaukomtherapie anhand von Rezepteinlösungen über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht. Die Verordnungen betrafen Timolol (49,8 %), Pilocarpin (24,2 %), Epinephrin oder Dipivefrin (6,6 %) und Betaxolol (5,7 %). Im Ergebnis wurde u. a. festgestellt, dass Patienten/innen mit mehr als 2 Anwendungen pro Tag anscheinend über 20 Tage länger ohne Therapie waren als Patienten/innen mit bis zu 2 Anwendungen pro Tag. Rückschlüsse auf die Anwendung Brinzolamid im Vergleich zu Dorzolamid lassen sich daraus

nicht ableiten. Wie die Autoren selbst erwähnen, lässt sich auch eine direkte Abhängigkeit zwischen der Adhärenz und dem Erfolg einer Glaukomtherapie noch nicht anhand von Studien belegen (*„Although the relationship between adherence to medical therapy and prognosis in glaucoma has not yet been clearly defined in rigorous clinical studies, there is preliminary evidence to suggest that poor adherence can predispose to a poorer prognosis.“*).

Greenberg RN, “Overview of Patient Compliance with Medication Dosing: A Literature Review”, 1984

In dieser unsystematischen Übersichtsarbeit wurden unterschiedliche Studien zur Frage der Compliance bei unterschiedlicher Anwendungshäufigkeit in verschiedenen Indikationen (Bluthochdruck, Asthma, Immunsuppression etc.) zusammengefasst. Rückschlüsse auf die Anwendung Brinzolamid im Vergleich zu Dorzolamid in der Glaukomtherapie lassen sich daraus nicht ableiten.

Ashburn FS et al., “Therapeutic Review: Compliance with Ocular Therapy”, 1980

In dieser unsystematischen Übersichtsarbeit wurden unterschiedliche Studien zur Frage der Compliance in der Glaukomtherapie zusammengefasst. Es werden eine Vielzahl von Empfehlungen zur Verbesserung der Compliance abgeleitet (vollständige Kennzeichnung der Arzneimittel, verstärkte Betreuung und Beratung der Patienten/innen, Verringerung von Nebenwirkungen, schriftliche Anleitungen, Medikationskalender, Einbeziehung von Angehörigen der Patienten/innen oder die Vereinfachung des Medikationsregimes), die aber alleine nicht zu einer Verbesserung führen (*„Possible methods for improving compliance with ocular therapy are similar to those described for general medical therapy. These methods include more complete labelling of medicine, increased supervision and counselling of patients by physicians as well as by nurses and pharmacists, reduction of medication-induced side effects, written instructions, medication calendars, participation of relatives in patient care, simplification of medical regimens, and integration of medical regimens with the patients’ daily routines. It is clear that simple interventions rarely produce substantial, long-lasting improvements in compliance.“*). Direkte Rückschlüsse auf die Anwendung Brinzolamid im Vergleich zu Dorzolamid in der Glaukomtherapie lassen sich daraus nicht ableiten.

Stewart WC et al., “Factors Associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic Nerve Head”, 1993

Stewart et al. haben bei 72 Patienten/innen mögliche Faktoren für eine Krankheitsverschlechterung anhand von Veränderungen des Sehnerves untersucht. Wie die Messung der Compliance (gut oder schlecht) operationalisiert wurde und welche Arzneimittel angewendet wurden, ist nicht beschrieben. Die Ergebnisse lassen sich somit weder nachvollziehen noch Rückschlüsse auf die Anwendung Brinzolamid im Vergleich zu Dorzolamid zu.

Pfeiffer N., „Bedeutung der Compliance bei der medikamentösen Glaukomtherapie“, 2011

Das Kapitel „Bedeutung der Compliance bei der medikamentösen Glaukomtherapie“ aus dem Buch „Glaukom“ befasst sich mit der Definition von Compliance und Non-Compliance, dem Ausmaß der Compliance und Non-Compliance, den Formen und Ursachen der Non-Compliance, den Folgen der schlechten Compliance, den Möglichkeiten des Arztes Non-Compliance zu erkennen sowie Maßnahmen zu Verbesserung der Compliance. Zum Ausmaß der Compliance wird beschrieben, dass diese objektiv fast nie messbar sei. Zu den Ursachen der Non-Compliance wird ausgeführt, dass diese von vielen verschiedenen Ursachen und Faktoren abhänge (Persönlichkeit, Leidensdruck, Kenntnisse über die Erkrankung

und ihre Behandlung). Entscheidend sei es, die Gesamtzahl der Medikamente und Dosierungen zu berücksichtigen, da nachweislich mit der Zahl der verordneten Medikamente und Dosierungshäufigkeiten die Non-Compliance zunehmen würde. Als Hauptursache der Non-Compliance könne der fehlende Leidensdruck gelten. Therapieschemata passten häufig nicht in den gewohnten Tagesablauf. Die allgemeinen Ausführungen lassen sich keine direkten Rückschlüsse auf die Anwendung Brinzolamid im Vergleich zu Dorzolamid in der Glaukomtherapie ableiten.

Waterman H. et al., “Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy”, 2013

Wie vom Stellungnehmer selbst ausgeführt kommt der Cochrane-Review zu dem Schluss, dass bislang vorliegende Studien noch kein vollständig einheitliches Bild liefern, dass vereinfachte Therapieschemata vorteilhaft im Sinne einer verbesserten Therapieadhärenz sein könnten („*Simplified drug regimens also could be of benefit but again the current published studies do not provide conclusive evidence*“).

Einwand zur therapeutischen Verbesserung (Verordnungszahlen)

Die therapeutische Überlegenheit von Azopt® (Brinzolamid) gegenüber Trusopt® (Dorzolamid) spiegele sich in den ärztlichen Therapieentscheidungen wider, wie die Verordnungsdaten von Carboanhydrasehemmern zeigten: Obwohl Dorzolamid-Generika seit über fünf Jahren im Markt verfügbar seien, hätte Brinzolamid einen Marktanteil von 56,6 % gegenüber 43,4 % für Dorzolamid einschließlich Generika (Zahlen bezogen auf 2014 entsprechend G-BA-Beschluss vom 05.03.2015). Dieser Marktanteil beziehe sich auf Glaukompatienten/innen, die bereits symptomatische Beeinträchtigungen der Augenoberfläche aufwiesen, so dass davon ausgegangen werden könne, dass die Augenärzte/innen sich explizit bei dieser Patientenpopulation bewusst für die besser verträgliche, physiologische Augentropfensuspension mit Brinzolamid entschieden hätten.

Bewertung:

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt nicht anhand von Verordnungsdaten, sondern entsprechend 4. Kapitel § 27 Abs. 3 VerfO grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V).

Einwand zur therapeutischen Verbesserung (Therapieempfehlungen)

Die bereits dargestellten Unterschiede zwischen Brinzolamid und Dorzolamid seien durch die Ergebnisse klinischer Studien bestätigt und fänden sich ebenfalls in den Vorgaben aktueller Therapierichtlinien. Der Nachweis der besseren Verträglichkeit einer Behandlung mit Azopt® erfolge für diese Stellungnahme gemäß der Verfahrensordnung des G-BA auf Basis der Fachinformationen und der Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, im Vergleich zu Medikamenten, die den ebenfalls für die geplante Festbetragsgruppe festgelegten Wirkstoff Dorzolamid (Handelsname des Originatorpräparat: Trusopt®) enthielten. Die Ausführungen bezögen sich auch auf alle im deutschen Markt verfügbaren Generika von Dorzolamid, sowohl in Multi-Dosis als auch in unkonservierten Einzeldosisbehältnissen, die sämtlich einen sauren pH-Wert von 5,5 – 5,8 aufwiesen (Herkel und Pfeiffer 2001) mit ein.

Azopt® wäre zugelassen zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei:

- okulärer Hypertension
- Offenwinkelglaukom

als Monotherapie für erwachsene Patienten/innen, die auf Beta-Rezeptorenblocker nicht an-sprechen, oder bei denen Beta-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder als Zusatzmedikation zu Beta-Rezeptorenblockern oder Prostaglandin-Analoga (siehe auch Abschnitt 5.1 der FI).

Trusopt® wäre zugelassen

- als Zusatztherapie zu Betablockern,
- als Monotherapie bei Patienten/innen, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind,

zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei:

- okulärer Hypertension,
- Offenwinkelglaukom,
- Pseudoexfoliationsglaukom.

Zur Erfassung des für den Nachweis der besseren Verträglichkeit von Azopt® im Vergleich mit Trusopt® relevanten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials sei im Zeitraum vom 25.02.2015 bis zum 12.03.2015 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt worden.

Diese umfasse neben selektierten Einzelstudien (RCTs), systematischen Übersichten einschließlich Cochrane Reviews und anderen Metaanalysen auch internationale Leitlinien und weitere Publikationen.

Die Auswertung der recherchierten Unterlagen habe zunächst eine Evidenzklassifizierung enthalten, bei der folgende Evidenzstufen zugrunde gelegt wurden:

- I a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
- I b Randomisierte klinische Studien
- II a Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
- II b Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
- III Retrospektiv vergleichende Studien
- IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien

- V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Für den Nachweis der therapeutischen Unterschiede von Azopt® im Vergleich mit Trusopt® seien vorrangig randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien von Brinzolamid mit Dorzolamid berücksichtigt worden.

- Therapierichtlinien für die Behandlung des Glaukoms

Zur Identifizierung relevanter Therapierichtlinien für die Behandlung des Glaukoms sei in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, Leitlinien, GIN, NGC, CRD, in der Cochrane Datenbank sowie auf den Internetseiten des G-BAs, des IQWiGs, des NICE und der DOG eine Recherche nach entsprechenden Leitlinien zum Krankheitsbild Glaukom in deutscher und englischer Sprache ohne zeitliche Einschränkung durchgeführt worden.

Die ersten beiden Datenbanken (AWMF, Leitlinien.de) listeten keine Leitlinien zur Indikation Glaukom. Wesentliche Leitlinien auf internationaler Ebene für die Glaukombehandlung, die für diese Stellungnahme zugrunde gelegt würden, seien die Leitlinie der American Academy of Ophthalmology (AAO 2010; AAO 2010a), die Leitlinie des NHMRC (National Health and Medical Research Council, Australien) (NHMRC 2010), die Leitlinie des HTA Unit, Ministry of Health, Malaysia (MOH Malaysia 2008) die Clinical Practice Guideline der American Optometric Association (American Optometric Association 2010), die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2009), die Leitlinie des National Collaborating Centre for Acute Care (UK) (2009) sowie die Vorgaben der Europäischen Glaukomgesellschaft, European Glaucoma Society (EGS) (EGS 2014), für diese Stellungnahme ergänzt durch die Ausführungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (BVA/DOG 2006).

Alle identifizierten Leitlinien würden einheitlich als Ziel der Glaukomtherapie, die Sehfunktion und die visusbezogene Lebensqualität des/der Patienten/in zu vertretbaren Kosten zu erhalten nennen. Die Therapie der Glaukomerkrankung ziele auf eine Senkung des Augeninnendrucks ab, um die Progressionsrate der Gesichtsfeldverschlechterung zu reduzieren, respektive im Idealfall aufzuhalten, wobei die Therapie der Wahl zunächst medikamentös sei und nur bei deren Versagen operativ vorgegangen würde. Heute stünden verschiedene effektive drucksenkende Substanzen für die Glaukomtherapie zur Verfügung.

Entscheidend für einen Therapieerfolg im Sinne eines langfristig möglichst stabilen Gesichtsfeldbefundes seien viele Faktoren, u. a. die frühzeitige Diagnose sowie die Stadien gerechte individuelle Therapie. Zudem würde in allen identifizierten Leitlinien auch darauf hingewiesen, dass insbesondere auch die Adhärenz der Patienten/innen von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg sei, da das Glaukom als eine chronische, progressive Erkrankung eine regelmäßige Medikamenteneinnahme erforderlich mache. Bei der Verordnung von Glaukomtherapeutika sollten daher neben möglichen altersbedingten Faktoren der Patienten/innen verschiedene Faktoren wie drucksenkende Wirkung, additive Effekte, Interaktion mit Begleitmedikation sowie auch Nebenwirkungen und die Einfachheit der Handhabung berücksichtigt werden. So würde z. B. in der NHMRC Leitlinie im Kapitel 9 „Medication“ explizit darauf hingewiesen: *„When prescribing glaucoma medication, many factors should be considered including IOP-lowering potency, additive effects, interaction with concomitant medications and disease states, side effects and ease of administration. Persistence with and adherence to medication regimens is vital in the management of chronic disease.“* (NHMRC 2010, p107). Auch die AAO weise auf die Bedeutung der Verträglichkeit für die Therapieadhärenz hin und empfehle, dass eine Therapie der maximalen Effektivität und Verträglichkeit gewählt werden sollte, um den Therapieerfolg sicherzustellen: *“When treatment is appropriate, an effective medication regimen requires attention to its effect on IOP, side effects, and the degree to which efficacy is reduced by nonadherence to therapy. The ophthalmologist should consider these issues in choosing a regimen of maximal effectiveness and tolerance to achieve the desired therapeutic response for each patient.“* (AAO 2010a, p8) Weiterhin würde festgehalten, dass die Therapieadhärenz durch Augentropfen mit den

geringsten Nebenwirkungen und möglichst geringer erforderlicher Tropffrequenz verbessert werden könne: *“Patient adherence to therapy is enhanced by using eye drops with the fewest side effects as infrequently as necessary to achieve the target IOP.”* (AAO 2010a, p10).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezeichne in ihrem Report *“Adherence to long-term therapies: evidence for action”* (WHO 2003) die Therapieadhärenz als ein *“multidimensionales Phänomen“*, das von fünf interagierenden Bereichen beeinflusst würde. Einer dieser Bereiche sei der *„therapiebezogene Faktor“*. Neben anderen Aspekten, wie dem Dosierungsschema und der Häufigkeit der Therapiewechsel, nenne die WHO im Besonderen das unmittelbare Eintreten positiver Effekte sowie die Nebeneffekte. Lanzl und Kaercher (Lanzl & Kaercher 2012) griffen diese beiden letzten Aspekte speziell im Hinblick auf den Glaukompatienten/innen auf: *„In diesem Bereich ergeben sich die größten Hindernisse für eine gute Adhärenz. Beim Glaukom erlebt der Patient keine Besserung, er bemerkt allenfalls eine zunehmende Benetzungsstörung als Nebenwirkung der Therapie.“*

Auch wenn die beiden Carboanhydrasehemmer in der überwiegenden Zahl der identifizierten Leitlinien und Empfehlungen auch bezüglich ihrer Verträglichkeit nicht differenziert betrachtet würden, so fänden sich doch in zwei Leitlinien Aussagen zu einer besseren okulären Verträglichkeit von Brinzolamid im Vergleich zu Dorzolamid. So sei in der Leitlinie *„Care of the patient with open angle glaucoma“* (American Optometric Association 2010; p 54) explizit festgehalten: *„Patients have found brinzolamide more comfortable to use than Dorzolamide.“* Weiterhin würde in der Leitlinie *“Management of Primary Open Angle Glaucoma“* (HTA unit Ministry of Health, Malaysia 2008) im Appendix 4 *“Safety Profiles of Topical antiglaucoma agents“* für die Gruppe der Carboanhydrasehemmer festgehalten: *“ocular adverse events“: ++ (Brinzolamide 1% causes less ocular discomfort)“.*

Zusammenfassend könne somit festgehalten werden, dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Wahl einer geeigneten Glaukomtherapie neben der drucksenkenden Wirkung auch Häufigkeit und Schweregrad therapierelevanter okulärer Nebenwirkungen dieser Therapie zu berücksichtigen sei. Dies wäre insofern wichtig, als nur eine gute Adhärenz respektive Compliance den erwünschten Therapieerfolg gewährleisten würde. Im Umkehrschluss bedeute somit eine höhere Nebenwirkungsrate eine Verringerung der Therapieadhärenz und damit einhergehend eine irreversible Verschlechterung des Sehvermögens, die bis zur Blindheit führen könne (Denis et al. 2004).

Bewertung der Therapierichtlinien:

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt entsprechend 4. Kapitel § 27 Abs. 3 VerfO grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V).

Zu den vom Stellungnehmer identifizierten Therapieleitlinien:

Die allgemeine Aussage in der **NHMRC Leitlinie** im Kapitel 9 *„Medication“*, welche Aspekte bei der Verordnung von Glaukomtherapeutika berücksichtigt werden sollten, nimmt keinen Bezug auf die Arzneimittel Brinzolamid und Dorzolamid und steht somit auch nicht im Widerspruch zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung (*„When prescribing glaucoma medication, many factors should be considered including IOP-lowering potency, additive effects, interaction with concomitant medications and disease states, side effects and ease of administration. Persistence with and adherence to medication regimens is vital in the management of chronic disease.“*).

Gleiches gilt für die Aussage der **AAO**, dass eine Therapie der maximalen Effektivität und Verträglichkeit gewählt werden sollte, um den Therapieerfolg sicherzustellen (*“When treatment is appropriate, an effective medication regimen requires attention to its effect on IOP, side effects, and the degree to which efficacy is reduced by nonadherence to therapy. The ophthalmologist should consider these issues in choosing a regimen of maximal effectiveness and tolerance to achieve the desired therapeutic response for each patient.”*) Auch hier wird kein Bezug auf die Arzneimittel Brinzolamid und Dorzolamid genommen. Auch die Aussage, dass die Therapieadhärenz durch Augentropfen mit den geringsten Nebenwirkungen und möglichst geringer erforderlicher Tropffrequenz verbessert werden könne, nimmt keinen direkten Bezug auf die Arzneimittel Brinzolamid und Dorzolamid (*“Patient adherence to therapy is enhanced by using eye drops with the fewest side effects as infrequently as necessary to achieve the target IOP.”*). Es findet sich auch kein Zitat als Beleg für die Aussage.

Ebenso kann der Hinweis in der Leitlinie *“Management of Primary Open Angle Glaucoma“* der **HTA unit Ministry of Health, Malaysia** im Appendix 4 *“Safety Profiles of Topical anti-glaucoma agents“*, dass Brinzolamid zu weniger okuläre Beschwerden führe als Dorzolamid (*“ocular adverse events“: ++ (Brinzolamide 1% causes less ocular discomfort)*) nicht als Beleg für eine therapeutische Verbesserung gelten, da sich auch hier kein Zitat als Beleg findet.

Soweit in der Leitlinie *„Care of the patient with open angle glaucoma“* der **American Optometric Association** festgehalten ist, dass Patienten/innen die Anwendung von Brinzolamid angenehmer fänden als Dorzolamid (*„Patients have found brinzolamide more comfortable to use than Dorzolamide.“*) werden als Quelle die Studien von Silver 1998, March 2000 und Silver 2000 sowie Donohue 1996 und Stewart 1997 zitiert. Zu den Studien von Silver 1998, March 2000 und Silver 2000 sowie Stewart 1997 siehe dort. Die Studie von Donohue 1996 wurde nicht vorgelegt, ausgehend vom Titel *„Trusopt, a topical carbonic anhydrase inhibitor“* handelt es sich dabei aber nicht um eine direkt vergleichende Studie.

Denis et al. 2004 haben in einer retrospektiven Analyse die Daten 127 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension hinsichtlich der Krankheitsprogression untersucht. Wie die Autoren selbst feststellen, ist das Studiendesign nicht geeignet um einen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen oder mangelnder Therapiezufriedenheit und schlechter Compliance sowie IOD-Kontrolle zu belegen (*„These very preliminary results suggest that some disease progression could be linked to adverse effects or patients not being satisfied with their treatment. Both of these factors could lead to poor patient compliance and poor control of IOP, although our survey design did not allow for this information.“*).

Einwand zur therapeutischen Verbesserung (Klinische Vergleichsstudien)

- Klinische Vergleichsstudien der Wirkstoffe Brinzolamid und Dorzolamid

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche sei eine Meta-Analyse zu 28 randomisiert kontrollierten klinischen Studien mit Daten von 6.953 Patienten/innen identifiziert worden (Evidenzgrad 1a), in der die drucksenkende Wirkung acht häufig eingesetzter Antiglaukomatosa in Monotherapie –einschließlich 1 % Brinzolamid (Azopt®) und 2 % Dorzolamid (Trusopt®) – evaluiert wurden (van der Valk et al. 2005).

Zudem sei eine weitere Meta-Analyse identifiziert worden, in der acht randomisierte kontrollierte Studien mit Daten zu 1.076 Patienten/innen eingeschlossen und gemeinsam ausgewertet wurden, in denen 1 % Brinzolamid und 2 % Dorzolamid als Monotherapie in der Glaukombehandlung verglichen wurden (Evidenzgrad 1a) (Rouland et al. 2003).

Weiterhin seien acht Publikationen zu neun randomisiert kontrollierten Studien (Evidenzgrad Ib) identifiziert worden, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Carboanhydrasehemmer 1 % Brinzolamid (Azopt®) und 2 % Dorzolamid (Trusopt®) als Monotherapie bei insgesamt 2.374 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension vergleichend evaluiert wurden (Camras 1997; March 1997; Sall 2000; Seong et al. 2001; Siesky et al. 2008; Silver 1998; Silver 2000; Stewart et al. 2004). Insgesamt wurden 1.289 Patienten/innen mit 1 % Brinzolamid und 863 Patienten/innen mit 2 % Dorzolamid therapiert. Die höhere Zahl der Patienten/innen unter Brinzolamid-Therapie komme dadurch zustande, dass in drei dieser Studien eine Anwendung von 1 % Brinzolamid sowohl zweimal täglich (BID) als auch dreimal täglich (TID) mit 2 % Dorzolamid TID verglichen wurde (Sall 2000; Silver 1998; Camras 1997).

Insgesamt wiesen diese Studien eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich ihrer Ergebnisse auf und belegten – wie auch die Ergebnisse der beiden Meta-Analysen – für beide Wirkstoffe einen über Placebo statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten und vergleichbaren drucksenkenden Effekt. Die drei randomisiert kontrollierten Studien, in denen Brinzolamid BID und TID im Vergleich zu Dorzolamid TID untersucht worden sei, zeigten zudem einheitlich, dass bereits eine zweimal tägliche Gabe von Azopt® eine effektive Drucksenkung erziele, die klinisch und statistisch äquivalent zu einer dreimal täglichen Anwendung von Azopt® bzw. Trusopt® sei (im Einzelfall könne durch die Gabe eines weiteren Tropfens eine bessere IOD-Einstellung über den Tag erzielt werden). In diesem Zusammenhang wiesen die Autoren dieser Studien auch daraufhin, dass durch die reduzierte Tropffrequenz die Adhärenz der Patienten/innen gesteigert werden könne (Camras 1997; Sall 2000; Silver 1998).

Darüber hinaus belegten alle acht identifizierten Vergleichsstudien übereinstimmend signifikant seltenere sowie weniger schwerwiegende okuläre Nebenwirkungen und somit eine deutlich bessere Verträglichkeit unter Azopt®-Therapie als unter Trusopt®-Therapie. Die Evaluierung okulärer Nebenwirkungen bzw. Beschwerden zur Erfassung der Verträglichkeit sei mittels einer 5-stufigen Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) oder anhand einer visual analogue scale von 0 – 100 erfolgt.

Wie bereits durch die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben in den Fachinformationen erkennbar, bestünden signifikante Unterschiede hinsichtlich des okulären Sicherheitsprofils. Auch die gepoolte Auswertung der Daten zur Monotherapie ergebe, dass Patienten/innen unter 2 % Dorzolamid dreimal täglich 5,1-mal mehr okuläre Nebenwirkungen aufwiesen, als Patienten/innen unter 1 % Brinzolamid zweimal täglich angewendet. Im Vergleich zu dreimal täglicher Anwendung von 1 % Brinzolamid liege die Nebenwirkungsrate von 2 % Dorzolamid 3,7-fach höher. Das relative Risiko einer Nebenwirkung liege bei 3,3 zugunsten von Brinzolamid (Vergleich von dreimal täglicher Anwendung für beide Substanzen) (Rouland et al. 2003). Darüber hinaus wiesen Patienten/innen unter Trusopt® signifikant häufiger milde, moderate, schwere und sehr schwere Nebenwirkungen bzw. Beschwerden auf als Patienten/innen unter Azopt®, wie zwei prospektive randomisierte Studien belegten ($p = 0.001$;

nebeneinander diskutiert in Silver 2000), was auch durch die Angaben in den Fachinformationen bestätigt würde.

Als häufigste okuläre Nebenwirkungen würden „Brennen/Stechen“ („ocular discomfort, burning and stinging“), „Schmerzen“, „verschwommenes Sehen“ und „Fremdkörpergefühl“ genannt.

Entsprechend den Vorgaben der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.0) seien die genannten Nebenwirkungen „Schmerzen“ wie auch „verschwommenes Sehen“ in unterschiedlichen Kategorien im Kapitel „Eye Disorders“ zusammengefasst. Nicht behandlungsbedürftiges „verschwommenes Sehen“ würde dem Grad 1, milde Nebenwirkungen entsprechen, wohingegen „Schmerzen“ in der Kategorie 2, moderate Nebenwirkungen beschrieben seien.

Die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen zu neun randomisierten Vergleichsstudien belegten einheitlich ein signifikant häufiger auftretendes „Brennen/Stechen“ unter Trusopt®-Therapie als unter Azopt®-Therapie (Camras 1997; March 1997; Sall 2000; Seong et al. 2001; Silver 1998; Silver 2000; Stewart et al. 2004):

- Silver 1998; Sall 2000: 2 prospektive, randomisierte, doppelt-verblindete Studien mit insgesamt 1015 Patienten/innen zeigen „Brennen und Stechen“ nur bei 1,8 % bis 3 % der Patienten/innen unter dreimal bzw. zweimal täglicher Azopt®-Gabe und signifikant häufiger bei 12,2 % bis 16,4 % der Trusopt®-Patienten ([p = 0,0000] in Silver 1998; [p < 0,005] in Sall 2000).
- Silver 2000: aus dem durchschnittlichen Wert okulärer Nebenwirkungen bzw. Beschwerden laut Fachinformation (basierend auf den auch in den aufgeführten Nebenwirkungen „Brennen und Stechen“ evaluiert mit dem „ocular discomfort score, ODS, anhand einer Skala von 0 - 4) für Patienten unter Azopt® bei 0,2 bzw. 0,4 und für Patienten unter Trusopt® bei 1,5 bzw. 1,7 resultiert ein statistisch signifikant Unterschied von 1,3 (p = 0,0001) (Silver 2000; March 1997)
- Stewart 2004: Patienten/innen nehmen innerhalb der ersten 10 Minuten nach Trusopt Instillation einen statistisch signifikant stärkeren Augenschmerz wahr als nach Azopt®-Instillation (p = 0,0006) (Stewart 2004).

In einigen, aber nicht allen Vergleichsstudien würde ein signifikant häufigeres Auftreten von „verschwommenem Sehen“ unter Azopt®-Therapie beschrieben. Hierzu wäre allerdings festzuhalten, dass, verschwommenes Sehen analog der CTCAE im Sinne einer = leichten Nebenwirkung (mild = Grad 1 = keine Intervention erforderlich) zu interpretieren sei. Hingegen würden „Schmerzen“ als mild-moderate Nebenwirkungen = Grad 2 und somit als qualitativ schwerwiegender eingestuft. Der Anteil der Patienten, die keinerlei okuläre Nebenwirkungen bzw. Beschwerden aufwiesen, sei unter Azopt® signifikant höher als unter Trusopt®. So seien unter Azopt® 71,2 % bzw. 81,3 % der Patienten/innen beschwerdefrei gewesen gegenüber nur 19,6 % bzw. 17 % beschwerdefreier Patienten/innen in der Trusopt®-Gruppe (Silver 2000).

Beispielhaft stellt die Firma Alcon Pharma GmbH Ergebnisse zu okulären Nebenwirkungen der beiden Wirkstoffe aus der randomisiert, doppelt-verblindeten, multizentrischen Studie von Sall 2000: Hinsichtlich Hyperämie, Fremdkörperreaktion, Tränen der Augen und verschwommenem Sehen bestünden keine signifikanten Unterschiede; Augenschmerz (Brennen und Stechen) würde unter Azopt® signifikant seltener auftreten als unter Trusopt®.

Darüber hinaus würden die oben dargelegten Ergebnisse vollständig bestätigt durch Ergebnisse zahlreicher randomisiert kontrollierter Vergleichsstudien, in denen Wirksamkeit und Verträglichkeit von 1 % Brinzolamid und 2 % Dorzolamid auch in Kombination (frei bzw. fix) mit 0,5 % Timolol evaluiert worden seien. Auch diese Studien zeigten einheitlich einen signifikanten und vergleichbaren drucksenkenden Effekt für beide Wirkstoffkombinationen und belegten darüber hinaus einheitlich eine signifikant verbesserte Verträglichkeit für 1 % Brinzolamid / 0,5 % Timolol (Azarga® bzw. Azopt® und 0,5 % Timolol) (Akçay et al. 2013; Manni

et al 2009; Martinez et al. 2009; Martinez et al. 2009a; Mundorf et al. 2008; Sanseau et al. 2013; Vold et al. 2008; Michaud et al. 2001).

Zusammenfassend sei daher festzuhalten, dass anhand der hier vorliegenden Meta-Analysen sowie randomisiert kontrollierten und verblindeten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspreche und die an großen, für die beiden Wirkstoffgruppen repräsentativen Patientenpopulation durchgeführt worden seien, für Brinzolamid (Azopt®) im Vergleich zu Dorzolamid (Trusopt®) signifikant weniger und auch leichtere im Sinne der CTCAE okuläre Nebenwirkungen belegt seien und dementsprechend eine bessere Verträglichkeit gegeben wäre. Die bessere Verträglichkeit führe gerade in der Langzeitbehandlung der Glaukompatienten/innen zu einer besseren Compliance, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Glaukompatienten/innen, wie von Lanzl & Kaercher bereits festgehalten, durch die Behandlung keine direkte Besserung bemerkten, sondern allenfalls Nebenwirkungen durch die Therapie (Lanzl & Kaercher 2012).

Konsequenterweise stelle eine signifikant besser verträgliche Therapie für die tägliche Anwendung in Langzeitbehandlung eine therapeutische Verbesserung dar.

Bewertung:

Dass die Ergebnisse der Metaanalyse von van der Valk et al. 2005 und Rouland et al. 2003 sowie die weiterhin identifizierten acht Publikationen zu neun randomisiert kontrollierten Studien Camras 1997; March 1997; Sall 2000; Seong et al. 2001; Siesky et al. 2008; Silver 1998; Silver 2000 und Stewart et al. 2004 eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich ihrer Ergebnisse aufweisen und für beide Wirkstoffe einen über Placebo statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten und vergleichbaren drucksenkenden Effekt belegen, spricht für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der Arzneimittel. Die Hinweise, in den Studien von Camras 1997 Sall 2000 und Silver 1998, dass durch die reduzierte Tropffrequenz die Adhärenz der Patienten/innen gesteigert werden könne, werden nicht durch Studien belegt.

Dazu, dass alle acht identifizierten Publikationen übereinstimmend signifikant seltenere sowie weniger schwerwiegende okuläre Nebenwirkungen und somit eine deutlich bessere Verträglichkeit unter Azopt®-Therapie als unter Trusopt®-Therapie belegten, ist festzustellen:

- Die Studie von **Camras 1997** liegt nicht im Volltext vor, so dass die Aussage im Abstract, Brinzolamid hätte seltener zu okulären Beschwerden geführt, nicht nachvollzogen werden kann. Dabei scheint es aber so, dass die Nebenwirkungen mild und nicht behandlungsbedürftig waren („*BZ was safe and produced a lower incidence of ocular discomfort than DZ. Adverse events were generally mild and resolved without treatment in all groups.*“).
- Die Studie von **March 1997** liegt ebenfalls nicht im Volltext vor, so dass die Aussage im Abstract, Brinzolamid hätte statistisch signifikant zu geringeren okulären Beschwerden geführt, nicht nachvollzogen werden kann. Auch hier scheint es aber so, dass die Nebenwirkungen mild und nicht behandlungsbedürftig waren („*The ocular comfort studies demonstrated a significantly lower ocular discomfort score with BZ (0.2 to 0.4 units) compared to DZ (1.5 to 1.7 units). Adverse events were generally mild and resolved without treatment in both groups.*“).
- **Silver 2000** berichtet zusammenfassend die Ergebnisse von 2 randomisierten Parallelgruppenvergleichen, in denen die Verträglichkeit Dorzolamid und Brinzolamid in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von „Brennen und Stechen“ vergleichend untersucht wurde. Die Erfassung der Beschwerden erfolgte über eine Skala („*The discomfort scale employed consisted of the following ratings and assessed the amount of burning and stinging after dosing: 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate), 3 (severe), and 4 (very severe).*“) Auch wenn bei beiden Studien, in den Dorzolamid-Gruppen häufiger okuläre Beschwerden auftraten, waren die Nebenwirkungen in bei-

den Behandlungsgruppen in der Regel mild und erforderten keine Behandlung („In both studies, the dorzolamide 2.0% treatment group had greater percentages of patients experiencing mild, moderate, severe, and very severe ocular discomfort compared to the brinzolamide 1.0% group (Fig. 1). Adverse events in both treatment groups were nonserious, were usually mild, and resolved without treatment. For study 1, 20% of patients reported transient blurred vision with brinzolamide and 3.7% with dorzolamide. In study 2, 25% of patients reported blurred vision with brinzolamide and 3.8% with dorzolamide. These differences were statistically significant ($P < 0.05$ for both studies). The next most frequent ocular events related to therapy were foreign body sensation (6.5%) in the brinzolamide group and hyperemia (4.7%) in the dorzolamide group, combined across both studies. The most frequent nonocular event related to therapy was abnormal taste, reported in 12.1% and 8.5% of the brinzolamide and dorzolamide groups, respectively, combined across both studies. These adverse event incidences were based on sample sizes of 109 (55 in the brinzolamide group and 54 in the dorzolamide group) and 104 (52 in the brinzolamide group and 52 in the dorzolamide group) in studies 1 and 2, respectively.”). Es finden sich keine Angaben zu Studienabbrüchen. Da allerdings die beiden Studien, auf die sich der Autor bezieht, nicht im Volltext vorliegen, können die Ergebnisse nicht im Detail nachvollzogen werden.

- **Silver 1998** hat in einem prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Parallelgruppenvergleich mit 572 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension die Wirksamkeit und Sicherheit von Brinzolamid 1.0 % 2- und 3-mal täglich, Dorzolamid 1.0 % 3-mal täglich und Timolol 0.5 % 2-mal täglich über 3 Monate untersucht. 27 von 165 Patienten/innen (16,4 %) in der Dorzolamid-Gruppe berichteten „Brennen und Stechen“ im Vergleich zu 3 von 165 Patienten/innen (1,8 %) in der Brinzolamid-Gruppe. 10 von 40 Studienabbrüchen erfolgten aufgrund von Nebenwirkungen (A total of 40 patients were discontinued from the study after randomization. This included 10 patients taking brinzolamide bid, 16 patients taking brinzolamide tid, 10 patients taking dorzolamide, and 4 patients taking timolol. The reasons for discontinuation included an adverse event (n = 13), inadequate IOP control (n = 10), protocol violation (n = 9), patient decision (n = 5), lost to follow-up (n = 2), and noncompliance with study medication (n = 1) [...])
No serious events related to brinzolamide were reported and no patient was discontinued from the study because of a serious treatment-related event. [...]
The numbers of patients discontinued from treatment for treatment-related or unrelated adverse events were five each for brinzolamide tid and dorzolamide tid and three for brinzolamide bid.)”.
- Bei der Studie von **Sall 2000** handelt es sich um prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Parallelgruppenvergleich mit 463 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension die Wirksamkeit und Sicherheit von Brinzolamid 1.0 % 2- und 3-mal täglich, Dorzolamid 2.0 % 3-mal täglich und Placebo 3-mal täglich über 3 Monate untersucht. 16 von 131 Patienten/innen (12,2 %) in der Dorzolamid-Gruppe berichteten „Brennen und Stechen“ im Vergleich zu 4 von 134 Patienten/innen (3 %) in der Brinzolamid-Gruppe.
9 von 35 Studienabbrüchen erfolgten aufgrund von Nebenwirkungen (vgl. Tabelle 2 der Veröffentlichung).
- **Seong et al. 2001** haben in einer randomisierten doppelverblindeten Studie die Wirkungen und Nebenwirkungen von Dorzolamid und Brinzolamid bei 41 Gesunden untersucht. Ein Auge der Probanden/innen wurde mit Dorzolamid 2.0 % und das an-

dere mit Brinzolamid 1.0 % behandelt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dorzolamid und Brinzolamid in Bezug auf die Senkung des Augeninnendrucks gefunden. Als Nebenwirkungen („During the follow-up period, any symptoms of ocular pain, foreign body sensation, discomfort, tearing, dryness or blurring were noted by history taking and slit lamp examination.“) wurden für Dorzolamid Augenschmerzen mit 21 % (9 Augen), Beschwerden mit 14,6 % (6 Augen), Tränen und Verschwommensehen mit 2,4 % (jeweils 1 Auge) erfasst. Für Brinzolamid wurde Verschwommensehen mit 17,1 % (7 Augen), Beschwerden mit 7,3 % (3 Augen), Fremdkörpergefühl mit 4,9 % (2 Augen), Tränen und Trockenheit mit 2,4 % (jeweils 1 Auge). Es finden sich keine Angaben zu Studienabbrüchen. Obwohl der Unterschied in Bezug auf die Nebenwirkung Augenschmerzen statistisch signifikant war, kommen die Autoren zu der Einschätzung dass die Nebenwirkungshäufigkeit für beide Arzneimittel gleich ist, diese aber in unterschiedlicher Form auftreten („In this study, the incidence of the side effects between the two medications was similar although they showed different manifestations.“).

- **Stewart et al. 2004** haben die kurzzeitige Verträglichkeit von Dorzolamid 2 % und Brinzolamid 1 % im Vergleich zu Placebo bei 25 Patienten/innen mit okulärer Hypertonie oder primärem Offenwinkelglaukom in einem prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Cross-over-Vergleich über jeweils 3 Tage untersucht („The purpose of this trial was to compare short-term tolerability of dorzolamide 2% and brinzolamide 1% vs placebo in primary open-angle and ocular hypertensive subjects using a numeric-based visual analogue pain scale and solicited adverse events by subject survey.“). Im Ergebnis zeigte sich bei der Erfassung von Schmerzen mit einer visuellen Analogskala (VAS) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dorzolamid lediglich zum Zeitpunkt 10 Sekunden nach dem Tropfen aber nicht mehr nach 3 oder 10 Minuten. Die kurzfristig auftretenden Schmerzen (Brennen und Stechen) scheinen bei längerer Anwendungsdauer abzunehmen. („On first instillation of study medicine dorzolamide also caused statistically more ocular pain than brinzolamide or placebo. This occurred only at the 10 s time point postdosing, similar to after 3 days dosing. However, the average pain was higher on the initial drop (43.3) than after 3 days of dosing (22.5). This indicates that the ocular stinging subjects experience on initial instillation may then abate after a few days of chronic dosing.“).

Verschwommensehen trat zwischen den Gruppen unterschiedlich häufig auf, zeigte sich bezogen auf Dorzolamid und Brinzolamid aber vergleichbar („Blurred vision was significantly different between groups but was assessed by subjects to be similar between dorzolamide and brinzolamide. Despite the symptom of blurred vision, however, no mean change in vision from placebo was measured postinstillation.“).

Es erfolgten keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen („In most cases the symptoms were classified as ‘mild’ and did not lead to discontinuation of the medicine in any case.“).

Die Ergebnisse der Studien von Camras 1997 und March 1997 können aufgrund fehlender Volltexte nicht nachvollzogen werden. Gleiches gilt für die Zusammenfassung der Ergebnisse zweier Studien durch Silver 2000. Die Ergebnisse der Studien von Silver 1998, Sall 2000, Seong et al. 2001 und Stewart et al. 2004 spiegeln sich nicht in den Häufigkeitsangaben der Fachinformationen wieder, wonach Brennen und Stechen der Augen eine sehr häufige Nebenwirkung bei Dorzolamid darstellt und sich hierzu keine entsprechende Angabe bei Brinzolamid findet, dafür aber Reizungen wie Rötung und Augenschmerzen unter Dorzolamid eine seltene Nebenwirkung sind und dafür häufig bei Brinzolamid auftreten. Zudem wird in den Studien zumeist darauf hingewiesen, dass die Nebenwirkungen mild waren und nicht oder nur sehr selten zu einem Abbruch der Therapie geführt haben.

Für die Anerkennung von „geringeren Nebenwirkungen“ als therapeutische Verbesserung ist es gemäß 4. Kapitel § 26 Abs. 2 VerfO erforderlich, dass die Verringerung von Nebenwirkungen quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist.

Vor dem Hintergrund, dass das beobachtete Brennen und Stechen meist nur leicht ist, kurzzeitig auftritt und nur sehr selten zu einem Therapieabbruch führt, werden die in Studien beobachteten Unterschiede in der Häufigkeit dieser nicht schwerwiegenden und meist vorübergehenden Nebenwirkung in der Regel als nicht therapierelevant eingestuft.

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Stufe 3

Dass die vom Stellungnehmer angeführten klinischen Vergleichsstudien mit den Wirkstoffen Brinzolamid und Dorzolamid jeweils in Kombination mit Timolol Akcay et al. 2013, Manni et al 2009, Martinez et al. 2009, Martinez et al. 2009a, Mundorf et al. 2008, Sanseau et al. 2013, Vold et al. 2008 und Michaud et al. 2001 einheitlich einen signifikanten und vergleichbaren drucksenkenden Effekt für beide Wirkstoffkombinationen zeigen, spricht für die therapeutische Vergleichbarkeit.

Zu den Ergebnissen in den Studien in Bezug auf Nebenwirkungen:

- **Akcay et al. 2013** haben in einem prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Parallelgruppen-Vergleich die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinzolamid 1 % / Timolol 0.5 % (Brinz/Tim) mit Dorzolamid 2 % / Timolol 0.5 % (Dorz/Tim) bei 114 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension untersucht. In der Dorz/Tim-Gruppe wurden signifikant häufiger okuläre Beschwerden (Reizungen wie Brennen, Schmerzen wie Stechen und Fremdkörpergefühl) berichtet als in der Brinz/Tim-Gruppe. Dafür kam es in der Brinz/Tim-Gruppe signifikant häufiger zum Verschwommensehen (*“There was a significant difference between the ocular discomfort scores of patients in the 2 treatment groups, with a greater percentage of patients in the Dorz/Tim group reporting mild, moderate, or severe ocular discomfort compared to the Brinz/Tim group. The most common ocular adverse reactions (incidence > 1%) included blurred vision, eye irritation (characterized as a burning sensation), eye pain (characterized as a stinging sensation), and foreign body sensation. Ocular irritation, ocular pain, and foreign body sensation were reported at a significantly higher incidence by patients treated with Dorz/Tim than patients receiving Brinz/Tim (P = 0.0001). In contrast, patients treated with Brinz/Tim reported a significantly higher incidence of blurred vision compared to patients treated with Dorz/Tim (P = 0.0001). After 2 weeks of treatment, the reports of ocular discomfort were significantly higher in the Dorz/Tim group than the Brinz/Tim group (48/57 [84.2%] vs. 28/57 [49.1%], respectively; P = 0.0001; Table 4)”*).

Keiner der 13 Studienabbrüche erfolgte aufgrund von Nebenwirkungen (*“A total of 13 patients discontinued the study; of these, 6 patients were in the Brinz/Tim group and 7 in the Dorz/Tim group. The reasons for discontinuation were inadequate control of IOP (3 patients in the Brinz/Tim group and 4 patients in the Dorz/Tim group), decision unrelated to an adverse event (one patient in each group), lost to follow-up (2 patients in the Brinz/Tim group and one patient in the Dorz/Tim group), and noncompliance (one patient in the Dorz/Tim group).”*).

- **Manni et al 2009** haben in einem multizentrischen, prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Parallelgruppen-Vergleich die Sicherheit und Wirksamkeit von Brinzolamid 1 % / Timolol 0.5 % (Brinz/Tim) mit Dorzolamid 2 % / Timolol 0.5 %

(Dorz/Tim) bei 437 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension untersucht. Bei jedem Besuch wurden die Patienten/innen zu Nebenwirkungen befragt und untersucht („*At all visits, adverse events were solicited and an ocular examination was performed. The safety parameters included visual acuity, ocular signs, fundus parameters, visual fields, pachymetry, and cardiovascular parameters (pulse and blood pressure.)*“). Es wurde ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet, bei dem die Brinz/Tim-Gruppe signifikant weniger Augenreizungen zeigte („*Although a similar overall safety profile was observed between the 2 treatment groups, Brinz/Tim showed significantly less ocular irritation (2.7% vs. 10.6%; P=0.0009) than Dorz/Tim*“).

- **Martinez et al. 2009** haben in einer prospektiven, randomisierten Studie bei 146 Patienten/innen mit primärem Offenwinkelglaukom die retrobulbären Blutflußgeschwindigkeiten und den Augeninnendruck bei einer Behandlung Dorzolamid 2 % / Timolol 0.5 % (DT) und Brinzolamid 1 % / Timolol 0.5 % (BT) über 60 Monate verglichen. Dabei wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse festgestellt. Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse waren vergleichbar. Während in der DT-Gruppe signifikant häufiger Brennen und Stechen auftrat, kam es in der BT-Gruppe signifikant häufiger zum Verschwommensehen (“*No serious adverse events were detected in the study. The incidence and types of adverse events were similar in both treatments (Table 6). The most frequently reported adverse event was itching, which occurred in 35.7% (25/70) of patients of the DT treatment group and in 28.9% (22/76) of the patients in the BT treatment group (P = 0.478). A significantly greater proportion of patients in the DT group (25.7%; 18/70) reported burning/stinging as compared with the BT group (9.2%; 7/76), P = 0.014. However, a significantly greater proportion of patients in the BT group reported blurred vision (26.3%; 20/76) as compared with the DT group (7.1%; 5/70), P = 0.002.*“).

Studienabbrüche erfolgten allein aufgrund von Gesichtsfeldveränderungen (“*Of 182 screened patients, 146 met the inclusion/exclusion criteria [...] The mean follow-up was 47.9 (45.3–50.7) months, with 85 (58%) patients completing five or more years, 102 (70%) completing 3 years of follow-up, and 146 (100%) completing 1 year of follow-up. Of the 61 patients (42%) not completing 5 years of follow-up, all of them withdrew because of visual field progression (20 [28%] in the DT group and 41 [54%] in the BT group, P = 0.003*“).

- **Martinez et al. 2009a** haben Faktoren für die Progression eines primären Offenwinkelglaukoms sowie die Effekte einer 2-mal täglichen Therapie mit Dorzolamid/Timolol und Brinzolamid/Timolol bei 161 Patienten/innen über einen Zeitraum von 60 Monaten untersucht. Die Progression wurde anhand von Gesichtsfeldveränderungen bestimmt. Als prädiktive Faktoren für eine Progression wurden u. a. der Blutdruck oder eine antihypertensive Therapie ermittelt. Das Progressionsrisiko unter Dorzolamid/Timolol war halb so gross wie unter Brinzolamid/Timolol (“*The risk for progression in patients treated with DT was half that in patients treated with BT*“). Angaben zu unterschiedlichen Nebenwirkungen finden sich nicht.
- In einer prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Cross-over-Studie haben **Mundorf et al. 2008** Patientenpräferenzen für Dorzolamid 2 % / Timolol 0.5 % (DT) und Brinzolamid 1 % / Timolol 0.5 % (BT) ermittelt. An 2 aufeinanderfolgenden Tagen wurden 127 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension entweder einem Tropfen Brinzolamid/Timolol oder einem Tropfen Dorzolamid/Timolol behandelt und erhielten am Folgetag die jeweils andere Kombination. An beiden Tagen wurden 1 Minute nach der Anwendung mögliche Beschwerden an den Augen

anhand einer visuellen Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 9 (erhebliche Beschwerden) bewertet und am zweiten Tag die Präferenz der Patienten/innen erfasst. Die Beschwerden waren unter Dorzolamid/Timolol stärker als unter Brinzolamid/Timolol und signifikant mehr Patienten (79.2 % von 106 Patienten) äußerten eine Präferenz für Brinzolamid/Timolol (*“79.2% preferred brinzolamide/timolol ($p < 0.0001$). Ocular discomfort scores were significantly higher with dorzolamide/timolol than brinzolamide/timolol (2.9 vs 1.4, respectively; $p < 0.0001$)”*).

Es erfolgten keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (*“While no subject discontinued participation based on study medication discomfort, this 3-day trial involving motivated and compensated research subjects is unlikely to be representative of a typical clinical patient population using medications chronically and without compensation.”*).

- **Sanseau et al. 2013** haben in prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Parallelgruppen-Vergleich Unterschiede in den okulären Beschwerden und Präferenzen bei der Therapie Dorzolamid 2 % / Timolol 0.5 % (DT) und Brinzolamid 1 % / Timolol 0.5 % (BT) bei Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension untersucht. An 2 aufeinanderfolgenden Tagen wurden 120 Patienten/innen entweder mit Brinzolamid/Timolol oder Dorzolamid/Timolol behandelt und erhielten am Folgetag die jeweils andere Kombination. Nach 1 Minute bewerteten die Patienten/innen mögliche Beschwerden anhand einer visuellen Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 9 (erhebliche Beschwerden). Signifikante Unterschiede in der Bewertung wurden am 2. Tag festgestellt sowie bei Zusammenfassung der Ergebnisse von 1 und 2. Tag (*“On day 1, no significant differences were observed between treatment groups in the ODS score, expressed as mean (standard deviation [SD]), after study-drug instillation (brinzolamide/timolol = 2.4 [2.6]; dorzolamide/timolol = 3.3 [2.9]; $P = 0.0770$). However, on day 2, patients who received brinzolamide/timolol had a significantly lower mean (SD) ODS score after drop instillation than did patients who received dorzolamide/timolol (1.9 [2.3] versus 3.7 [2.8]; $P = 0.0003$). Further, when data from both days were combined, the mean (SD) ODS score for all patients after instillation of brinzolamide/timolol was significantly lower than that for all patients after instillation of dorzolamide/timolol (2.1 [2.5] versus 3.5 [2.9]; $P = 0.00014$) (Figure 2).”*). Auch wenn die Kombination Brinzolamid/Timolol zu weniger Beschwerden führte als die Kombination Dorzolamid/Timolol und von 67 % der Patienten die Kombination Brinzolamid/Timolol bevorzugten, werden beide Therapien als sicher und gut verträglich eingestuft (*“Patients had less discomfort with brinzolamide/timolol than with dorzolamide/timolol, and more expressed a preference for brinzolamide/timolol. Both treatments were generally safe and well tolerated.”*).

Es erfolgten keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (*“All AEs resolved without additional treatment, and none resulted in patient discontinuation from the study.”*).

- **Vold et al. 2008** haben in einem prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Parallelgruppen-Vergleich nach einer Woche die Verträglichkeit einer 2-mal täglichen Brinzolamid/Timolol Behandlung mit einer 2-mal täglichen Dorzolamid/Timolol Behandlung bei 95 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension anhand einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 4 (sehr starke Beschwerden) bewertet (*“Patients were then trained on the completion of an ocular discomfort evaluation. To perform this evaluation, patients were asked to rate, on a five-point scale (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = very severe), the presence and magnitude of ocular discomfort (defined as any of the following: burning, stinging, a feeling of heat or warmth, sharp pain, or smarting pain.)”*).

Es erfolgten keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen („Overall, 96 patients were enrolled in this clinical trial; 48 patients each were randomized to either the brinzolamide 1%/timolol 0.5% or dorzolamide 2%/timolol 0.5% groups. One (1) patient (in the dorzolamide 2%/timolol 0.5% group) received, but did not dose with, study medication; thus, this patient was not evaluable for efficacy or safety analysis and was considered to have discontinued the study. The remaining 95 patients who completed the trial were included in the safety and intent-to-treat (ITT) analyses (1 patient in the brinzolamide 1%/timolol 0.5% group did not complete the discomfort evaluation at week 1).

- In einem prospektiven, randomisierten, doppelverblindeten Parallelgruppen-Vergleich haben **Michaud et al. 2001** über einen Zeitraum von 3 Monaten monatlich die Wirksamkeit und Sicherheit einer 2-mal täglichen Brinzolamid/Timolol Behandlung mit einer 2-mal täglichen Dorzolamid/Timolol Behandlung bei 241 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension untersucht. Bei vergleichbarer Wirksamkeit, wurden in der Dorzolamid plus Timolol – Gruppe signifikant mehr unerwünschte Ereignisse und okuläre Beschwerden (Stechen und Brennen) beobachtet. („The treatments were equivalent in mean intraocular pressure-lowering. In general, both regimens were well tolerated. However, more patients ($P = .001$) experienced at least one adverse event with dorzolamide plus timolol (32.8%) as compared with brinzolamide plus timolol (14.7%); also, more patients ($P = .001$) experienced ocular discomfort (stinging and burning) after dorzolamide plus timolol (13.1%) than after brinzolamide plus timolol (1.7%).“)

6 von 15 Studienabbrüchen erfolgten aufgrund von Nebenwirkungen (“A total of 15 patients discontinued from the study, of which seven were treated with brinzolamide plus timolol and eight with dorzolamide plus timolol. Reasons for discontinuation were as follows: adverse events ($n = 6$), inadequate control of intraocular pressure ($n = 2$), patient decision ($n = 2$), intraocular pressure below entry criterion ($n = 4$), and intraocular pressure asymmetry ($n = 1$). Five of the discontinued patients were also excluded from the primary efficacy analysis for reasons stated earlier.”).

Eine „besser verträgliche Therapie“ stellt nur dann eine therapeutische Verbesserung aufgrund von „geringeren Nebenwirkungen“ dar, wenn die Verringerung von Nebenwirkungen quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierrelevanter Nebenwirkungen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist.

Vor dem Hintergrund, dass die in den Studien beobachteten Beschwerden meist nur leicht waren, kurzzeitig auftraten und nur sehr selten zu einem Therapieabbruch führten, werden diese quantitativen und qualitativen Unterschiede in der Regel als nicht therapierrelevant eingestuft.

Zudem obliegt es der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Erweist sich ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde, im Einzelfall als alternativlos, ist in diesem Fall eine aufzahlungsfreie Versorgung sichergestellt (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Einwand zur therapeutischen Verbesserung (Nicht-interventionelle Studien):

- Nicht-interventionelle Studien, Anwendungsdaten (Real World Evidence)

Die Patientencompliance spiele im Rahmen der medikamentösen Glaukomtherapie mit Augentropfen eine entscheidende Rolle für den dauerhaften Therapieerfolg, sprich der Vermeidung des irreversiblen Sehverlustes.

Im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien würde naturgemäß durch das Studienprotokoll eine möglicherweise bestehende suboptimale Patientencompliance minimiert. Unter Alltagsbedingungen hingegen gehe die Verantwortung an die Einhaltung der medikamentösen Therapie vollständig auf den/die Patienten/in über. Mögliche Einflussfaktoren wie Therapieverträglichkeit würden beträchtlich an Bedeutung gewinnen. Daher wären insbesondere bei der Behandlung chronischer Erkrankungen Ergebnisse nicht-interventioneller Studien aus dem Behandlungsalltag zu berücksichtigen, um eine umfassende Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen zu ermöglichen.

Mit Beginn der Einführung von Azopt® in den USA sei eine nicht-interventionelle Studie durchgeführt worden, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit im klinischen Praxisalltag zu erfassen. Dazu wären in 73 Zentren im Rahmen einer prospektiven, Studie 501 Patienten/innen, die bislang mit 2 % Dorzolamid (Trusopt®) behandelt worden waren, auf 1 % Brinzolamid (Azopt®) umgestellt worden. Die Patienten/innen hätten die Verträglichkeit der jeweiligen Medikation zu Beginn der Studie sowie 1 - 3 Monate nach Azopt®-Therapie anhand ihrer Beschwerden hinsichtlich Brennen und Stechen auf einer Skala von 1 - 6 (1 = keine; 2 = leicht; leicht – moderat; 3 = moderat; 4 = moderat – schwer; 5 = schwer; 6 = sehr schwer) bewertet. Durch die Umstellung auf Azopt® hätten die Patienten/innen eine signifikante Verbesserung ihrer Beschwerden um durchschnittlich $1,43 \pm 1,48$ Stufen ($p < 0,001$) wahrgenommen. Nahezu alle (96 %) Patienten/innen berichteten eine Verbesserung der Verträglichkeit um mindestens eine Stufe. Dementsprechend bevorzugten 59 % der Patienten/innen Azopt® gegenüber Trusopt®, wohingegen nur 26 % der Patienten/innen Trusopt® bevorzugt hätten. Die meisten Patienten/innen würden die Azopt®-Therapie auch nach Beendigung der Studie beibehalten. Die Autoren führten diese verbesserte Verträglichkeit auf den physiologischen pH-Wert von Azopt® im Vergleich zu dem sauren pH-Wert von Trusopt® zurück, und hielten weiterhin fest: *„Auch wenn die Studie nicht konzipiert wurde, Therapieadhärenz zu untersuchen, so ist es doch interessant, dass 43 % der Patienten angaben, dass ihre Therapieadhärenz durch „Brennen und Stechen“ unter Trusopt®-Behandlung beeinträchtigt war“* (Barneby et al. 2000).

Das Medikament Azopt® sei aufgrund seiner optimierten Galenik mit physiologischem pH-Wert und zusätzlich aufgrund der Compliance fördernden geringeren Tropffrequenz vor allem bezüglich der langfristigen therapeutischen Effekte derart unterschiedlich von den übrigen Arzneimitteln, die für diese Festbetragsgruppe vorgesehen seien, dass es regelmäßig für alle Patienten/innen, für die eine Monotherapie mit einem Carboanhydrasehemmer indiziert sei, den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.

Bewertung:

Die seitens des Stellungnehmers angeführte prospektive Studie von **Barneby et al. 2000** wurde unverblindet und nicht vergleichend durchgeführt und ist somit nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

Stellungnahme der Firma OmniVision GmbH

Die Firma OmniVision GmbH sieht eine getrennte Gruppenbildung als erforderlich an für:

- Augentropfen konserviert in Mehrfachentnahmebehältnissen
- Augentropfen unkonserviert in Mehrfachentnahmebehältnissen
- Augentropfen unkonserviert in Einmaldosen

Die Unterschiede bei den Nebenwirkungen seien bei den Darreichungsformen mit und ohne Konservierungsmittel so gravierend für die Patienten mit Vorerkrankungen am Auge bzw. Kontaktlinsenträger, dass man dies nicht negieren könne.

Für diesen Teil der Bevölkerung müssten bei Langzeiterkrankungen Medikamente ohne Konservierungsstoffe zur Verfügung stehen.

Die Bildung von Festbetragsgruppen für alle Arzneimittel von „Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2“ und „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3“ wäre in der jetzigen Form nicht gesetzeskonform. Der Gemeinsame Bundesausschuss habe durch eine differenzierte Gruppenbildung den Anwendungsgebieten und Wechselwirkungen von Arzneimitteln Rechnung zu tragen.

In eine gemeinsame Festbetragsgruppe könnten nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts und der ständigen Entscheidungspraxis des G-BA nur Arzneimittel mit demselben Wirkstoff einbezogen werden, die keine Unterschiede in den Anwendungsgebieten bzw. bei den Nebenwirkungen aufwiesen, wenn diese für die Therapie bedeutsam sind.

Das Tatbestandsmerkmal von „Nebenwirkungen“ sei aufgrund des Sachzusammenhangs zu § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V ("medizinisch notwendige Verordnungsalternativen") dahingehend auszulegen, dass "...ein Arzneimittel wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Präparaten unterschiedlichen Nebenwirkungen, die „für die Therapie bedeutsam sind“, nicht eingruppiert werden kann, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist [...]"

In eine gemeinsame Festbetragsgruppe könnten also nur solche Arzneimittel einbezogen werden, die untereinander gleichwertig ersetzt werden können. Eine solche Ersetzbarkeit müsse innerhalb einer Festbetragsgruppe vorliegen, da durch die Festbetragsgruppenbildung und die nachfolgende Festsetzung des Festbetrages die Erstattungsfähigkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel auf den Festbetrag begrenzt würde.

Ein gleichwertiger Ersatz sei allerdings nicht möglich, wenn nachfolgende Darreichungsformen in einer FB-Gruppe zusammengefasst würden:

- Augentropfen konserviert in Mehrfachentnahmebehältnissen
- Augentropfen unkonserviert in Mehrfachentnahmebehältnissen
- Augentropfen unkonserviert in Einmaldosen

In den jetzt vorgesehenen Festbetragsgruppen „Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2“ und „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3“ unterschieden sich die auf dem Markt befindlichen Augentropfen dadurch, dass sie mit und ohne Konservierungsstoffe angeboten würden.

Die Ophthalmika mit Konservierungsstoffen hätten in den Fachinformationen explizit ausgewiesene Wechselwirkungen, die es unmöglich machten definierten Patientengruppen, wie z. B. Kontaktlinsenträgern, Sicca-Syndrom-Patienten etc., „Carboanhydrasehemmer-Augentropfen“ mit Konservierungsstoffen zu verordnen.

In den jeweiligen Fachinformationen seien die Konservierungsstoffe dokumentiert und die damit verbundenen Wechselwirkungen in Form eines Warnhinweises vermerkt:

Augentropfen mit Konservierungsmittel wären u. a. für Träger von Kontaktlinsen nicht geeignet (vgl. z. B. unter Punkt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation zu DorzoComp-Vision®)

Bei Augentropfen ohne Konservierungsmittel fehle dieser Warnhinweis in der Fachinformation gänzlich.

Es sei bekannt, dass Benzalkoniumchlorid, das weitverbreiteten Einsatz als Konservierungsmittel in ophthalmischen Arzneimitteln finde, eine Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen könne. Da Brinzo-Vision Benzalkoniumchlorid enthalte, sei bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.

Brinzolamid sei nicht an Patienten/innen untersucht worden, die Kontaktlinsen tragen. Brinzo-Vision enthalte Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen könne und dafür bekannt sei, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen sei zu vermeiden. Patienten/innen müssten angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von Brinzo-Vision zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von Brinzo-Vision wieder einzusetzen.

Die Ophthalmika ohne Konservierungsstoffe enthielten gerade nicht die entsprechenden Warnhinweise in der Fachinformation und seien somit als eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 SGB V anzusehen.

In Deutschland würden ca 3,2 Mio. Personen Kontaktlinsen tragen und es handele sich somit nicht um eine kleine Patientengruppe.

Alle Arzneimittel mit Konservierungsstoffen in den jetzt vorgesehenen Festbetragsgruppen „Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2“ und „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3“ (Augentropfen) würden die Kontaktlinsen angreifen.

Die EMEA weise ausdrücklich auf die Problematik von Konservierungsstoffen in Augentropfen hin und fordert die Entwicklung von konservierungsfreien Augentropfen (Doc. Ref.: EMEA/622721/2009): „[...] During the January 2009 CHMP meeting, the CHMP decided that a thorough scientific discussion was necessary in order to establish the value and safe use of antimicrobial preservatives in eye drops for human use. Thus, a CHMP ad-hoc group of experts was established. An outcome was reached in November 2009 and the following conclusions were agreed:

Ophthalmic preparations without preservatives are needed for those patients who do not tolerate eye drops with preservatives. In addition, for long term treatment, formulations without preservatives are considered to be valuable alternatives. Ophthalmic preparations without preservatives are strongly recommended for use in paediatric patients, especially neonates. Therefore, pharmaceutical companies should develop preparations without preservatives wherever possible in order to cater for the diversity of patients' needs. Nevertheless, based on a review of available safety evidence, a general recommendation not to use preservatives in eye drops cannot be supported.

When preservatives are required, the concentration should be at the minimum level consistent with satisfactory antimicrobial function in each individual preparation and a thorough justification for the choice of the preservative should be provided.

Non-clinical and clinical studies of appropriate design and duration are needed to give reassurance that the proposed formulations are optimal in term of benefit/risk balance.

When preservatives are required, the CHMP considers that it would be prudent to promote new ophthalmic preparations without any mercury-containing preservatives, e.g. thiomersal.

This advice is also in line with the global goal of reducing environmental exposure to mercury [...].“

Neben den Hinweisen in den Fachinformationen belegten aktuelle Studien, dass Konservierungsstoffe in Augentropfen zu Nebenwirkung/Wechselwirkungen führten und bestimmte Patientengruppen zwingend Augentropfen ohne Konservierungsmittel benötigten.

Bereits in der Stellungnahme zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beabsichtigten Gruppenbildung der Prostaglandin-Analoga sei auf die Arbeit von Messmer hingewiesen worden (Konservierungsmittel in der Ophthalmologie (**E.M. Messmer, Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Journal Der Ophthalmologe, Volume 109, Issue 11 , pp 1064-1070 Cover Date 2012- 11-01 DOI 10.1007/s00347-012-2638-4 Print ISSN 0941-293X Online ISSN 1433-0423 Publisher Springer-Verlag)**: „[...] Die meisten Konservierungsmittel wirken relativ unspezifisch als Detergenzien oder durch oxidative Mechanismen und führen somit zu Nebenwirkungen an Augenoberfläche und Tränenfilm. Möglicherweise bewirken sie auch Schäden an Linse, Trabekelmaschenwerk und Netzhaut. Benzalkoniumchlorid, das am häufigsten verwendete Konservierungsmittel in Ophthalmika, ist deutlich toxischer als andere bzw. neuere Konservierungsstoffe wie Polyquaternium-1 (Polyquad), Natriumperborat, Oxychloro-Komplex (Purite®) oder SofZia. Bei Patienten mit manifestem Augenoberflächenschaden, häufiger Tropftherapie, gesicherter Konservierungsmittelallergie und Kontaktlinstherapie ist eine unkonservierte Augentropfentherapie unumgänglich [...].“

Darüber hinaus wird die Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition) der Europäischen Glaukomgesellschaft (3.3.5) zitiert.

Auch folgende Abschnitte aus **Der Ophthalmologe (Der Ophthalmologe / Volume 109, Issue 11)** werden angeführt: „[...] Die fistulierende Trabekulektomie stellt bei der chirurgischen Versorgung von Glaukompatienten nach wie vor den Goldstandard dar. Die Entstehung eines Sickerkissens ist bei dieser Operation erklärtes Ziel, wofür der Bindehautstatus vor der Operation entscheidend ist. Eine langfristige Drucksenkung ist nur dann erfolgreich, wenn die Konfiguration des Sickerkissens erhalten bleibt. Vernarbungen in diesem Bereich führen zu einem Wiederanstiegen des Augeninnendruckes und sind trotz des standardmäßigen Einsatzes von Proliferationshemmern wie Mitomycin C und 5 Fluoruracil keine Seltenheit. Die individuelle Wundheilung bestimmt also den Erfolg der Operation, wobei der langjährige Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa den Erfolg der Trabekulektomie negativ beeinflusst. Aus diesem Grund sollte der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa vor der Operation reduziert werden. In vielen Fällen wird vor einer Trabekulektomie zu einer völligen Karenz von 4 bis 6 Wochen vor der Operation geraten. Sinnvoller wäre jedoch ein kompletter Verzicht von konservierungsmittelhaltigen Tropfen bei der langfristigen Behandlung von Glaukompatienten. Hierdurch würde eine höhere Erfolgsrate für eine möglicherweise später notwendige Trabekulektomie gesichert [...].“

„[...] Zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen der letzten Jahre haben z. T. erhebliche zytologische und histologische Veränderungen in Augengeweben nach chronischer Anwendung von Augentropfen nachgewiesen, für die nach heutigem Wissensstand die enthaltenden Konservierungsmittel verantwortlich zu machen sind. Das am häufigsten verwendete Konservierungsmittel ist Benzalkoniumchlorid (BAC), das eine verhältnismäßig hohe Zelltoxizität aufweist. Zu den möglichen Folgen der Konservierungsmittlexposition gehören chronische Entzündungen mit nachfolgender Fibrose der Subkonjunktiva sowie Zellverlust und strukturelle Veränderungen im Konjunktivaepithel wie auch im Korneaepithel und -endothel. Häufig kommt es während der Behandlung zur Verschlechterung oder zum erstmaligen Auftreten des trockenen Auges. In den letzten Jahren wurden neue Konservierungsmittel wie Polyquad, Purite® oder SofZia entwickelt, deren Nebenwirkungsprofile günstiger erscheinen. Allerdings liegen hierzu noch vergleichsweise wenig Daten vor. Wenn man

die Belastungen für die Gewebe des Auges durch Augentropfen minimieren möchte, ist eine Therapie mit konservierungsfreien Präparaten anzustreben[...].“

Eine wichtige Erkenntnis in der Arbeit von **Lee et al., 2013** sei, dass die Langzeitbehandlung mit BAC – unabhängig von den verschiedenen Wirkstoffgruppen – toxisch für die Hornhaut ist.

Neben den Warnhinweisen der Fachinformationen belegten die zitierten wissenschaftlichen Studien die erheblichen Nebenwirkungen/Wechselwirkungen von Konservierungsmitteln in Ophthalmika. Bei verschiedenen Vorerkrankungen des Auges seien konservierungsmittelfreie Augentropfen unumgänglich. Das gelte u. a. für einen manifesten Augenoberflächen-schaden, Konservierungsmittelallergien und beim Tragen von Kontaktlinsen.

Konservierungsmittel in Augentropfen würden nicht grundsätzlich in Frage gestellt, auch OmniVision GmbH biete Augentropfen mit Konservierungsmitteln an. Konservierungsstoffe seien Substanzen, die unerwünschte mikrobiologische Veränderungen in Arzneimitteln verzögerten oder verhinderten. Die Konservierung solle dabei nicht die Keimreduktion bei evtl. unsauberer Herstellung bewirken, sondern diene ausschließlich der Verhinderung von mikrobieller Kontamination während der Anwendung. Leider berichte aber die wissenschaftliche Literatur auch von vielfältigen toxischen Auswirkungen der Konservierungsmittel auf die behandelten Augen.

Augentropfen ohne Konservierungsmittel könnten nie zum gleichen Preis wie Augentropfen mit Konservierungsmitteln angeboten werden. Insbesondere bei Mehrfachentnahmeflaschen sei deren Ausrüstung mit Filtern und Barrieren für die Keimfreiheit weit aufwändiger als die Zugabe von Konservierungsmitteln. Die Herstellung und Entwicklung konservierungsmittelfreier Augentropfen in Mehrfachentnahmebehältnissen sei nicht mehr möglich, wenn diese am Ende des Festbetragsverfahrens den gleichen Festbetrag wie konservierungshaltige Augentropfen erhielten.

Derzeit würden konservierungsmittelfreie Augentropfen überwiegend in Einzelbehältnissen angeboten. Da bei der Einmalbehandlung immer eine Restflüssigkeit in der Pipette verbleibe, müssten die Einzelbehältnisse immer „überfüllt“ sein. Ein Teil des Inhalts könne nicht aktiv genutzt werden, sondern müsse zwangsläufig verworfen werden.

Diese Problematik würde gelöst durch neue Entwicklungen für Augentropfen ohne Konservierungsmittel in Mehrfachentnahme – Systemen, die bereits bei mehreren Wirkstoffen verwendet z. B. Timolol, Azelastin und seien auch für die Anwendung bei Substanzen zur Glaukomtherapie wie z. B. Prostaglandine oder Carboanhydrasehemmer in nächster Zukunft zu erwarten.

Diese spezifische Darreichungsform für Augentropfen zeichne sich durch ein komplexes Barriersystem aus, das das Eindringen von Keimen bei der Mehrfachanwendung verhindere und damit den Einsatz von Konservierungsmitteln und den daraus sich folgernden Risiken für Patienten/innen überflüssig mache. Für eine entsprechende Darreichungsform werde aktuell in einem Zulassungsverfahren der Standard Term „Augentropfen Lösungen oder Suspensionen in Mehrfachdosenbehältnis mit Sterilhaltesystem“ verwendet.

Diese unkonservierten Mehrfachentnahmesysteme zeichneten sich durch hohe Dosierungsgenauigkeit und die einfachere Verwendung bei der Langzeitmedikation aus.

Gerade auch diese Darreichungsform sei hinsichtlich Entwicklung, Produktion, Wirksamkeit/Sicherheit und Zulassung als eigenständig zu betrachten und damit als eine unabhängige Festbetragsgruppe darzustellen.

Konservierungsstoffe seien in den meisten Mehrdosisbehältnissen für Augentropfen aus mikrobiologischer Sicht notwendig. BAC sei das am häufigsten untersuchte und am längsten verwendete Konservierungsmittel in der Ophthalmologie. Es bewirke jedoch am Auge z. T. erhebliche zytologische und histologische Veränderungen, wie In-vitro-, In-vivo- und klinische Studien aufzeigen.

Die sicherste Möglichkeit, unerwünschte Konservierungsmittelbedingte Interaktionen für den/die Patienten/in zu vermeiden sei die Anwendung von konservierungsfreien Augentropfen. Dies wäre umso mehr von Bedeutung, wenn Patienten/innen bereits erhöhte Risikoprofile wie eine Sicca-Symptomatik aufwiesen oder aufgrund chronischer Augenerkrankungen eine lebenslange lokale Behandlung mit Augentropfen benötigten.

Die Gruppenbildung von Festbeträgen müsse in allen Festbetragsgruppen nach den gleichen Kriterien erfolgen. Bei der Festbetragsgruppenbildung für Filmbildner habe der Gemeinsame Bundesausschuss eine Gruppentrennung zwischen Filmbildner mit und ohne Konservierungsmittel vorgenommen. Auch bei den „Filmbildnern“ handelt es um Ophthalmika und die Nebenwirkungen/Wechselwirkungen der Konservierungsmittel seien ähnlich wie bei den Carboanhydrasehemmern.

Das BSG fordere in seiner Begründung zu dem Urteil vom 17.09.2013 (B 1 KR 54/12 R): *„[...] Es gebietet dem untergesetzlichen Normgeber, unter steter Orientierung am Gerechtigkeitsgedanken wesentlich Gleiches gleich und wesentlich Ungleiches ungleich zu behandeln. Zu einer Differenzierung bei ungleichen Sachverhalten ist der Normgeber allerdings nur verpflichtet, wenn die tatsächliche Ungleichheit so groß ist, dass sie bei einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise nicht unberücksichtigt bleiben darf (BVerfGE 98, 365, 385 mwN). Der dem Beigeladenen durch das Gesetz vorgegebene Gestaltungsspielraum endet jedenfalls dort, wo die gleiche Behandlung der geregelten Sachverhalte nicht mehr mit einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise vereinbar ist, weil ein einleuchtender Grund für die unterbliebene Differenzierung fehlt[...].“*

Es sei daher mit der aktuellen Rechtsprechung nicht vereinbar, bei den Festbetragsgruppen der „Filmbildner“ eine Differenzierung in mit und ohne Konservierungsmittel vorzunehmen und den gleichen Sachverhalt bei den Festbetragsgruppen „Carboanhydrasehemmer“ zu ignorieren.

Der Gemeinsame Bundesausschuss müsse bei der Bildung von Festbetragsgruppen für Augenarzneimittel grundsätzlich beachten, ob die Konservierungsmittel zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen führten, die für die Therapie bedeutsam sind.

Wenn dies der Fall wäre, seien die Gruppen entsprechend zu unterteilen, wie bei den Filmbildnern. Es gäbe keinen Grund, bei den Carboanhydrasehemmern keine Unterscheidung in mit und ohne Konservierungsmittel vorzunehmen.

Bewertung:

Es ist zwar richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von therapielevanten Nebenwirkungen ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid allerdings nicht.

Auch das Vorliegen eines Sicca-Syndroms schließt den Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen nicht grundsätzlich aus, erfordert aber eine engmaschige Überwachung (vgl. z. B. Fachinformation AZOPT® „Da AZOPT Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.“).

Auch das Tragen von Kontaktlinsen erfordert bei Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen lediglich einen Zeitraum von 15 min nach dem Einträufeln, bevor diese wieder eingesetzt werden können (vgl. z. B. Fachinformationen AZOPT® oder TRUSOPT®).

Auch die European Glaucoma Society verweist im Abschnitt 3.3.5 der „Terminology and guidelines for glaucoma“ (2014) zur Rolle von Konservierungsmitteln darauf hin, dass die Augenoberflächenerkrankung (ocular surface disease, OSD) durch eine chronische Anwendung

einer antiglaukomatösen Medikation oder durch Benzalkoniumchlorid ausgelöst werden kann. Aber auch darauf, dass nicht alle Patienten/innen empfindlich auf Konservierungsmittel reagieren. (...)

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Zur Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden kommen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen, wie zum Beispiel Prostaglandin-Analoga, als medizinisch notwendige Verordnungsalternativen in Betracht (4. Kapitel § 24 Abs. 2 Satz 1 VerfO).

Zu den Nachweisen im Einzelnen:

Messmer EM (2012)

In der Veröffentlichung von **Messmer 2012** wird beschrieben, dass „ein gewisses Maß an Toxizität von Konservierungsmitteln unumgänglich [ist]. Ausschlaggebend für die okuläre Toleranz von Konservierungsmitteln sind deren Konzentration, Kombination, chemische Reinheit, die Häufigkeit der Anwendung und die Anwendungsdauer, der pathophysiologische Zustand der Hornhaut sowie der Zusatz von viskositätserhöhenden Stoffen. Konservierungsmittel, hier vor allem BAC, wirken sich negativ auf den Tränenfilm und die Augenoberfläche aus.“ Es werden folgende „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“, benannt: ein manifester Augenoberflächenschaden, eine Tropffrequenz > 4-mal/Tag oder eine Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten, eine gesicherte Allergie auf Konservierungsmittel sowie das Tragen von Kontaktlinsen, die frühe postoperative Phase und eine geplante filtrierende Glaukomchirurgie.

Das Vorliegen einer Schädigung der Augenoberfläche schließt den Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen nicht grundsätzlich aus, erfordert aber eine engmaschige Überwachung (vgl. z. B. Fachinformation AZOPT®).

Auch das Tragen von Kontaktlinsen erfordert bei Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen, wie oben beschreiben, lediglich einen Zeitraum von 15 min nach dem Einträufeln, bevor diese wieder eingesetzt werden können.

Anders als bei den Filmbildner, für die aufgrund der mehrmals täglichen Anwendung getrennte Festbetragsgruppen (mit und ohne Konservierungsmittel) gebildet wurden, ist bei den Carboanhydrasehemmern eine zweimal tägliche Anwendung (Brinzolamid) bzw. dreimal tägliche Anwendung (Dorzolamid) vorgesehen.

Das Auftreten von Allergien ist nicht spezifisch für Konservierungsmittel sondern kann auch alle anderen Inhaltsstoffe eines Arzneimittels betreffen. Ähnlich wie das Auftreten einer Allergie ist auch bei einer Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten (mit Konservierungsmitteln) nicht grundsätzlich, sondern nur im Einzelfall, mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen.

Hinsichtlich der frühen postoperativen Phase und einer geplanten filtrierenden Glaukomchirurgie wird auf den Artikel von van der Velden in der gleichen Zeitschrift verwiesen, in dem ausgeführt wird, dass vor der Operation der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa reduziert oder 4 bis 6 Wochen verzichtet werden sollte, wenn keine konservierungsmittelfreien Tropfen verwendet werden.

Insofern stellen die von Messmer beschriebenen „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“ keine Situationen dar, in der unkonservierte Augentropfen für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar wären.

Der Ophthalmologe

Der Artikel von Krieglstein verweist auf die Übersichtsarbeiten von **Huber-van der Velden et al.** und **Messmer** (siehe dort).

Lee et al. 2013 haben in einer Querschnittsstudie die Krankenakten von 187 Glaukompatienten/innen (300 Augen) in Bezug auf die Krankheitsdauer (Beginn der antiglaukomatösen Therapie), die Summe der BAC-Konzentrationen und den Einsatz von Betablockern als mögliche Risikofaktoren überprüft. Außerdem wurde bei den Patienten/innen die Hornhauterosion und Tränenfilmaufrisszeit erfasst. Die Ergebnisse der Studie werden aufgrund des Studiendesigns als nicht ausreichend valide eingestuft.

Einwand zur Erforderlichkeit einer mündlichen Anhörung

Die Firma OmniVision GmbH plädiert bei den jetzt vorgesehen Festbetragsgruppen Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2“ und „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3“ ausdrücklich für eine mündliche Anhörung und würde es sehr begrüßen, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auch neutrale Sachverständige wie z. B. Mitglieder der Arzneimittelkommission der Ärzte oder Vertreter der Augenärzte zu der mündlichen Anhörung einladen würde.

Bewertung

Gemäß § 91 Abs. 9 SGB V ist jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Dementsprechend führt der G-BA auch zu dieser Festbetragsgruppenbildung eine mündliche Anhörung durch und lädt dazu alle nach § 35 Abs. 2 SGB V Stellungnahmeberechtigten, die auch eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, ein.

Stellungnahme der Firma ratiopharm GmbH

Die Firma ratiopharm GmbH verweist in ihrer Stellungnahme darauf, dass die Neubildung von Festbetragsgruppen sich an drei wesentlichen Kriterien ausrichten müsse, nämlich der gesetzlichen Grundlage nach § 35 SGB V, den Entscheidungsgrundlagen des G-BA zur Festbetragsgruppenbildung und der aktuellen Rechtsprechung.

Bezüglich der Rechtsprechung verweist ratiopharm GmbH auf das Urteil des BSG vom 17.09.2013 (B 1 KR 54/12 R).

Einwand zu unterschiedlichen Nebenwirkungen/Wechselwirkungen:

Nebenwirkungen seien ein eindeutiges Differenzierungsmerkmal der Festbetragsgruppenbildung.

In § 35 Abs. 1 SGB V sei hierzu vermerkt:

„[...] Die nach Satz 2 Nr. 2 und 3 gebildeten Gruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen; ausgenommen von diesen Gruppen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten[...].“

Nach dem zur Anhörung vorliegenden Vorschlag des G-BA sei keine Differenzierung der Darreichungsformen in „mit und ohne Konservierungsstoffe“ vorgesehen.

Ophthalmika mit Konservierungsstoffen hätten jedoch explizit ausgewiesene Nebenwirkungen und könnten daher nicht allen Patienten/innen verordnet werden.

Diesbezüglich werden die folgenden Arbeiten, auszugsweise zitiert:

Fortbildungstelegramm Pharmazie 2013;7(3): 92-111)

„[...] Zu bedenken beim Einsatz von Konservierungsstoffen ist deren reizende und oftmals allergisierende Wirkung. Patienten klagen vor allem bei längerfristigem Gebrauch von konservierten Augentropfen z. B. mittels Benzalkoniumchlorid häufig über trockene Augen, da das Konservierungsmittel aufgrund seiner starken Oberflächenwirkung den Tränenfilm zerbircht und schmerzhaft Wundheilstörungen bzw. Hornhautschäden auslösen kann [...].“

Konservierungsmittel in der Ophthalmologie (E.M. Messmer, Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Journal Der Ophthalmologie, Volume 109, Issue 11 , pp 1064-1070 Cover Date 2012-11-01 DOI 10.1007/s00347-012-2638-4 Print ISSN 0941-293X Online ISSN 1433-0423 Publisher Springer-Verlag)

„[...] Die meisten Konservierungsmittel wirken relativ unspezifisch als Detergenzien oder durch oxidative Mechanismen und führen somit zu Nebenwirkungen an Augenoberfläche und Tränenfilm. Möglicherweise bewirken sie auch Schäden an Linse, Trabekelmaschenwerk und Netzhaut.

Benzalkoniumchlorid, das am häufigsten verwendete Konservierungsmittel in Ophthalmika, ist deutlich toxischer als andere bzw. neuere Konservierungsstoffe wie Polyquaternium-1 (Polyquad), Natriumperborat, Oxychloro-Komplex (Purite®) oder SofZia. Bei Patienten mit manifestem Augenoberflächenschaden, häufiger Tropftherapie, gesicherter Konservierungsmittelallergie und Kontaktlinientherapie ist eine unkonservierte Augentropfentherapie unumgänglich [...].“

Morphologische Veränderungen durch Konservierungsmittel in Augentropfen (KK. Huber-van der Velden, Universität Düsseldorf; H. Thieme, Universität Mainz; M. Eichorn, Universität Erlangen) (Journal Ophthalmologie 2012 · 109:1077–1081 DOI 10.1007/s00347-012-2639-3 Online publiziert: 21. November 2012 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

„[...] Augentropfen enthalten in der Regel Konservierungsmittel, die eine bakterielle Kontamination wie auch die Zersetzung der Wirkstofflösung in Multidosisflaschen verhindern sollen. Benzalkoniumchlorid (BAC) ist aufgrund seines guten antimikrobiellen Wirksamkeitsprofils das häufigste Konservierungsmittel in der Ophthalmologie [6], zumal es außerdem die Penetration von Wirkstoffen durch die Hornhaut verbessert [33, 34]. Allerdings liegen auch umfangreiche Befunde vor, die erhebliche Schädigungen von Augen- gewebe durch Konservierungsmittel als sicher erscheinen lassen [6] [...]“

„[...] In-vitro-Untersuchungen an kultivierten, vom Menschen gewonnenen Konjunktivazellen belegen die zellschädigende Wirkung von BAC [12, 13, 37]. In Konzentrationen von 0,05% oder höher führt BAC unmittelbar zur Nekrose [13]. In der Regel enthalten Augentropfen BAC in Konzentrationen unter 0,05%. Aber auch bei niedrigeren Konzentrationen zwischen 0,001 und 0,0001% wird das Zellwachstum dosisabhängig verlangsamt bzw. angehalten. Dieser Effekt geht mit Zeichen der Apoptose in Form von Chromatinkondensation, Kern- fragmentierungen und der Expression des Apoptosemarkers Apo 2.7 einher [13] [...]“

„[...] BAC reagiert aufgrund seiner detergensähnlichen Eigenschaften als quaternäres Am- moniumsalz mit Lipiden und Proteinen der Zellmembran und bewirkt dadurch eine Zellschä- digung. BAC besitzt bereits bei niedrigen Konzentrationen eine ausgeprägte zytotoxische Potenz, die seine Wirksamkeit als Konservierungsmittel begründet, aber umgekehrt die Ge- fahr von zellschädigenden Nebenwirkungen auf die Gewebe des Auges einschließt [...]“

„[...] Mehrere Untersuchungen weisen eine klinische wie auch subklinisch manifeste Entzün- dung im Bereich des Auges unter der Behandlung mit BAC-haltigen Augentropfen nach. Da- bei kommt es zu einer signifikanten Erhöhung von Lymphozyten, Makrophagen und Mastzel- len im Konjunktivaepithel wie auch im subkonjunktivalen Bindegewebe [9, 36]. Immunhistochemisch konnten entzündungsspezifische HLA-DR-Antigene im Konjunktivaepi- thel und im subkonjunktivalen Bindegewebe nachgewiesen werden, die in gesundem Gewe- be nicht auftreten [5, 31]. Die lymphozytären Infiltrationen werden begleitet von Zeichen der subkonjunktivalen Fibrose, die sich in einer Zunahme der Fibroblasten und einer kompakter- en extrazellulären Matrix ausdrücken [9, 28]. Derartige Veränderungen im konjunktivalen Bindegewebe haben hohe klinische Relevanz, da eine direkte Korrelation zwischen Fibrosegrad und dem Misserfolg von filtrierenden Glau- komoperationen besteht [10] [...]“

„[...] Aber auch viele andere klinische Nebenwirkungen einer langjährigen Anwendung von konservierten Augentropfen könnten auf die chronische, häufig subklinische Entzündung der vorderen Augengewebe zurückzuführen sein. So konnte gezeigt werden, dass β -Blocker in Tropfenform, die Konservierungsmittel enthielten, signifikant häufiger zu Irritationen des vorderen Auges wie Brennen, Tränen und klinischen Zeichen einer Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis oder des trockenen Auges führen als unkonservierte Zubereitungen [20]. Ähnliche Befunde erbrachte eine breit angelegte Studie an über 20.000 Patienten in Bezug auf das trockene Auge [15] [...]“

Aus den zitierten Arbeiten und den nachfolgend aufgeführten Fachinformationen sei ersicht- lich, dass Konservierungsstoffe wie insbesondere Benzalkoniumchlorid Reizungen an den Augen auslösen und Verfärbungen von Kontaktlinsen verursachen würden.

Die Darreichungsformen mit Konservierungsstoffe hätten somit Nebenwirkungen, die es einer definierten Patientengruppe (u. a. Kontaktlinsenträger/innen) unmöglich mache Opht- halmika mit Konservierungsstoffen zu verordnen.

Diese schwerwiegenden Wechselwirkungen könne der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Festbetragsgruppenbildung nicht ignorieren.

In den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel seien die Konservierungsstoffe dokumentiert und die damit verbundenen Nebenwirkungen in Form eines Warnhinweises ausdrücklich vermerkt.

Ophthalmika mit Konservierungsmittel seien für Träger/innen von Kontaktlinsen nicht geeignet.

Darreichungsformen ohne Konservierungsmittel könnten somit nicht in eine Containerfestbetragsgruppe Carboanhydrasehemmer bzw. Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol integriert werden, in denen die übrigen Augentropfen Konservierungsmittel enthalten.

Während Augentropfen in Behältnissen für die Mehrfachentnahme in aller Regel Konservierungsstoffe enthielten, unterschieden sich die konservierungsfreien Darreichungsformen dadurch, dass sie in der Regel als Einzeldosen (z. B.: in Pipetten) abgefüllt würden.

In Deutschland gäbe es knapp 3,5 Mio Kontaktlinsenträger/innen.

Der in den vorgesehenen Festbetragsgruppen Carboanhydrasehemmer bzw. Carboanhydrasehemmer mit Timolol enthaltene Konservierungsstoff greift die Kontaktlinsen an.

Daneben sei in der Fachinformation ausdrücklich vermerkt, dass bei Patienten/innen mit chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen bei Ophthalmika mit Konservierungsmitteln auftreten.

Patienten/innen mit den o. g. Vorerkrankungen könnten daher keine Augentropfen mit Konservierungsstoffen verabreicht werden.

Kontaktlinsenträger/innen bzw. Patienten/innen mit exakt definierten Vorerkrankungen benötigen zwingend Augentropfen ohne Konservierungsstoffe.

Die Warnhinweise zu den Konservierungsmitteln in den Ophthalmika in den beiden geplanten Festbetragsgruppen (Carboanhydrasehemmer und Kombinationen von Carboanhydrasehemmer mit Timolol) seien in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel im Detail aufgeführt.

Die Angaben in der Fachinformation eines Arzneimittels seien die Basis für die Bildung einer Festbetragsgruppe.

Die Angaben in der Fachinformation bildeten die Basis der Festbetragsgruppenbildung und der Gemeinsame Bundesausschuss habe die entsprechenden Unterschiede bei den Nebenwirkungen/Wechselwirkungen bei seinen Entscheidungen zu beachten.

Das BSG habe in seinem Urteil vermerkt:

„[...] Es gebietet dem untergesetzlichen Normgeber, unter steter Orientierung am Gerechtigkeitsgedanken wesentlich Gleiches gleich und wesentlich Ungleiches ungleich zu behandeln. Zu einer Differenzierung bei ungleichen Sachverhalten ist der Normgeber allerdings nur verpflichtet, wenn die tatsächliche Ungleichheit so groß ist, dass sie bei einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise nicht unberücksichtigt bleiben darf (BVerfGE 98, 365, 385 mwN).

Der dem Beigeladenen (in diesem Fall dem Gemeinsamen Bundesausschuss) durch das Gesetz vorgegebene Gestaltungsspielraum endet jedenfalls dort, wo die gleiche Behandlung der geregelten Sachverhalte nicht mehr mit einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise vereinbar ist, weil ein einleuchtender Grund für die unterbliebene Differenzierung fehlt [...].“

Aus den oben zitierten BSG-Verweis könne man ableiten, dass gravierende Unterschiede in der Fachinformation, insbesondere wenn es sich um Anwendungsgebiete, unerwünschte Wirkungen (Wechselwirkungen, Nebenwirkungen) oder unterschiedliche Bioverfügbarkeiten handele, vom G-BA bei der Gruppenbildung zu beachten sind.

Das Tatbestandsmerkmal von den in den Fachinformationen niedergelegten „Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sei dabei aufgrund des Sachzusammenhangs zu § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V ("medizinisch notwendige Verordnungsalternativen") dahingehend auszulegen, dass "[...] ein Arzneimittel wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Präparaten unterschiedlichen Nebenwirkungen, die „für die Therapie bedeutsam sind“, nicht eingruppiert werden kann, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist [...]"

In eine gemeinsame Festbetragsgruppe könnten unter Beachtung der vom Gesetzgeber und der Rechtsprechung vorgegebenen Rahmenbedingungen daher nur solche Arzneimittel einbezogen werden, die untereinander gleichwertig ersetzt werden können.

Eine solche Ersetzbarkeit müsse innerhalb einer Festbetragsgruppe vorliegen, da durch die Festbetragsgruppenbildung und die nachfolgende Festsetzung des Festbetrages die Erstattungsfähigkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel auf den Festbetrag begrenzt wird.

Zusammenfassend kommt die Firma ratiopharm GmbH zu dem Schluss, dass bei Patienten mit manifestem Augenoberflächenschaden, gesicherter Konservierungsmittelallergie und Kontaktlinientherapie eine unkonservierte Augentropfentherapie unumgänglich sei. Für diese Patienten müssten Medikamente ohne Konservierungsstoffe zur Verfügung stehen.

§ 35 Abs. 1 SGB V fordere ausdrücklich, „[...] dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen [...]“

Die Bildung einer gemeinsamen Festbetragsgruppe für alle Arzneimittel von „Carboanhydrasehemmer“ bzw. „Carboanhydrasehemmer mit Timolol“ wäre weder sachgerecht noch gesetzeskonform.

In eine gemeinsame Festbetragsgruppe könnten nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts und der ständigen Entscheidungspraxis des G-BA nur Arzneimittel mit Wirkstoffen einbezogen werden, die keine Unterschiede in den Anwendungsgebieten bzw. bei den Nebenwirkungen aufweisen, wenn diese für die Therapien bedeutsam sind.

Sachgerecht wären die lt. Anhörung vorgesehenen Festbetragsgruppen zu unterteilen in:

- Carboanhydrasehemmer (mit Konservierungsstoffen)
- Carboanhydrasehemmer mit Timolol (mit Konservierungsstoffen)
- Carboanhydrasehemmer (ohne Konservierungsstoffe)
- Carboanhydrasehemmer mit Timolol (ohne Konservierungsstoffe)

Eine diesbezügliche Gruppenbildung würde die gesetzlichen Kriterien erfüllen und basiere auf der aktuellen Rechtsprechung.

Bewertung:

Es ist richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. So wird z. B. in den Fachinformationen von AZOPT und TRUSOPT darauf hingewiesen, dass „bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung bei Patienten mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt“ ist.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzgl. Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis sowie Verfärbungen von Kontaktlinsen ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid resp. Konservierungsmittel nicht. Ein Vergleich der Fachinformationen zu dieser Nebenwirkung zeigt, dass für AZOPT mit dem Konservierungsmittel BAK die Häufigkeit einer Keratitis mit „gelegentlich“ angegeben wird. Auch in der Fachinformation von TRUSOPT-S wird wie für TRUSOPT mit BAK die Häufigkeit der Keratitis mit „häufig“ angegeben.

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt darüber hinaus ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil (s. o.).

Die vom Stellungnehmer angeführten Hinweise in den Fachinformationen auf Patienten/innen mit Hornhautschädigungen beziehen sich auf mögliche Wirkungen der Carboanhydrase-Hemmer selbst, die die Hydratation der Hornhaut beeinflussen können, und zwar unabhängig von Konservierungsmitteln. So lautet der Hinweis der Fachinformation von TRUSOPT-S (ohne BAK) *„Während der Anwendung von TRUSOPT® (mit Konservierungsmittel im Mehrfachdosenbehältnis) wurde bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen in der Anamnese über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen berichtet. Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.“*

Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebungen bei gleichzeitiger okulärer Hypotonie berichtet.“ Deutlicher wird dieser Sachverhalt durch den vergleichbaren Hinweis in der Fachinformation von AZOPT ohne Bezug auf den Zusatz von Konservierungsmitteln: *„Der mögliche Einfluss von Brinzolamid auf die Endothelfunktion der Hornhaut wurde bei Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut (insbesondere bei Patienten mit einer niedrigen Endothelzellenzahl) nicht untersucht. Patienten, die Kontaktlinsen tragen, wurden nicht untersucht. Wenn diese Patienten Brinzolamid anwenden, wird eine sorgfältige Beobachtung empfohlen, da Carboanhydrasehemmer die Hydratation der Hornhaut beeinflussen können und das Tragen von Kontaktlinsen die Gefahr für die Hornhaut erhöhen könnte. Eine sorgfältige Beobachtung von Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut, wie z. B. Patienten mit Diabetes Mellitus oder mit Hornhautdystrophie, wird empfohlen.“*

Im **Fortbildungstelegramm Pharmazie 2013** zum Thema „Austauschbarkeit von Augentropfen zur Glaukomtherapie“ behandelt u. a. „Unverträglichkeiten durch Formulierung“ und „Besondere Darreichungsformen“. Darin wird beschrieben, dass Patienten/innen bei längerfristigem Gebrauch von z. B. mit BAC konservierten Augentropfen häufig über trockene Augen klagten und die Veröffentlichung von Messmer 2012 als Beleg angeführt. Allerdings wird neben den konservierungsmittelfreien Einzeldosisbehältnissen auch die Möglichkeit des Einsatzes von Multidosenbehältnissen ohne Konservierung hingewiesen.

Zur Veröffentlichung von **Messmer 2012** siehe oben.

Huber-van der Velden 2012 nimmt in ihrer Übersichtsarbeit hinsichtlich möglicher klinische Nebenwirkungen durch Konservierungsmittel (Irritationen des vorderen Auges wie Brennen, Tränen und klinische Zeichen einer Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis oder des trockenen Auges) Bezug auf die Ergebnisse einer Querschnittsstudie (Jaenen N et al. 2007) sowie eines Registers (Erb et al. 2008), die bereits aufgrund des Studiendesigns als nicht ausreichend valide eingestuft werden.

Einwand zur Durchführung einer mündlichen Anhörung

Die Firma ratiopharm GmbH bittet wegen der umfangreichen Thematik einer Therapie von Ophthalmika mit und ohne Konservierungsmittel um eine mündliche Anhörung zu der jetzt vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zu Carboanhydrasehemmer und Carboanhydrasehemmer mit Timolol und schlägt vor, in der gleichen mündlichen Anhörung auch die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung der Prostaglandin-Analoga und Kombinationen von Prostaglandin- Analoga mit Timolol zu erörtern. In allen diesen Festbetragsgruppen stelle sich die gleiche Sachfrage, nämlich der Umgang mit Konservierungsstoffen in Ophthalmika und die damit verbunden Nebenwirkungen und Indikationseinschränkungen.

Bewertung:

Gemäß § 91 Abs. 9 SGB V ist jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Dementsprechend führt der G-BA auch zu dieser Festbetragsgruppenbildung eine mündliche Anhörung durch und lädt dazu alle nach § 35 Abs. 2 SGB V Stellungnahmeberechtigten, die auch eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, ein.

Stellungnahme der Firma Santen GmbH

Einwand zur patientenrelevanten Schädigungen durch Konservierungsmittel in Augenpräparaten:

Das in der Augenheilkunde am häufigsten eingesetzte Konservierungsmittel sei Benzalkoniumchlorid (BAC). BAC wirke direkt auf den Tränenfilm, was zu einer verstärkten Verdunstung des Tränenfilms und damit zu einer vermehrten Austrocknung der Augenoberfläche führe. BAC würde langfristig in der Horn- und Bindehaut gespeichert – die Halbwertszeit von BAC beträgt 20 Stunden – und bewirke hier eine Reduktion der Becherzeldichte in der Bindehaut und führe zu Veränderungen von Hornhautnerven und zu einer signifikanten Erhöhung von Entzündungszellen und Entzündungsmarkern. Im Tiermodell sei BAC auch in tiefer gelegenen Strukturen wie dem Trabekelmaschenwerk nachweisbar. Möglicherweise schädige BAC die Struktur des Trabekelmaschenwerks. Dies könnte den Kammerwasserabfluss behindern und sogar die Augeninnendruck senkende Wirkung des Augenpräparates schwächen. Damit führten Konservierungsmittel beim Glaukompatienten zu Symptomen (z. B. Trockenheitsgefühl, Brennen, Jucken und Reizung). In schwerwiegenden Fällen führt dies zu chronischen Entzündungen und einer progressiven Entwicklung einer Fibrose (Gewebeverhärtung) [1-9].

Die Augenoberflächenerkrankung (ocular surface disease, OSD) sei durch die Anwendung von Konservierungsmitteln eine häufige Komorbidität und Langzeitfolge von Glaukompatienten/innen. Durch BAC würden die Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) verschlimmert (z. B. Blepharitis, Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen, Entzündungen, Schäden des Tränenfilms, Trockenheitsgefühl) [10]. In einer Querschnittsstudie würde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Augenoberflächenerkrankung (OSD) und der langfristigen Anwendung von Augenpräparaten, die Konservierungsmittel enthalten ($p = 0,005$), gezeigt [8]. Die Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) seien als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen [11, 12]. Darüber hinaus führten Konservierungsmittel in Augenpräparaten zu einem trockenen Auge wie die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft in einer Stellungnahme anmerke [13].

Bewertung:

Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers führt die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung auch nicht dazu, dass Therapiemöglichkeiten eingeschränkt würden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen nicht zur Verfügung stehen. Dies erfordert, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung einen Rückschluss darauf zulässt, dass ausschließlich mit einem Arzneimittel der Wirkstoffgruppe besondere Patientenkollektive zu erschließen sind, was im vorliegenden Fall nicht zutrifft.

Es ist zwar richtig, dass Benzalkoniumchlorid, welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von therapie-relevanten Nebenwirkungen ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid allerdings nicht.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Darüber hinaus stehen in der vorliegenden Festbetragsgruppe mehrere konservierungsmittelfreie Arzneimittel zur Verfügung.

Hierzu im Einzelnen:

Baudouin 2008 [1]

Es handelt sich um eine unsystematische Übersichtsarbeit, die die Ergebnisse verschiedener Studien beschreibt und zusammenfasst. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass unkonservierte Augentropfen für Patienten/innen mit Unverträglichkeit oder bestehender Augenoberflächenerkrankung sowie für Patienten/innen, die 2 oder mehr Augentropfen anwenden sowie für Patienten/innen, die möglicherweise an den Augen operiert werden, sowie für alle Patienten/innen, die eine dauerhafte Therapie benötigen, einen Vorteil bieten würden. Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet. Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung.

Baudouin 2010 [2]

Baudouin et al. 2010 kommen in ihrer Übersichtsarbeit über Konservierungsmittel in Augentropfen zu dem Ergebnis, dass für Patienten/innen mit bestehender Ocular Surface Disease (OSD), für Patienten/innen, die Kombinationen von 2 oder mehr Arzneimitteln erhalten oder bei denen das Risiko für eine Operation besteht, sowie für alle Patienten/innen, die über mehrere Jahrzehnte eine Behandlung benötigen, Konservierungsmittel-freie Formulierungen einen klinisch relevanten Vorteil bieten würden (*„Therefore, for patients who are highly sensitive to preservatives because of preexisting or concomitant ocular surface diseases, for patients receiving combinations of two or more drugs, for those who are at risk of undergoing surgery, and finally for all patients who will need treatments over several decades, preservative-free formulations would provide clinically relevant benefits and should become a gold standard in ocular pharmacology in the near future.“*). Für die Frage der therapeutischen Verbesserung sind insbesondere direkte Vergleichsstudien relevant. Im Kapitel „5. Clinical evidence of preservative involvement“ gehen Baudouin et al. darauf ein, warum nur wenige prospektive Studien die Frage einer Schädigung durch Konservierungsmittel untersucht haben (*“Only very few prospective studies have addressed the question of the deleterious role of the preservative, in part because of the current lack of preservative-free compounds and to a large extent because a normal ocular surface will experience weak toxic effects after a short duration of treatment, especially with a monotherapy, that is at a low BAK exposure rate.“*) Im Folgenden benannt werden die Studien von **Ishibashi et al. 2003**, **Baudouin und de Lunardo 1998**, **Rolando et al. 1991**, **Nuzzi et al. 1998**, **Nelson et al. 1983** und **Ciancaglini et al. 2008**. In diesen Studien wurde die Tränenfilmaufrisszeit gemessen, der Schirmer I Test durchgeführt oder Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht und somit keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Auch in der Beobachtungsstudie von **Yalvacetal. 1995** wurde die Tränenfilmaufrisszeit gemessen, der Schirmer I Test durchgeführt und Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht.

Zu **Martone et al. 2009**, **Rolle et al. 2003**, **Pisella et al. 2002** und **Jaenen et al. 2007** siehe dort.

Bei den sog. Switching Studies von **Bron et al. 2003**, **Campagna et al. 1997**, **de Jong et al. 1994** und **Uusitalo et al. in press** handelt es sich um Vorher-Nachher-Vergleiche ohne Kontrollgruppe, die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet sind.

Brignole-Baudouin 2012 [3]

In dieser Studie wurde die Verteilung von Benzalkoniumchlorid im Auge bei Kaninchen untersucht (Titel „A New Safety Concern for Glaucoma Treatment Demonstrated by Mass Spectrometry Imaging of Benzalkonium Chloride Distribution in the Eye, an Experimental Study in Rabbits“), die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet ist.

Erb 2007 [4]

Es handelt sich um eine unsystematische Übersichtsarbeit zur Fortbildung, die die Ergebnisse verschiedener Studien beschreibt und zusammenfasst. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass mit der Verfügbarkeit von konservierungsmittelfreier Antiglaukomatosa „vor allem den Glaukompatienten geholfen werden [kann], die bislang unter den Sicca-Symptomen leiden oder bei denen Unverträglichkeiten oder Empfindlichkeitsreaktionen auf Konservierungsmittel auftraten.“ Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet. Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung.

Martone 2009 [5]

In dieser Studie wurden bei 84 Patienten/innen mit primärem Offenwinkelglaukom oder erhöhtem Augeninnendruck und 20 Gesunden verschiedene Surrogat-Parameter (Hornhautsensibilität, Schirmer I Test, Tränenfilmaufrisszeit) erhoben und eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Mastropasqua 2014 [6]

Mastropasqua hat den Einfluss konservierungsmittelhaltiger Prostaglandine auf konjunktivale Becherzeldichte untersucht. In vitro - Untersuchungen sind nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung zu belegen.

Rasmussen 2014 [7]

Rasmussen et al. 2014 haben experimentell in einem Tiermodell die Hypothese untersucht, dass BAK eine Glaukom auslösen oder verschlechtern könnte. Tiermodelle sind nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung zu belegen.

Rossi 2013 [8]

Rossie et al. 2013 untersuchten mögliche Risikofaktoren für eine Ocular Surface Disease bei Glaukompatienten/innen in einer Beobachtungsstudie und kommen zu dem Ergebnis, dass die Anzahl der Medikamente, die Dauer der Anwendung und die BAK-Exposition Risikofaktoren für die Entwicklung einer OSD darstellen („There is clinical evidence that the number of medications, their prolonged use, and the total BAK exposure are risk factors to develop OSD in patients with glaucoma. To prevent OSD onset, BAK exposure and the number of topical medications should be reduced.“). Die Studie ist aufgrund ihres Designs nicht geeignet eine therapeutische Verbesserung zu belegen.

Vaede 2010 [9] und Kastelan 2013 [10]

Bei **Vaede et al. 2010** und **Kastelan 2013 [10]** handelt sich wie bei **Baudouin 2008** um eine unsystematische Übersichtsarbeit, die nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet ist. Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung.

Leung 2008 [11]

Leung et al. 2008 haben in einer Querschnittsstudie die Prävalenz von Augenoberflächen-erkrankungen bei 101 Glaukom-Patienten/innen untersucht. Die Ergebnisse werden aufgrund des Studiendesigns als nicht ausreichend valide eingestuft werden.

NICE 2009 [12]

Das **NICE** empfiehlt Konservierungsmittel-freie Augentropfen bei gesicherter Allergie gegen Konservierungsmittel („...a preservative-free preparation if there is evidence that the person is allergic to the preservative“).

DOG 2013 [13]

In der Mitteilung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (**DOG**) „Vorsicht mit Augentropfen: Konservierungsmittel können zum Trockenen Auge führen“ wird dazu geraten, dass Patienten/innen mit trockenem Auge, Glaukom oder Kontaktlinsenträger konservierungsmittelfreie Augentropfen bevorzugen sollten. Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung. Zur Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden, kommen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen, wie zum Beispiel Prostaglandin-Analoga, als medizinisch notwendige Verordnungsalternativen in Betracht (4. Kapitel § 24 Abs. 2 Satz 1 VerfO).

Einwand zur Einschränkung der Lebensqualität durch Konservierungsmittel:

Die schädigenden Wirkungen der Konservierungsmittel seien auch direkt patientenrelevant, da sie die Lebensqualität der Glaukompatienten/innen einschränkten. Die Santen GmbH verweist auf eine achtwöchige multizentrische Studie [14]. Ziel dieser Studie sei es gewesen, die visuell-bedingte Lebensqualität (visual-related quality of Life) bei Glaukompatienten/innen (n = 80) nach Wechsel von einer konservierungsmittelhaltigen auf eine konservierungsmittelfreie Kombinationstherapie bestehend aus Timolol/Dorzolamid zu untersuchen. Die visuell-bedingte Lebensqualität sei basierend auf einem Patientenfragebogen mittels der Glaukomsymptomskala (Glaucoma Symptom Scale; GSS) erhoben worden. Der 10-Item umfassende GSS erhebe sowohl okuläre Beschwerden als auch funktionale Beschwerden anhand einer Likert-Skala. Zu den Studienzeitpunkten 4 bzw. 8 Wochen habe sich eine statistisch signifikante Verbesserung (gemessen als höhere Werte auf der GSS Gesamtskala) bezüglich der Lebensqualität ($p < 0,001$) gezeigt. Die Autoren schlussfolgern, dass der Wechsel von einer konservierungsmittelhaltigen (Kombinations-)Therapie auf eine konservierungsmittelfreie (Kombinations-)Therapie die visuell-bedingte Lebensqualität der Patienten/innen signifikant verbessere.

Vor dem Hintergrund der genannten Vorteile von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten bittet die Santen GmbH den Gemeinsamen Bundesausschuss, im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung Anlage X (Aktualisierung von Vergleichsgrößen Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2) die Vorteile von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten zu berücksichtigen.

Bewertung:

In der Studie von **Abegoa Pinot 2014 [14]** wurde bei 80 Glaukom-Patienten/innen der Wechsel von konservierten Dorzolamid/Timolol-Augentropfen zu unkonservierten Dorzolamid/Timolol-Augentropfen nach 8 Wochen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe mit Randomisierung sowie fehlende Verblindung) ist diese Studie nicht geeignet einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

3.2 Auswertung der mündlichen Anhörung

In der mündlichen Anhörung wurde im Wesentlichen auf die Einwände der schriftlichen Stellungnahmen Bezug genommen.

Die Firma ratiopharm GmbH ist, wie auch die weiteren Stellungnehmer, der Auffassung, dass Augentropfen mit und ohne Konservierungsmittel nicht in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden sollten.

Die Firma Santen GmbH führt hierzu aus, dass Konservierungsmittel auf der Augenoberfläche Schädigungen verursachen, die bei langandauernder Verwendung - wie bei Patienten/innen mit einem Offenwinkelglaukom und der okulären Hypertension - gravierend seien. Diesbezüglich wird auf die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Unterlagen Bezug genommen, die zeigten, dass durch die Therapieumstellung von einem konservierungsmittelhaltigen auf ein konservierungsmittelfreies Produkt klinische und patientenrelevante Symptome signifikant reduziert werden können. Es besteht eine pharmakologisch-therapeutische Unvergleichbarkeit zwischen konservierten und unkonservierten Produkten in der Klasse der Carboanhydrasehemmer und deren Kombination, was insbesondere nach § 35 Abs. 1 SGB V bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen sei. Zudem verweist die Firma Santen GmbH auf die Verzerrung bei der Festbetragsberechnung zwischen Produkten mit Einzeldosisbehältnissen und solchen mit Mehrfachdosisbehältnis. Vor dem Hintergrund der therapeutischen Nichtvergleichbarkeit und der Verzerrung der Festbetragsberechnung spricht sich die Firma Santen GmbH bei den Carboanhydrasehemmern für die Schaffung von zwei separaten Festbetragsgruppen sowohl für die Monosubstanzen als auch die Kombinationsprodukte aus.

Die Firma Alcon Pharma GmbH spricht sich dafür aus, die Produkte Azopt® und Azarga® mit dem Wirkstoff Brinzolamid aus medizinischen und auch aus ökonomischen Gründen von der Bildung der Festbetragsgruppen auszunehmen. Als medizinische Gründe werden patientenrelevante medizinische Vorteile hinsichtlich einer besseren lokalen Verträglichkeit am Auge von Brinzolamid gegenüber Dorzolamid angeführt, so dass Azopt® und Azarga® regelmäßig für alle Patientengruppen und Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen wären und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen nicht zur Verfügung stünden. Diesbezüglich wird auf die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegten Metaanalysen, die Leitlinien zur Qualitätssicherung der Bundesapothekerkammer von 2006 sowie die unterschiedlichen Angaben zu Nebenwirkungen in den vorgelegten Fachinformationen verwiesen. Zu den ökonomischen Gründen wird ausgeführt, dass die gewählten Vergleichsgrößen ungeeignet seien und die geplante Festbetragsgruppenbildung nicht geeignet wäre, die Wirtschaftlichkeit der Versorgung zu verbessern. Brinzolamid sei als Mono- oder Kombinationsprodukt nur als Mehrfachdosenbehältnis erhältlich, während Dorzolamid auch in Einmaldosenbehältnissen vorliege. Da der Verwurf der Einzeldosisbehältnisse in die Berechnung der Packungsgröße einbezogen wird, entstünden bezogen auf einen gleichen Therapiezeitraum für Einmaldosenbehältnisse wesentlich höhere Therapiekosten als bei einem Mehrfachdosenbehältnis. Die Marktdynamik führe zu einer Erhöhung des Marktanteils von teureren Einmaldosenbehältnissen, die zudem ein erschwertes Handling für ältere Patienten/innen und auch eine erhöhte Verletzungsgefahr durch unvollständig entfernte Plastikreste an der Tropfspitze darstellen würden. Flächendeckende Rabattverträge ermöglichen schon heute eine wirtschaftliche Verordnung. Die Vergleichsgrößenbestimmung sei methodisch unsachgemäß, da sie sich nur auf die Wirkstoffmenge beziehe und den tatsächlichen unterschiedlichen Verbrauch im Alltag nicht abbilde. Dies verstoße gegen das Gleichhandlungsprinzip und könne beispielsweise bei Umstellung aller Patienten/innen von Azarga® im konservierten Mehrdosisbehältnis auf unkonservierte Einmaldosen mit dem Wirkstoff

Dorzolamid bei einer jahrzehntelangen Dauertherapie von zwanzig Jahren zu über 350 Millionen Euro Mehrkosten für die GKV führen.

Aus Sicht der Firma OmniVision GmbH sind Konservierungsmittel in Augentropfen nicht grundsätzlich infrage zu stellen, da sie unerwünschte mikrobiologische Veränderungen in Arzneimitteln verzögern und verhindern. Bei manifesten Augenoberflächenschäden, bei Konservierungsmittelallergie und beim Tragen von Kontaktlinsen wären konservierungsfreie Augentropfen jedoch unumgänglich. Die Firma OmniVision GmbH weist hierbei auch auf unkonservierte Augentropfen, die neuerdings in speziellen Flaschen mit entsprechenden Filtersystemen abgefüllt würden, hin. Nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V müssen die gebildeten Gruppen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Ausgenommen von diesen Gruppen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung auch wegen geringer Nebenwirkung bedeuten. Hinsichtlich der Nebenwirkungen von Konservierungsmitteln wird auf die in den Fachinformationen enthaltenen Warnhinweise für BAC-haltige Augentropfen bei kontinuierlicher Anwendung oder bei Kontaktlinsennutzung und auf die getrennte Gruppenbildung für Filmbildner mit und ohne Konservierungsstoffe hingewiesen. Augentropfen ohne Konservierungsmittel könnten in der gleichen Wirkstärke auch nie zum gleichen Preis wie Augentropfen mit Konservierungsmitteln angeboten werden, da ein Filtersystem in einem Mehrdosisbehältnis keine einfache Konstruktion, sondern kompliziert herzustellen und entsprechend teuer sei.

Hierzu ist festzustellen, dass die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil zeigt. Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen ergibt sich für Arzneimittel ohne Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid nicht. Es finden sich keine Hinweise für eine eingeschränkte Dauer der Anwendung konservierter Augentropfen. Auch das Tragen von Kontaktlinsen erfordert bei Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen lediglich einen Zeitraum von 15 Minuten nach dem Einträufeln, bevor diese wieder eingesetzt werden können. Zur Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden kommen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen, wie zum Beispiel Prostaglandin-Analoga, als medizinisch notwendige Verordnungsalternativen in Betracht (4. Kapitel § 24 Abs. 2 Satz 1 VerfO).

Vor dem Hintergrund, dass das bei der Anwendung von Dorzolamid beobachtete Brennen und Stechen meist nur leicht ist, kurzzeitig auftritt und nur sehr selten zu einem Therapieabbruch führt, werden die in Studien beobachteten Unterschiede in der Häufigkeit dieser nicht schwerwiegenden und meist vorübergehenden Nebenwirkung in der Regel als nicht therapierelevant eingestuft.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V hat der G-BA die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke festgelegt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird hierbei als Einzelwirkstärke der Wirkstoffgehalt in Mikrogramm pro 1 Milliliter herangezogen. Die sich daraus ergebenden Festbeträge für die Arzneimittel sind Erstattungshöchstgrenzen, zu denen die Krankenkassen die Kosten für verordnete Arzneimittel übernehmen, und zwar unabhängig möglicher Verwürfe oder tatsächlicher Verbräuche. Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Abs. 3 SGB V nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

Außerdem wurde von der Firma OmniVision GmbH im Rahmen der mündlichen Anhörung eine klinische und toxikologische Bewertung von Konservierungsmittel-haltigen und Konservierungsmittel-freien ophthalmologischen Lösungen zur Glaukomtherapie von Prof. Seibel als Berater der Firma OmniVision GmbH übergeben. In seinem Gutachten beschreibt Prof. Seibel die Notwendigkeit der Vermeidung einer mikrobiologischen Kontamination von Augentropfen, welche entweder durch Konservierungsmittel oder sterile Systeme erreicht werden könne. Es werden die Ergebnisse von in vitro - und vivo - Untersuchungen mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid (BAC) beschrieben. Darüber hinaus werden die Ergebnisse klinischer Untersuchungen zum Vergleich Konservierungsmittel-haltiger und Konservierungsmittel-freier Augentropfen angeführt, die hoch signifikante Unterschiede zugunsten Konservierungsmittel-freier Augentropfen zeigten.

Die einzelnen Kapitel und Aussagen werden wie folgt bewertet:

Zum 1. Kapitel „Benefit of preservatives in ophthalmic solution“:

Die beschriebenen Risiken einer mikrobiellen Kontamination von Augentropfen (**Baudouin et al. 2010; Kim et al. 2008**) stehen in keinem direkten Zusammenhang mit der geplanten Festbetragsgruppenbildung. Gleiches gilt für die angenommene Verbesserung einer Penetration verschiedener Wirkstoffe durch Benzalkoniumchlorid (**Baudouin et al. 2010**).

Zum 2. Kapitel „BAK and alternative preservatives“:

Bei den beschriebenen histopathologischen und entzündlichen Veränderungen auf der okulären Oberfläche durch die verschiedenen Konservierungsmittel wird auf die Ergebnisse von in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen (**Becquet et al. 1998, Baudouin et al. 2010**) verwiesen, die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet sind. Wie vom Gutachter selbst ausgeführt wird, sind diese Ergebnisse auch nicht konsistent mit denen klinischer Studien („*Although most in-vitro studies demonstrate significant ocular toxicity from BAK and to a lesser degree Polyquad and SofZia, it is not as clear and consistent in clinical trials*“).

Zum 3. Kapitel „In vitro ocular toxicity of BAK“ und 4. Kapitel „In vivo toxicity of BAK to eyes in animals“:

Die Ergebnisse von in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen sind grundsätzlich nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

Zum 5. Kapitel „Toxicity to human eyes“

Es ist richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK oder BAC), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. So wird z. B. in den verschiedenen Fachinformationen darauf hingewiesen, dass bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom, bei Patienten/innen mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten/innen, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt ist und solche Patienten/innen zudem bei längerer Anwendung überwacht werden müssen. Darüber hinaus finden sich in den Fachinformationen der Konservierungsmittel-haltigen Präparate aber keine Hinweise für Einschränkungen hinsichtlich der Dauer der Anwendung oder bei geplanten operativen Maßnahmen.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzgl. Keratitis punctata und/oder toxischer ulzerierender Keratitis ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid nicht. Ein Vergleich der Fachinformationen zu dieser Nebenwirkung zeigt beispielsweise, dass sowohl für das benzalkoniumhaltige Trusopt® als auch für das unkonservierte Trusopt-S® das Auftreten einer Keratitis superficialis punctata jeweils mit „häufig“ angegeben wird.

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt darüber hinaus ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Andererseits ist im Stellungnahmeverfahren und in der vorgelegten Literatur auf eine durch die Handhabung bedingte erhöhte Verletzungsgefahr des Auges durch Einzeldosisbehältnisse (ohne Konservierungsmittel) hingewiesen worden.

Baudouin et al. 2010 kommen in ihrer Übersichtsarbeit über Konservierungsmittel in Augentropfen zu dem Ergebnis, dass für Patienten/innen mit bestehender Ocular Surface Disease (OSD), für Patienten/innen, die Kombinationen von 2 oder mehr Arzneimitteln erhalten oder bei denen das Risiko für eine Operation besteht, sowie für alle Patienten/innen, die über mehrere Jahrzehnte eine Behandlung benötigen, Konservierungsmittel-freie Formulierungen einen klinisch relevanten Vorteil bieten würden (*„Therefore, for patients who are highly sensitive to preservatives because of preexisting or concomitant ocular surface diseases, for patients receiving combinations of two or more drugs, for those who are at risk of undergoing surgery, and finally for all patients who will need treatments over several decades, preservative-free formulations would provide clinically relevant benefits and should become a gold standard in ocular pharmacology in the near future.“*). Für die Frage der therapeutischen Verbesserung sind insbesondere direkte Vergleichsstudien relevant. Im Kapitel „5. Clinical evidence of preservative involvement“ gehen Baudouin et al. darauf ein, warum nur wenige prospektive Studien die Frage einer Schädigung durch Konservierungsmittel untersucht haben (*“Only very few prospective studies have addressed the question of the deleterious role of the preservative, in part because of the current lack of preservative-free compounds and to a large extent because a normal ocular surface will experience weak toxic effects after a short duration of treatment, especially with a monotherapy, that is at a low BAK exposure rate.“*) Im Folgenden benannt werden die Studien von **Ishibashi et al. 2003**, **Baudouin und de Lunardo 1998**, **Rolando et al. 1991**, **Nuzzi et al. 1998**, **Nelson et al. 1983** und **Ciancaglini et al. 2008**. In diesen Studien wurde die Tränenfilmaufrisszeit gemessen, der Schirmer I Test durchgeführt oder Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht und somit keine direkt patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Auch in der Beobachtungsstudie von Yalvac et al. 1995 wurde die Tränenfilmaufrisszeit gemessen, der Schirmer I Test durchgeführt und Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht. Zu **Martone et al. 2009**, **Rolle et al. 2003**, **Pisella et al. 2002** und **Jaenen et al. 2007** siehe dort. In den sog. Switching Studies von **Bron et al. 2003**, **Campagna et al. 1997**, **de Jong et al. 1994** und **Uusitalo et al. in press** handelt es sich um Vorher-Nachher-Vergleiche, die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet sind, weil sie ohne Vergleichsgruppe durchgeführt wurden.

Rossi et al. 2013 untersuchten mögliche Risikofaktoren für eine Ocular Surface Disease bei Glaukompatienten/innen in einer Beobachtungsstudie und kommen zu dem Ergebnis, dass die Anzahl der Medikamente, die Dauer der Anwendung und die BAK-Exposition Risikofaktoren für die Entwicklung einer OSD darstellen (*„There is clinical evidence that the number of medications, their prolonged use, and the total BAK exposure are risk factors to develop OSD in patients with glaucoma. To prevent OSD onset, BAK exposure and the number of topical medications should be reduced.“*).

Martone et al. 2009

In dieser Studie wurden bei 84 Patienten/innen mit primärem Offenwinkelglaukom oder erhöhtem Augeninnendruck und 20 Gesunden verschiedene Surrogat-Parameter (Hornhautsensibilität, Schirmer I Test, Tränenfilmaufrisszeit) erhoben und eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Ishibashi et al. 2003

Ishibashi et al. haben die kurzzeitigen Effekte (30 Minuten) 0,005%iger BAC-haltiger Augentropfen auf die Tränenfilmaufrisszeit und die korneale Fluorescein-Aufnahme an 20 Gesunden untersucht. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Miyake et al. 2001

Miyake et al. haben die Effekte mit BAC konservierter Timolol-Augentropfen, mit BAC konservierter und unkonservierter Augentropfen (ohne Wirkstoff) jeweils in Kombination mit Diclofenac (konserviert mit Chlorobutanol) oder Fluorometholon (konserviert mit BAC) auf die Blut-Kammerwasserschranke sowie das Auftreten cystoider Makulaödeme bei Patienten/innen nach einer Katarakt-Operation untersucht. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe, die nur mit Augentropfen ohne Konservierungsmittel behandelt wurde, lassen sich aus der Studie keine Rückschlüsse in Bezug auf klinisch relevante Vorteile unkonservierter Augentropfen ableiten.

Pisella et al. 2004

Pisella et al. haben die zellulären Effekte von Latanoprost konserviert mit BAC, Timolol konserviert mit BAC, Timolol unkonserviert untersucht. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Chung et al. 2006

Bei der Studie von Chung et al. handelt es sich ebenfalls um eine in vitro Untersuchung, die nicht geeignet ist, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Göbbels und Spitznas 1992

Göbbels und Spitznas haben den Einsatz konservierter und nicht konservierter Tränenersatzflüssigkeit bei 40 Patienten/innen mit Sicca-Syndrom untersucht. Bei den Patienten/innen, die 6 bis 9 mal täglich künstliche Tränenflüssigkeit konserviert oder unkonserviert anwendeten, wurde zu Beginn und nach 6 Wochen die Permeabilität des Hornhautepithels gemessen. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Zum 6. Kapitel „Comparisons of preserved an unpreserved ophthalmic solutions in human glaucoma treatment“

Zu den Studien, in denen Unterschiede hinsichtlich subjektiver Symptome und objektiver Befunde zugunsten unkonservierter Darreichungsformen gefunden worden seien, ist Folgendes festzustellen:

Pisella et al. 2002

In der Studie von Pisella et al. wurden 4107 Glaukom-Patienten/innen im Rahmen eines routinemäßigen Termins zu ihrer Medikation und dem Auftreten okulärer Symptome befragt bzw. hierzu untersucht. 3469 Patienten/innen (89 %) wurden mit Konservierungsmittelhaltigen Augentropfen (P), 552 Patienten/innen (13 %) mit Konservierungsmittel-freien Augentropfen behandelt (PF). 3 % der Patienten/innen erhielten eine Kombination aus Konservierungsmittelhaltigen und Konservierungsmittel-freien Augentropfen. Patienten/innen, die mit Konservierungsmittelhaltigen Augentropfen behandelt wurden, berichteten signifikant häufiger belastende Symptome als Patienten/innen, die Konservierungsmittel-freie Augentropfen erhielten. Die Ergebnisse der Studie werden aufgrund des Studiendesigns als nicht ausreichend valide eingestuft.

Jaenen et al. 2007

Jaenen et al. haben die Daten von 9658 Patienten/innen aus 4 verschiedenen Ländern (Italien, Frankreich, Belgien und Portugal), die mit Konservierungsmittelhaltigen oder -freien Augentropfen oder deren Kombinationen behandelt wurden, zusammengefasst. Hierbei sind auch die Ergebnisse von Pisella et al. 2002 mit eingeflossen. Patienten/innen, die mit Konservierungsmittelhaltigen Augentropfen behandelt wurden, berichteten signifikant häufiger belastende Symptome als Patienten/innen, die Konservierungsmittel-freie Augentropfen erhielten. Die Ergebnisse der Studie werden aufgrund des Studiendesigns als nicht ausreichend valide eingestuft.

Martone et al. 2009

Siehe oben.

Zum 7. Kapitel „Switches from preserved to unpreserved ophthalmic solutions in glaucoma treatment“

Zu den Studien, die belegen sollen, dass der Wechsel von einer Konservierungsmittelhaltigen zu einer Konservierungsmittel-freien Glaukomtherapie einen signifikanten Rückgang unerwünschter subjektiver und objektiver Symptome innerhalb von 6 bis 12 Wochen zeige, lässt sich feststellen, dass es sich nicht um direkte Vergleichsstudien handelt. Dabei haben Uusitalo et al. 2002 sowie Renieri et al. 2010 nur Patienten/innen mit bestehender Unverträglichkeit, die zugleich auch auf einen anderen Wirkstoff umgestellt wurden, in ihren Studien betrachtet. Hieraus lässt sich kein klinisch relevanter Vorteil unkonservierter Augentropfen in der Weise ableiten, die eine Bildung getrennter Festbetragsgruppen der Carboanhydrasehemmer sowie der Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol erforderlich machen würde.

Zudem ist festzustellen, dass die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung nicht dazu führt, dass Therapiemöglichkeiten eingeschränkt würden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen, wie z. B. Konservierungsmittel-freie Augentropfen aus der Gruppe der Prostaglandin-Analoga, nicht zur Verfügung stehen.

De Jong et al. 1994

De Jong et al haben bei 21 Patienten/innen mit Offenwinkel-Glaukom oder okulärer Hypertension die Permeabilität des Hornhautepithels und Autofluoreszenz der Hornhaut bei Anwendung konservierter Timolol-Augentropfen und 2 Wochen nach dem Wechsel zu unkonservierten Timolol-Augentropfen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe mit Randomisierung sowie fehlende Verblindung) und da keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht wurden, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Uusitalo et al. 2002

In der Studie von Uusitalo et al. wurde bei 158 Patienten/innen mit okulären Symptomen (Reizung/Brennen/Stechen, Fremdkörpergefühl, Tränenfluss, Juckreiz, trockenes Auge) die Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Wechsels von konservierten Latanoprost-Augentropfen zu unkonservierten Tafluprost-Augentropfen nach 6 sowie 12 Wochen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe mit Randomisierung sowie fehlende Verblindung) ist diese Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Renieri et al. 2010

Renieri et al haben in einer prospektiven, offenen, nicht vergleichenden und nicht interventionellen Studie bei 2298 Patienten/innen mit BAC-Unverträglichkeit die Wirksamkeit und Verträglichkeit von unkonservierten Dorzolamid/Timolol-Augentropfen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe mit Randomisierung sowie fehlende Verblindung) ist diese Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

Zum 8. Kapitel „Detrimental effects of preserved ophthalmological solutions in QoL”

Zu den Studien, die gezeigt hätten, dass sich durch trockene Augen und BAC die auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität verschlechterte:

Nordmann et al. 2003

Nordmann et al. untersuchten die auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität bei Glaukom-Patienten/innen. Angaben dazu, ob die Patienten/innen mit konservierten oder unkonservierten Augentropfen behandelt wurden, finden sich nicht. Es wird nicht in Frage gestellt, dass Nebenwirkungen einer Glaukomtherapie die Lebensqualität beeinflussen können. Die Ergebnisse der Studie stehen aber in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

Pisella et al. 2002

Siehe oben.

Miljanovic et al. 2007

Miljanovic et al. untersuchten die auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom im Vergleich zu solchen ohne. Es wird nicht in Frage gestellt, dass das Sicca-Syndrom Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Die Ergebnisse der Studie stehen aber in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

Baudouin 2008

Es handelt sich um eine unsystematische Übersichtsarbeit, die die Ergebnisse verschiedener Studien beschreibt und zusammenfasst. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass unkonservierte Augentropfen für Patienten/innen mit Unverträglichkeit oder bestehender Augenoberflächenerkrankung sowie für Patienten/innen, die 2 oder mehr Augentropfen anwenden sowie für Patienten/innen, die möglicherweise an den Augen operiert werden, sowie für alle Patienten/innen, die eine dauerhafte Therapie benötigen, einen Vorteil bieten würden. Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

Pouyeh et al. 2012

Pouyeh et al. untersuchten die auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität bei US-amerikanischen Veteranen in augenärztlicher Behandlung. Es wird nicht in Frage gestellt, dass Erkrankungen der Augenoberfläche Einfluss auf die Lebensqualität haben können. Die Ergebnisse der Studie stehen aber in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

Skalicky et al. 2012

In die Querschnittsstudie von Skalicky et al. wurden 124 Patienten/innen mit Glaukom unterschiedlichen Schweregrads eingeschlossen. Der Grad einer möglichen Augenoberflächenerkrankung und die Lebensqualität wurden anhand von Fragebögen (OSDI und GQL-15) ermittelt. Ergebnisparameter der Studie waren u. a. der OSDI-Score, der GQL-15 Score, Anzahl und Art der Glaukommedikation und die tägliche Menge Benzalkoniumchlorid. Die Autoren/innen kommen u. a. zu dem Ergebnis, dass mehr als 3 Tropfen BAK-haltiger Augentropfen täglich einen abhängigen Prädiktor für den OSDI-Score darstellen.

Rossi et al. 2013

Siehe oben.

Baudouin et al. 2013

Baudouin et al. untersuchten die Prävalenz sowie Risikofaktoren für Augenoberflächenerkrankungen bei 516 Glaukom-Patienten/innen. Neben der Bestimmung des Schweregrads der Glaukomerkrankung wurden zur Medikation die Wirkstoffklasse, der Behandlungsbeginn sowie vorherige Therapien/Medikation und Therapiewechsel aufgrund von Unverträglichkeiten erhoben. Angaben dazu, ob die Patienten/innen mit konservierten oder unkonservierten Augentropfen behandelt wurden, finden sich nicht. Insofern stehen die Ergebnisse der Studie in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

Zum 9. Kapitel „Detrimental effects of preservatives on patients’ adherence to glaucoma treatment”

Durch BAC verursachte subjektive und objektive Symptome verringerten die Adhärenz der Glaukomtherapie mit der offensichtlichen Konsequenz vermehrter unzureichender Behandlung mit schwerwiegenden Folgen für die spätere Sehfähigkeit der Patienten/innen.

Schwartz und Quigley 2008

Schwartz und Quigley beschäftigen sich in ihrer Übersichtarbeit mit Fragen der Adhärenz und Persistenz in der Glaukomtherapie ohne Bezug auf die Verwendung Konservierungsmittel-haltiger oder auch Konservierungsmittel-freier Augentropfen.

Baudouin 2008

Siehe oben.

Pisella et al. 2002

Siehe oben.

Jaenen et al. 2007

Siehe oben.

Lanzl and Kercher 2012

Lanzl und Kercher beschäftigen sich in ihrer Übersichtsarbeit mit der Frage „Konservierte Augentropfen und Adhärenz in der augenärztlichen Praxis“ und beschreiben unterschiedliche Arten der Nonadhärenz, deren Ursachen, Methoden zur Messung der Adhärenz sowie Möglichkeiten zu deren Verbesserung. Es wird allgemein ausgeführt, dass zur Vermeidung schädigender Effekte für die Augenoberfläche „Benzalkoniumchlorid-freie Präparate angeraten“ sind, ohne dies mit entsprechender Literatur zu belegen.

Rosin and Bell 2013

Rosin und Bell berichten in einer unsystematischen Übersichtsarbeit zur Toxizität von BAK-haltigen Timolol-Augentropfen und kommen insgesamt zu dem Schluss, dass sich mit Konservierungsmittel-freien Augentropfen durch Konservierungsmittel ausgelöste Nebenwirkungen vermeiden lassen würden, was letztlich zu einer verbesserten Compliance führe. Es wird dabei aber auch auf mögliche Nachteile Konservierungsmittel-freier Augentropfen z. B. in der Handhabung hingewiesen, welche wiederum zu einer Verschlechterung der Compliance führen könnten. Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

Zum 10. Kapitel „Effects of BAK on the trabecular system may result in aggravation of glaucoma“

Die im Zusammenhang mit einer möglichen Verschlechterung des Glaukoms durch BAK genannten in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen sind nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

Baudouin et al. 1999

Es handelt sich um in vitro und tierexperimentelle Untersuchungen, die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet sind.

Baudouin et al. 2010

Siehe oben.

Rasmussen et al. 2014

Rasmussen et al. haben experimentell in einem Tiermodell die Hypothese untersucht, dass BAK ein Glaukom auslösen oder verschlechtern könnte. Tiermodelle sind nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung zu belegen.

Zum 11. Kapitel „Less successful trabeculectomy after long term treatment with preserved eye drops“

Hinsichtlich der frühen postoperativen Phase und einer geplanten filtrierenden Glaukomchirurgie wird auf das im Artikel von van der Velden beschriebene Vorgehen verwiesen, dass vor der Operation der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa reduziert oder 4 bis 6 Wochen darauf verzichtet werden sollte, wenn keine konservierungsmittelfreien Tropfen verwendet werden.

Lanvin et al. 1990

Lanvin et al haben den Einfluss von Vor-Therapien auf den Erfolg einer Trabekulektomie untersucht. Betrachtet wurden 2 Gruppen von Patienten/innen. Eine Gruppe wurde vor der Trabekulektomie bis zu 8 Wochen mit Pilocarpin- bzw. Timolol-haltigen Augentropfen behandelt, während die andere Gruppe über mind. ein Jahr verschiedene topische Antiglaukomatosa (Adrenalin, Guanethidin, Pilocarpin und Timolol) erhielt. Die Autoren/innen kommen zu dem Ergebnis, dass insbesondere die Anzahl topischer Medikamente und die Höhe des Augeninnendrucks Einfluss auf den Erfolg einer Trabekulektomie hätten, wobei die Schwere der Erkrankung als möglicher Störfaktor nicht ausgeschlossen werden könne („*Our data suggest that previous medical therapy influences the outcome of subsequent trabeculectomy. However, the major question regarding our analysis is whether we have measured a confounding factor of disease severity, rather than a direct effect of numbers of topical agents.*“). Wenn die Autoren/innen darüber hinaus einen Zusammenhang mit den in den Augentropfen enthaltenen Konservierungsmitteln vermuten, kann dies aus der vorliegenden Studie so nicht geschlossen werden.

Pisella et al. 2002

Siehe oben.

Baudouin 2012

In seinem Artikel „Ocular Surface and External Filtration Surgery: Mutual Relationships“ beschreibt Baudouin mögliche Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Augenoberfläche und dem Erfolg operativer Massnahmen. Baudouin kommt zu dem Schluss, dass in Augentropfen enthaltene Konservierungsmittel zumindest teilweise für Veränderungen der Augenoberfläche mit verantwortlich sind („*As the preservative is at least in part responsible for such ocular surface changes, this compound should be avoided or reduced as much as possible in patients with severe glaucoma or requiring multiple therapy, most susceptible to undergo surgery, and those with clinically impaired ocular surface, like dry eye, allergic reactions, or blepharitis.*“). Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

Thieme und van der Velden 2012

Thieme und van der Velden beschreiben in ihrem Artikel „Konservierungsmittel aus Sicht der Glaukomchirurgie“. Demnach scheint der langjährige Einsatz von (konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa) den Erfolg der Trabekulektomie negativ zu beeinflussen, weshalb der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa vor der Operation reduziert werden sollte. Vor einer Trabekulektomie würde in vielen Fällen zu einer völligen Karenz von 4 bis 6 Wochen vor der Operation geraten. Sinnvoller erscheint den Autoren/innen jedoch ein kompletter Verzicht von konservierungsmittelhaltigen Tropfen bei der langfristigen Behandlung von Glaukopatienten/innen. Hierdurch würde eine höhere Erfolgsrate für eine möglicherweise später notwendige Trabekulektomie gesichert.

Rosin and Bell 2013

Siehe oben.

Boimer and Birt 2013

Boimer und Birt haben in der sog. PESO-Studie retrospektiv den Einfluss von BAK auf das Versagen einer Trabekulektomie anhand von 128 Patienten(innen)akten untersucht. Die Autoren/innen weisen selbst auf die Limitationen einer solchen retrospektiven Studie mit geringen Patienten(innen)zahlen hin und regen die Durchführung einer prospektiven Studie an. („[...] *future work should prospectively evaluate surgical outcomes in patients receiving preserved versus BAK-free versus completely nonpreserved medical regimens preoperatively. Such a study would offer very strong evidence for the impact of BAK on surgical success, without the biases inherent in retrospective, smaller studies. We recognize that this study is limited by its retrospective nature. [...] This study identifies BAK specifically as the most likely etiologic agent.*“).

Rasmussen et al. 2014

Siehe oben.

Zum 12. Kapitel „Recommendations not to use preserved ophthalmic solutions“

Es wird auf die verschiedenen Empfehlungen möglichst auf Konservierungsmittel in Augentropfen zu verzichten hingewiesen.

Hierzu im Einzelnen:

Huber-van der Velden et al 2012

In dem Übersichtsartikel werden Erkenntnisse aus in-vitro Studien, tierexperimentellen Studien sowie klinisch morphologischen Studien mit Konservierungsmitteln beschrieben. Für die Frage der therapeutischen Verbesserung sind klinische Studien relevant. Zu diesen wird ausgeführt, dass Veränderungen im konjunktivalen Bindegewebe hohe klinische Relevanz haben, „da eine direkte Korrelation zwischen Fibrosegrad und dem Misserfolg von filtrierenden Glaukomoperationen besteht [10].“ Bei der zugrundeliegenden Quelle handelt es sich um Broadway DC, Grierson I, O'brien C et al (1994) „Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery.“ (Arch Ophthalmol 112:1446–1454). Broadway et al. haben in ihrer Studie untersucht, welchen Effekt unterschiedliche antiglaukomatöse Therapien (Betablocker allein, in Kombination mit Miotika oder in Kombination mit Miotika und Sympathomimetika) auf den Erfolg einer filtrierenden Glaukomchirurgie haben. Konservierungsmittel wurden dabei nicht betrachtet.

Anwar et al. 2013

Anwar et al. fassen in ihrer Übersichtsarbeit den derzeitigen Stand der Literatur sowie von Empfehlungen zur Glaukomtherapie und zu Augenoberflächenerkrankungen zusammen. Für Patienten/innen mit Erkrankungen der Augenoberfläche wird im Ergebnis folgendes Vorgehen vorgeschlagen: Verwendung künstlicher Tränenflüssigkeit, ggf. Erwägen einer kurzfristigen Corticosteroid- oder Cyclosporin-Gabe, bei Versagen dieser Behandlung besteht Verdacht auf eine allergische Reaktion und die Wirkstoffklasse sollte gewechselt werden, bei weiterbestehenden Problemen nach Wechsel der Wirkstoffklasse besteht Verdacht auf eine BAK-Allergie und Konservierungsmittelfreie Augentropfen sollten eingesetzt werden (*“Patients with OSD need to be addressed with a stepladder approach. After recognition of the problem, use of artificial tears is essential with lubricating gel and ointment added if needed. Short-term use of mild corticosteroids should be considered, although being watchful for steroid-induced elevation in IOP. Use of topical 0.05% cyclosporine should also be considered although not well studied in patients with glaucoma related OSD. When treatment of OSD is not showing clinical improvement, there must be a high index of suspicion for ocular allergy that should be treated with discontinuation and subsequent trial of a different class of active compound, keeping in mind cross-reactivity. Allergy to BAK should be suspected when there is documented intolerance of multiple medication classes, and, in these cases, a BAK-free or preservative-free medication prescribed.”*).

Messmer 2012

In der Veröffentlichung von Messmer 2012 wird beschrieben, dass „ein gewisses Maß an Toxizität von Konservierungsstoffen unumgänglich [ist]. Ausschlaggebend für die okuläre Toleranz von Konservierungsmitteln sind deren Konzentration, Kombination, chemische Reinheit, die Häufigkeit der Anwendung und die Anwendungsdauer, der pathophysiologische Zustand der Hornhaut sowie der Zusatz von Viskositätserhöhenden Stoffen. Konservierungsmittel, und hier vor allem BAK, wirken sich negativ auf den Tränenfilm und die Augenoberfläche aus.“ Es werden folgende „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“, benannt: ein manifester Augenoberflächenschaden, eine Tropffrequenz > 4-mal/Tag oder eine Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten, eine gesicherte Allergie auf Konservierungsmittel sowie das Tragen von Kontaktlinsen, die frühe postoperative Phase und eine geplante filtrierende Glaukomchirurgie.

Das Vorliegen einer Schädigung der Augenoberfläche schließt den Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen nicht grundsätzlich aus, erfordert aber eine engmaschige Überwachung (vgl. z. B. Fachinformation LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen). Auch das Tragen von Kontaktlinsen erfordert bei Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen lediglich einen Zeitraum von 15 min nach dem Einträufeln, bevor diese wieder eingesetzt werden können (vgl. z. B. Fachinformationen Trusopt® oder Azopt® Augentropfen). Anders als bei den Filmbildnern, für die aufgrund der mehrmals täglichen Anwendung getrennte Festbetriebsgruppen (mit und ohne Konservierungsmittel) gebildet wurden, ist bei den Carboanhydrasehemmern nur eine zwei oder drei Mal tägliche Anwendung vorgesehen. Das Auftreten von Allergien ist nicht spezifisch für Konservierungsmittel, sondern kann auch alle anderen Inhaltsstoffe betreffen. Ähnlich wie das Auftreten einer Allergie ist auch bei einer Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten (mit Konservierungsmitteln) nicht grundsätzlich, sondern nur im Einzelfall mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Hinsichtlich der frühen postoperativen Phase und einer geplanten filtrierenden Glaukomchirurgie wird auf den Artikel von van der Velden in der gleichen Zeitschrift verwiesen, in dem ausgeführt wird, dass vor der Operation der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa reduziert oder darauf 4 bis 6 Wochen verzichtet werden sollte, wenn keine konservierungsmittelfreien Tropfen verwendet werden. Insofern stellen die von Messmer beschriebenen „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“ keine Situationen dar, in der unkonservierte Augentropfen für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar wären.

Baudouin et al. 2010

Siehe oben.

Rosin and Bell 2013

Siehe oben.

Bagnis et al. 2011

Bagnis et al. kommen in ihrer Übersichtsarbeit zu der generellen Aussage, dass BAK-freie Augentropfen für Patienten/innen mit Sicca-Syndrom oder Erkrankungen der Augenoberfläche, Patienten/innen, die mit unterschiedlichen Augentropfen behandelt werden, für die eine dauerhafte über mehrere Jahre andauernde topische oder eine operative Glaukom-Behandlung erwartet wird, eingesetzt werden sollten (*„As a general rule, preservative-free eyedrops could be particularly beneficial to patients with the following characteristics (Baudouin, 2008 and Bagnis et al., 2011; European Glaucoma Society, 2008a, European Glaucoma Society, 2008b and European Glaucoma Society, 2008c):*

- *pre-existing or concomitant dry eye/ocular surface disease*
- *those receiving a multidrug topical treatment*
- *those whose treatments are expected to last over several years/decades*
- *those who are about to undergo glaucoma surgery.*

Patients showing one or more of these features are likely to benefit from BAK-free formulations as well as from minimizing the exposure to BAK by the use of fixed combined preparations.”)

Alm 2014

Diese Übersichtsarbeit befasst sich insbesondere mit dem Einsatz von Latanoprost in der Glaukomtherapie. In der vergleichenden Betrachtung mit den anderen Prostaglandin-Analoga kommt der Autor zu dem Schluss, dass Latanoprost eine vergleichbare Effektivität zu Bimatoprost (*„In summary, the considerable amount of data available indicates that latanoprost is equally effective as bimatoprost.“*) und Travoprost (*„The overall results from randomized studies therefore show that latanoprost is as effective as travoprost.“*) sowie Tafluprost (*„Overall, the relatively restricted amount of data suggests no clinically difference“*) aufweist. Insofern sprechen die Ergebnisse von Alm für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der Prostaglandin-Analoga. Hinsichtlich des Einsatzes von Konservierungsmitteln wird auf die Studien von **Pisella et al. 2002**, **Jaenen et al. 2007**, **Bron et al. 2003** und **Rouland et al. 2011** Bezug genommen. Zu Pisella et al. 2002 und Jaenen et al. 2007 siehe dort. Die Studie von Bron et al. 2003 liegt nicht im Volltext vor; dem Titel nach vergleicht diese aber eine 2-mal tägliche Timolol Anwendung mit einer 1-mal täglichen Anwendung eines Konservierungsmittel-freien Betablockers und ist somit nicht auf die Fragestellung übertragbar. Die CARAT-Studie von Rouland et al. 2011 befasst sich mit der Anwendung von Konservierungsmittel-freien Betablockern und liegt ebenfalls nicht im Volltext vor.

Zum 13. Kapitel „Preservative induced toxicity causing secondary sequelae and costs“

Es wird ausgeführt, dass durch die Toxizität von Konservierungsmitteln verursachte gesundheitliche Probleme mit zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden seien.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung nicht dazu führt, dass Therapiemöglichkeiten eingeschränkt würden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen, wie z. B. Konservierungsmittel-freie Augentropfen aus der Gruppe der Prostaglandin-Analoga, nicht zur Verfügung stehen.

Servat and Bernadino 2011

In ihrer Übersichtsarbeit kommen Servat und Bernadino zu dem Ergebnis, dass Ärzte/innen bei der Wahl einer antiglaukomatösen Therapie deren mögliche Effekte auf das Augenlid und die Augenoberfläche berücksichtigen sollten. Es wird geschlussfolgert, dass sowohl ein Wechsel der Wirkstoffklasse, der Einsatz von Corticosteroiden, die häufige Befeuchtung der Augen und eine Reduktion der Konservierungsmittel-Exposition möglicherweise Nebenwirkungen vermeidet und die Adhärenz der Patienten erhöht (*„Changing the topical medication to a different class, use of corticosteroids, frequent lubrication, and reducing exposure to preservatives may reduce adverse events, which could lead to better tolerability, fewer treatment discontinuations and higher levels of adherence in patients treated with antiglaucoma medications. This in turn would improve outcomes for these patients, in terms of both glaucoma management and quality of life, which may contribute to reducing the costs of long-term glaucoma complications.“*)

Baudouin et al. 2010

Siehe oben.

Zum 14. Kapitel „Expenditures for the development and production of preservative free eye drops“

Angaben zu Ausgaben für Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln stehen in keinem direkten Zusammenhang zu den Voraussetzungen einer Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlagen IX und X der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung
Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
Kombinationen von Carboanhydrasehemmern
mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Mai 2016
von 10.02 Uhr bis 10.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alcon Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hesse

Herr Jahn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Omni Vision GmbH:**

Herr Wunner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Herr Brandenburg

Frau Rath

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santen GmbH:**

Herr Dr. Schmöller

Beginn: 10.02 Uhr

(Die Anzuhörenden betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Meine verehrte Frau Rath, meine Herren! Herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur mündlichen Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V.

Wir befinden uns in einem Verfahren zur Änderung der Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie – hier konkret: Festbetragsgruppenbildung, eine Gruppe 1 in Stufe 2 und eine Gruppe1 in Stufe 3.

In diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind Einwendungen vorgetragen worden von Alcon Pharma GmbH, von OmniVision GmbH, von ratiopharm GmbH und von der Santen GmbH.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Gemeldet für Alcon sind Herr Dr. Hesse und Herr Jahn. - Sie sind hier. Für Omni ist Herr Wunner hier. Für ratiopharm sind Herr Brandenburg und Frau Rath anwesend. Für Santen ist Herr Dr. Schmöller hier. Danke, seien Sie uns herzlich willkommen.

Ein verfahrensleitender Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bei Wortmeldungen bitte das Mikrophon und nennen jeweils Ihren Namen und das Unternehmen.

Kurz zur Einführung, bevor ich Ihnen das Wort gebe: Alle Stellungnehmer haben in ihren Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass es patientenrelevante Schädigungen durch Konservierungsmittel in Augentropfen geben könne, insbesondere bei Patienten mit manifestem Augenflächenschaden, mit gesicherter Konservierungsmittelallergie, mit Kontaktlinsen, und fordern deshalb, dass in beiden geplanten Gruppen differenziert wird: dass man im Prinzip statt der zwei Gruppen vier Gruppen bildet, nämlich einmal mit Konservierungsmittel, einmal ohne Konservierungsmittel, damit konservierungsmittelfreie Präparate den Patienten, die ihrer bedürftig sind, auf jeden Fall zur Verfügung stünden.

Darüber hinaus hat Alcon Pharma GmbH noch spezielle Einwendungen vorgetragen, die ihr Produkt betreffen; dazu werden wir gleich noch etwas hören.

Mein Vorschlag wäre, dass Sie Ihre Einwendungen hier kurz noch einmal vortragen – entweder gesammelt oder jeder für sich -, wobei es vermieden werden sollte, dass jeder auf die besondere Bedeutung der Differenzierung zwischen konservierungsfreien und konservierungsmittelhaltigen Augentropfen eingeht. Das ist ja Ihr gemeinsames Anliegen und kann vielleicht von einem vorgetragen werden.

Wir würden im Bedarfsfall Fragen stellen, wobei diese Diskussion, die wir jetzt heute führen, in der Vergangenheit bereits mehrfach geführt worden ist. Wir haben hier heute auch keine Fachgesellschaft, die sich zu dieser Anhörung angemeldet hat, weil diese Fragestellung mit den entsprechenden Kreisen ja in anderen Behufen hier auch schon diskutiert worden ist.

Wer von Ihnen möchte beginnen? - Wir beginnen mit Herrn Dr. Schmöller. Bitte schön!

Herr Dr. Schmöller (Santen GmbH):

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Prof. Dr. Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren, ich bedanke mich im Namen der Santen GmbH recht herzlich für die Einladung und die Möglichkeit, hier noch einmal zur Bildung der Festbetragsgruppe für die Carboanhydrasehemmer sowie die Kombination mit Timolol Stellung zu nehmen.

Ich bin Manager für Market Access in Europa und unter anderem zuständig für das Glaukom-Portfolio von Santen in Deutschland. Santen ist nun zum dritten Mal bei einer Anhörung hier in den Geschäftsräumen des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zum ersten Mal waren wir im Mai 2015 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung unseres Glaukombinationsproduktes TAPIQOM hier, zum zweiten Mal im Rahmen der Anhörung zur Bildung der Festbetragsgruppe für die Prostaglandine im vergangenen Jahr. Heute sind wir zur Diskussion der Festbetragsgruppenbildung für die Carboanhydrasehemmer und deren Kombinationen bei Ihnen.

Für uns hängen die drei Verfahren eng zusammen. Die grundlegende Frage, die wir diskutieren, ist die nach der Vergleichbarkeit von Produkten auf Basis eines Wirkstoffs: einmal als konservierungsmittelfreies Präparat im Einzeldosisbehältnis und einmal als konserviertes Produkt in der Flasche.

Wir als Santen stehen grundsätzlich für die klare Unterscheidung zwischen konservierungsmittelhaltigen und unkonservierten Produkten. Wie wir insbesondere auch in unserem Nutzendossier zu TAPIQOM dargelegt und auch belegt haben, können Konservierungsmittel auf der Augenoberfläche Schädigungen verursachen. Diese schädigende Wirkung des Konservierungsmittels ist gerade bei langandauernder Verwendung wie bei Patienten mit einem Offenwinkelglaukom und der okulären Hypertension gravierend.

Wie gewünscht, werde ich nicht verstärkt darauf eingehen, welche Nachteile durch Konservierungsmittel bestehen. Das haben wir tatsächlich schon sehr häufig diskutiert. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass es durch Konservierungsmittel zu Schädigungen kommen kann, die aus unserer Sicht auch patientenrelevant sind – sei es durch Jucken, Brennen etc. – und dass es auch Evidenzen gibt, die zeigen, dass durch die Therapieumstellung von einem konservierungsmittelhaltigen auf ein konservierungsmittelfreies Produkt diese klinischen und patientenrelevanten Symptome signifikant reduziert werden können.

Unter der Nichtberücksichtigung der von uns präsentierten Evidenz hat der G-BA in seinem Entscheid zu TAPIQOM darauf verzichtet, zwischen konservierungsmittelhaltigen und –freien Arzneimitteln zu unterscheiden. Konsequenterweise wurden im Festbetragsverfahren zur Wirkstoffklasse der Prostaglandine sowie deren Kombination beide Darreichungsformen zusammen aufgerufen, und ebenso wurde auch für das aktuelle Festbetragsverfahren der Carboanhydrasehemmer verfahren.

Aus unserer Sicht besteht eine pharmakologisch-therapeutische Unvergleichbarkeit zwischen konservierten und unkonservierten Produkten in der Klasse der Carboanhydrasehemmer und deren Kombination, was insbesondere nach § 35 Abs. 1 SGB V bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen ist.

Bereits in der Anhörung zum Festbetragsverfahren zur Klasse der Prostaglandine im November 2015 haben wir zudem gemeinsam die Verzerrung bei der Festbetragsberechnung durch Produkte im Einzeldosisbehältnis versus Mehrfachbehältnis diskutiert. Vor dem Hintergrund der therapeutischen Nichtvergleichbarkeit und auch der Verzerrung der Festbetragsberechnung plädieren wir bei den Carboanhydrasehemmern für die Schaffung von zwei separaten Festbetragsgruppen sowohl für die Monosubstanzen als auch die Kombinationsprodukte.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön, Herr Dr. Schmöller. - Wer ist der Nächste? - Herr Hesse, bitte.

Herr Dr. Hesse (Alcon Pharma GmbH):

Vielen Dank für die Möglichkeit, zur vorgeschlagenen Festbetragsgruppenbildung bei Carboanhydrasehemmern sowie bei den Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol Stellung zu nehmen.

Mein Name ist Ingo Hesse. Ich arbeite als Market-Access-Manager bei Alcon Pharma GmbH. Außer mir ist Herr Markus Jahn, Head Pricing von Novartis Pharma, anwesend.

Wir sind der Meinung, dass unsere Produkte Azopt und Azarga aus medizinischen und auch aus ökonomischen Gründen von der Bildung der Festbetragsgruppen auszunehmen sind. Das möchten wir im Folgenden kurz begründen. Zu den medizinischen Gründen zuerst:

Azopt und Azarga weisen gegenüber Vergleichsprodukten mit Dorzolamid patientenrelevante medizinische Vorteile auf, sodass die geplante Gruppenbildung zu dem medizinischem Standard entsprechende Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet einschränkt, da Azarga aufgrund des physiologischen pH-Werts und seiner damit signifikant besseren lokalen Verträglichkeit am Auge regelmäßig für alle Patientengruppen und Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen nicht zur Verfügung stehen.

Kurz zur Evidenz: Wie schon in den Stellungnahmen ausführlich dargestellt, zeigen mehrere Metaanalysen mit annähernd einhundert Studien und über 13.000 Patienten mit dem Evidenzgrad Ia bis Ib zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Monocarboanhydrasehemmerwirkstoffe Brinzolamid – also Azopt – und Dorzolamid – Trusopt – sowie für die Kombinationsprodukte Azarga und Cosopt eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich ihrer Ergebnisse auf. Beide Gruppen weisen eine vergleichbare klinisch-relevante drucksenkende Wirkung auf, während Brinzolamid signifikant weniger okuläre Nebenwirkungen und eine deutlich bessere Verträglichkeit versus Dorzolamid zeigt.

Weiterhin heben die Leitlinien zur Qualitätssicherung der Bundesapothekerkammer von 2006 die Bedeutung des pH-Wertes für die Verträglichkeit am Auge hervor. Schließlich listet die Fachinformation Trusopt – das ist der Wirkstoff Dorzolamid – in der Kategorie „sehr häufig, ≤ 1 von 10^4 “ die Nebenwirkungen Brennen und Stechen auf. Die Fachinformation von Azopt listet in der Kategorie „sehr häufig, < 1 von 10^4 “ keinerlei Nebenwirkungen auf.

Zu den ökonomischen Gründen. Zum einen ist die geplante Festbetragsgruppenbildung nicht geeignet, die Wirtschaftlichkeit der Versorgung zu verbessern. Zum anderen sind die gewählten Vergleichsgrößen ungeeignet.

Warum ist die Wirtschaftlichkeit der Maßnahme fraglich? Das von Alcon angebotene Brinzolamid ist als Mono- oder Kombinationsprodukt nur als Mehrfachdosenbehältnis erhältlich, während Dorzolamid auch als Einmaldosenbehältnis vorliegt.

Einmaldosen haben einen Verwurf von bis zu 75 Prozent, weil angebrochene Einmaldosenbehältnisse laut Fachinformation nach Öffnung zu entsorgen sind. Dieser Verwurf wird aber voll in die Berechnung der Packungsgröße einbezogen, sodass bezogen auf einen gleichen Therapiezeitraum die Einmaldosen wesentlich höhere Therapiekosten erzeugen als die Mehrfachdosen. Dies kann zu folgender Dynamik führen: Erhöhung des Marktanteils von Einmaldosen, die schon heute bezogen auf den gleichen Therapiezeitraum teurer sind als die Mehrfachdosen.

Wenn Azarga nicht zum Festbetrag verfügbar sein sollte, ist eine aufzahlungsfreie Versorgung von Patienten mit empfindlichen Augen zum Festbetrag allenfalls durch eine Umstellung auf konservierte Einmaldosen möglich, was den Anteil der Einmaldosen noch einmal nach oben schnellen ließe. Das heißt, die Marktdynamik führt dazu, dass teurere Einmaldosen forciert werden. Zusätzlich bedeutet dies ein erschwertes Handling für ältere Patienten und auch eine erhöhte Verletzungsgefahr durch unvollständig entfernte Plastikreste an der Tropfspitze.

Im Gegensatz hierzu ermöglichen flächendeckende Rabattverträge schon heute eine wirtschaftliche Verordnung. Durch die bereits existierenden Rabattverträge und die neu von Alcon im Jahre 2016 abgeschlossenen Rabattverträge zu Azopt und Azarga hat sich das Verordnungsvolumen unter Rabattvertrag noch einmal signifikant erhöht. Es dürfte aktuell für GKV-versicherte Patienten bei ca. 70 Prozent für Azopt bzw. 80 Prozent für Azarga liegen.

Warum ist die Vergleichsgröße fraglich? Die Vergleichsgröße ist methodisch unsachgemäß, da sie sich nur auf die Wirkstoffmenge bezieht und da sie den tatsächlichen unterschiedlichen Verbrauch - bedingt durch den hohen Verwurf bei den Einmaldosen - im Alltag nicht abbildet. Dies verstößt nicht nur gegen das Gleichhandlungsprinzip, sondern kann für die Kassen unnötig teuer werden.

Abschließend möchten wir die Sachlage an einem konkreten Beispiel aus der angestrebten Kombination Carboanhydrasehemmer Festbetragsgruppe auf der Grundlage der vom G-BA vorgeschlagenen Vergleichsgrößen verdeutlichen:

Die Therapiekosten für ein Jahr mit Azarga betragen dem AVP nach auf Basis der N2-Packungen etwa 234 Euro. Steht das gut verträgliche Brinzolamid-Kombinationsprodukt nicht zum Festbetrag zur Verfügung, würde ein großer Teil der Patienten auf unkonservierte Einmaldosen mit dem Wirkstoff Dorzolamid ausweichen müssen und hier 522 Euro benötigen, also gut das Doppelte als mit Azarga. Bei jahrzehntelanger Dauertherapie – sagen wir zwanzig Jahre – und Umstellung aller Azarga-GKV-Patienten auf Einmaldosen betragen die Mehrkosten für die GKV über 350 Millionen Euro.

Zusammenfassend möchten wir daher feststellen: 1. Die Bildung der Festbetragsgruppen wird aufgrund der zu erwartenden Marktdynamik zumindest bei den Carboanhydrasehemmer-Kombinationsprodukten zu einer Verschiebung hin zu Einmaldosen führen.

2. Diese Verschiebung hin zu Einmaldosen birgt, wie im Beispiel dargelegt, ein hohes wirtschaftliches Risiko für die Krankenkassen und gefährdet die Einsparziele.

3. Die Wirkstoffe Brinzolamid und Dorzolamid können nicht in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden, weil aufgrund des signifikant unterschiedlichen patientenrelevanten Nebenwirkungsprofils, wie in Metaanalysen und in der Fachinformation belegt, medizinisch relevant Unterschiedliches in einen Topf geworfen wird und damit Patientenansprüche verkürzt werden.

4. Nicht zuletzt erscheint uns eine gemeinsame Gruppe mit Benzalkoniumchlorid konservierten und unkonservierten Produkten nicht sachgemäß.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir beantworten gerne Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön, Herr Dr. Hesse. Wer möchte als Nächster? Herr Wunner, bitte.

Herr Wunner (OmniVision GmbH):

Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Ich spreche zu Ihnen als Manager Health Care der OmniVision GmbH, einem privaten deutschen mittelständischen Pharmaunternehmen.

OmniVision vertreibt primär Arzneimittel zur Behandlung von Augenerkrankungen. Ich bin zum ersten Mal zu einer mündlichen Anhörung eingeladen und habe daher keine Routine in derartigen Erörterungen; ich bitte dies zu würdigen. Wir, die Firma OmniVision, verfügen nicht über die Ressourcen von Pharmakonzernen, bei denen sich ganze Stäbe von Mitarbeitern mit dem Thema Festbeträge beschäftigen könnten. Daher trete ich hier auch ohne Verstärkung auf.

Zu allererst freue ich mich, dass der G-BA bei der anstehenden Gruppenbildung zu einer mündlichen Anhörung eingeladen hat, um sich sachkundig zu machen.

Grundsätzlich gilt, wenn ich über Carboanhydrase spreche, dass es immer auch die Fixkombination mit Timolol einschließt. Es geht bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung nicht um eine neue Wirkstoffgruppe, sondern um eine etablierte Therapie. Es stellt sich daher auch nicht die Frage der wissenschaftlichen Sinnhaftigkeit der Therapie. Es stellt sich aber sehr wohl die Frage – und die ist von grundsätzlicher Bedeutung –, ob wir in Deutschland gravierende Nebenwirkungen von Konservierungsmitteln in Augentropfen als therapie-relevant betrachten wollen. Die Frage der Festbetragsgruppenbildung der Carboanhydrasehemmer verkürzt sich daher auf die Frage, die Sie auch schon aufgeworfen haben, ob spezielle Arzneimittelformen ohne Konservierungsmittel und damit deutlich weniger Nebenwirkungen in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe mit Augentropfen mit Konservierungsmitteln zusammengefasst werden können.

Es wäre grundsätzlich falsch, Augentropfen mit Konservierungsmitteln zu verdammen. Daher möchte ich das Pro und Kontra der Konservierungsmittel kurz beleuchten: Augenarzneimittel werden keimfrei hergestellt oder sterilisiert. Beim Gebrauch kommen unvermeidlich Keime in die Flasche und können sich dort vermehren, es sei denn, die Tropfen enthalten antibakterielle Wirkstoffe. Um die Verkeimung zumindest zu beschränken, sind wässrigen Augenzubereitungen wie Augentropfen, die länger als 24 Stunden benutzt werden, Konservierungsmittel zugesetzt.

Die Konzentration des Konservierungsmittels ist so bemessen, dass seine keimtötende Wirkung etwa vier Wochen lang gewährleistet ist. Danach sollten angebrochene Augentropfen nicht mehr verwendet werden.

Unkonservierte Augentropfen sind neuerdings in speziellen Flaschen mit entsprechenden Filtersystemen abgefüllt, aus denen man zwar Tropfen herausdrücken kann, aber in die nichts hineingelangen kann. Wer mit diesen Produkten nicht zurechtkommt, kann zu unkonservierten Einzeldosen greifen, die in kleinen Pipetten abgefüllt sind. Diese dienen dem einmaligen Gebrauch und müssen danach verworfen werden. Übertriebene Sparsamkeit kann die Augengesundheit gefährden.

Konservierungsmittel können die Augen schädigen. Das gilt besonders, wenn die Mittel über einen langen Zeitraum an erkrankten Augen angewendet werden. Die Hornhaut, die bereits geschädigt ist, und Menschen mit dem Beschwerdebild des trockenen Auges und Kontaktlin-senträger sind demgegenüber besonders empfindlich. Sie sollten auf konservierungsmittelfreie Produkte zurückgreifen, um ein Fortschreiten der Beeinträchtigung zu verhindern.

Als Dauernutzer von Augentropfen kann ich aus eigener Erfahrung sagen, dass man den Unterschied zwischen konserviert und unkonserviert sehr deutlich spürt.

Was das Risiko der unerwünschten Wirkung angeht, gilt Benzalkoniumchlorid als das problematischste Konservierungsmittel, und darüber sprechen wir bei den Carboanhydrasehemmern, die damit konserviert sind.

Des Weiteren erlaube ich mir, auf eine rechtliche Problematik der vorgesehenen Gruppenbildung einzugehen. Nebenwirkungen sind ein Differenzierungsmerkmal der Festbetragsgruppenbildung. In § 35 Abs. 1 SGB V ist dazu vermerkt:

Diese nach S. 2 Nr. 2 und 3 gebildeten Gruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Ausgenommen von diesen Gruppen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung auch wegen geringer Nebenwirkung bedeuten.

In unserer schriftlichen Stellungnahme finden Sie Studien dazu. Ergänzend möchte ich darauf hinweisen, dass sich auch in den Fachinformationen entsprechende Hinweise finden. Ich werde sie nicht einzeln vorlesen, da Ihnen diese Dinge vorliegen.

In diesen Fachinformationen sind praktisch die Warnhinweise für BAC-haltige, also benzalkoniumchloridhaltige Augentropfen niedergelegt, und man könnte damit auch sagen: Finger weg von Augentropfen mit Konservierungsmitteln bei kontinuierlicher Anwendung oder bei Kontaktlinsennutzung!

Wir haben die Studien zum Themenbereich Konservierungsstoffe noch einmal zusammengefasst und eine entsprechende Übersichtsarbeit von Prof. Seibel beigefügt, die ich Ihnen nach der Anhörung überreichen werde.

Bitte gestatten Sie mir auch den Hinweis, dass bei der Festbetragsgruppenbildung für Filmbildner der Gemeinsame Bundesausschuss eine Gruppentrennung zwischen Filmbildnern mit und ohne Konservierungsstoffe vorgenommen hat. Auch bei den Filmbildnern handelt es sich um Ophthalmika, und die Nebenwirkungen, Wechselwirkungen der Konservierungsstoffe sind identisch. Damals getrennte Gruppen – heute Containergruppen – dafür gibt es keine wissenschaftlichen Argumente.

Da Augentropfen ohne Konservierungsmittel hinsichtlich Entwicklung, Produktion, Wirksamkeit, Sicherheit und Zulassung als eigenständig zu betrachten sind, sind sie auch als eigenständige Festbetragsgruppe darzustellen. Der Hinweis auf Wechselwirkungen ist Teil der Zulassungsunterlagen und wird in den Fachinformationen dargelegt. Diese sind wiederum Basis der Festbetragsgruppenbildung, und man darf die Warnhinweise in den Fachinformationen für Augentropfen mit Konservierungsmitteln nicht ignorieren.

Ich weise noch einmal ausdrücklich darauf hin, dass es nicht die Absicht unserer Ausführungen ist, Konservierungsmittel in Augentropfen grundsätzlich infrage zu stellen. Auch wir von OmniVision bieten Augentropfen mit Konservierungsmitteln an. Sie sind Substanzen, die unerwünschte mikrobiologische Veränderungen in Arzneimitteln verzögern und verhindern. Insofern war eine angemessene Konservierung ein Fortschritt für Augentropfen in Mehrfachdosisbehältnissen. Es gibt jedoch Situationen, bei denen konservierungsfreie Augentropfen unumgänglich sind. Das gilt für die manifesten Augenoberflächenschäden, die Konservierungsmittelallergie und beim Tragen von Kontaktlinsen.

Unsere Argumentation bezüglich einer differenzierten Gruppenbildung bei Augentropfen basiert ausschließlich auf den Kriterien des § 35. Uns ist damit voll bewusst, dass der Gemeinsame Bundesausschuss natürlich nicht für die Festbetragsbestimmung selbst verantwortlich ist, aber durch die Gruppenbildung determiniert der Gemeinsame Bundesausschuss die zukünftige Festbetragshöhe.

Augentropfen ohne Konservierungsmittel können in der gleichen Wirkstärke nie zum gleichen Preis wie Augentropfen mit Konservierungsmitteln angeboten werden.

Ich möchte Ihnen dazu eine Abbildung zeigen. Die können Sie aus der Entfernung nicht erkennen, aber ich füge sie dem Protokoll bei. Sie werden aber unschwer erkennen, dass es sich hier um ein Mehrfachdosenbehältnis dreht, in das ein Filtersystem eingebaut ist, das die Verkeimung innerhalb der Flasche verhindern soll. Das ist keine einfache Konstruktion, sondern kompliziert herzustellen und entsprechend teuer.

Wenn man so etwas ansieht, wird klar, dass das nicht zum gleichen Preis wie herkömmliche Mehrfachdosisbehältnisse zu haben ist.

Unser Fazit: Sachgerecht ist aus unserer Sicht, die vorgesehenen Festbetragsgruppen zu unterteilen in die Carboanhydrasehemmerkombination mit Konservierungsstoffen und in die - nächste - Gruppe ohne Konservierungsstoffe. Die dritte Gruppe wären dann die Carboanhydrasehemmer als Monotherapeutika mit Konservierungsstoffen. Die Carboanhydrasehemmer ohne Konservierungsstoffe wären die vierte Gruppe.

Ich danke Ihnen, dass ich neben unserer schriftlichen Stellungnahme weitere Argumente vortragen durfte. Für Fragen stehe ich gern zur Verfügung. Sollte ich sie nicht sofort beantworten können, reichen wir unsere Antworten gern schriftlich nach. - Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön, Herr Wunner. - Frau Rath, bitte.

Frau Rath (ratiopharm GmbH):

Sehr geehrter Herr Prof.Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses Arzneimittel! Ich bin Market-Access-Managerin bei der TEVA GmbH. Wir sind als großer Generikahersteller öfter von Festbetragsgruppenbildung betroffen und würden gern noch einmal anführen, dass wir auch der Meinung sind, dass Augentropfen mit und ohne Konservierungsmittel nicht in eine Festbetragsgruppe gehören. Bezüglich wissenschaftlicher Argumente haben wir unseren Vorrednern nichts hinzuzufügen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank. - Wir haben uns – es ist im ersten Statement erwähnt worden – bereits in der Vergangenheit mehrfach mit dem Argument der Einschränkung von Therapiemöglichkeiten aufgrund der Eingruppierung von Augentropfen mit und ohne Konservierungsstoffen beschäftigt. Es hat hier schon entsprechende Gruppenbildungen gegeben. Einerseits haben wir hier abzuwägen gehabt zwischen möglichen Nachteilen von Konservierungsmitteln, die vorgetragen worden sind. Andererseits ist auch - in den vorangegangenen Verfahren jedenfalls - auf mögliche Verletzungsgefahren durch die konservierungsmittelfreien Einzeldosisbehältnisse hingewiesen worden.

Die Frage, ob und in welchem Umfang hier patientenindividuelle Abwägungen a) zu treffen sind, b) ob die überhaupt noch möglich sind wegen der sich ergebenden Preisdynamik, ist in diesem Zusammenhang natürlich diskutiert und ist dies geprüft worden.

Ich frage jetzt in die Runde: Gibt es zu dem, was hier in Ergänzung der schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen ist, noch Fragen seitens der Patientenvertretung oder der Bänke? - Keine? Dann war es das.

Danke, dass Sie es noch einmal vorgetragen haben. Wir werden das jetzt noch einmal zu wägen haben.

Wir werden uns auch – das sage ich der guten Ordnung halber fürs Protokoll – mit dem, was von Alcon bezogen auf Azopt vorgetragen worden ist – das war jetzt ein Alleinstellungsmerkmal gegenüber den anderen Dingen – zu beschäftigen haben. Wir werden uns die von Ihnen vorgelegte Evidenz anzuschauen haben, das ist ganz selbstverständlich. Dann werden wir das in unsere Entscheidung einbeziehen.

Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.30 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 10. Februar 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 10. Februar 2015 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2 (Aktualisierung der Vergleichsgrößen)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
 - Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)
 - H1-Antagonisten, Gruppe 5A, in Stufe 3 (Eingruppierung der Wirkstoffe Bilastin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Mizolastin, Rupatadin und weitere Aktualisierungen)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 5. März 2015 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.



Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

8. April 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Arzneimittel

Wegelystraße 8

10623 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 10. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2015-01)

Datum:
5. März 2015

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2015-01

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2015 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2 (Aktualisierung der Vergleichsgrößen)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
 - Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)
 - H1-Antagonisten, Gruppe 5A, in Stufe 3 (Eingruppierung der Wirkstoffe Bilastin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Mizolastin, Rupatadin und weitere Aktualisierungen)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.12.2014) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

8. April 2015

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 HS. 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents bei der Geschäftsstelle einzureichen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-

-

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Kombinationen von Carboanhydrasehemmern
mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35
Abs. 1 SGB V**

Vom 10. Februar 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingefügt:

„Stufe:	1		
Wirkstoff:	Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol		
Festbetragsgruppe Nr.:	3		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße	
	Brinzolamid + Timolol	10	5
	Timolol hydrogenmaleat		
	Dorzolamid + Timolol	20	5
	Dorzolamid hydrochlorid		
	Timolol hydrogenmaleat		
Gruppenbeschreibung:	Ophthalmika		

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfensuspension“

2. Der Anlage X wird unter dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO“ die Angabe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ angefügt.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 10. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Kombinationen von Carboanhydrasehemmern,
Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 10. Februar 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

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

- (1) den selben 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 § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingefügt:

„Stufe:	1																		
Wirkstoff:	Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol																		
Festbetragsgruppe Nr.:	3																		
Status:	verschreibungspflichtig																		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoff</th><th colspan="2">Vergleichsgröße</th></tr></thead><tbody><tr><td>Brinzolamid + Timolol</td><td>10</td><td>5</td></tr><tr><td>Timolol hydrogenmaleat</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dorzolamid + Timolol</td><td>20</td><td>5</td></tr><tr><td>Dorzolamid hydrochlorid</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Timolol hydrogenmaleat</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	Wirkstoff	Vergleichsgröße		Brinzolamid + Timolol	10	5	Timolol hydrogenmaleat			Dorzolamid + Timolol	20	5	Dorzolamid hydrochlorid			Timolol hydrogenmaleat		
Wirkstoff	Vergleichsgröße																		
Brinzolamid + Timolol	10	5																	
Timolol hydrogenmaleat																			
Dorzolamid + Timolol	20	5																	
Dorzolamid hydrochlorid																			
Timolol hydrogenmaleat																			
Gruppenbeschreibung:	Ophthalmika																		
Darreichungsformen:	Augentropfen, Augentropfensuspension“																		

Die der Neubildung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

Nach § 43 Arzneimittel-Richtlinie sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Verordnungsdaten nach § 35 Abs. 5 Satz 7 SGB V gemäß § 35 Abs. 5 Satz 3 SGB V zu aktualisieren. Daher wird die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie unter der einschlägigen Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße (Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO) um die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ ergänzt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Neubildung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 14. Januar 2015 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2015 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neubildung der Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14.01.2015	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	10.02.2015	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

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

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 10. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol

Gruppe 1

Wirkstoffe

Brinzolamid + Timolol
Timolol hydrogenmaleat

Dorzolamid + Timolol
Dorzolamid hydrochlorid
Timolol hydrogenmaleat

Gruppenbeschreibung:

Ophthalmika

verschreibungspflichtig

Augentropfen, Augentropfensuspension

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol **Gruppe 1**

Wirkstoffe / -basen Wirk 1 + Wirk 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Wirk 1	Wirk 2
Brinzolamid 10 mg + Timolol 5 mg	100,0	101	1010	505
Dorzolamid 20 mg + Timolol 5 mg	100,0	101	2020	505

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol Gruppe 1

Wirkstoffe	Summe der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2		vVG 1	vVG 2
Wirk 1 + Wirk 2					
Brinzolamid + Timolol	1010	505	101	10	5
Dorzolamid + Timolol	2020	505	101	20	5

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Brinzolamid +Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	2
Dorzolamid +Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	} 2
	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Pseudoexfoliationsglaukom bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen	kein Muster-/Referenztext vorhanden		2	

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol Gruppe 1

Wirkstoffe	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)		Applikationsfaktor (APF)	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF	
	vVG 1	vVG 2		VG 1	VG 2
Brinzolamid + Timolol	10	5	1	10	5
Dorzolamid + Timolol	20	5	1	20	5

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol Gruppe 1

	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
	Brinzolamid + Timolol Timolol hydrogenmaleat	10	5
	Dorzolamid + Timolol Dorzolamid hydrochlorid Timolol hydrogenmaleat	20	5
Gruppenbeschreibung:	Ophthalmika verschreibungspflichtig Augentropfen, Augentropfensuspension		

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>.

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol Gruppe 1

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Brinzolamid 10 mg + Timolol 5 mg	10	5	2
Dorzolamid 20 mg + Timolol 5 mg	20	5	2

VG 1 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 1

VG 2 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 2

WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

$$WVG = \sum_i \frac{W_i}{VG_i}$$

W_i = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination

VG_i = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe:	Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol	Gruppe 1
gemeinsames Anwendungsgebiet:	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen	
singuläres Anwendungsgebiet:	kein	
Präparat im singulären Anwendungsgebiet	kein	

Wirkstoff	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Pseudoexfoliationsglaukom bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen
Brinzolamid + Timolol	x	
Dorzolamid + Timolol	x	x

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 / Verordnungen: 2013

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 863,8 (Basis 2013)
 Umsatz (in Mio. EURO): 55,0

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat					2 AUGT				
		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	5	6	15	24	30
BRINZOL TIMOL ALCON (BRTI)		165,68	19,18	100,00	29,93		67,35		
BRINZOL TIMOL AXICORPG ALCON (BRTI)		1,93	0,22	80,82			65,33		
BRINZOL TIMOL BERAG ALCON (BRTI)		6,90	0,90	80,60	29,29		65,26		
BRINZOL TIMOL CC ALCON (BRTI)		11,74	1,36	79,90	29,06		65,35		
BRINZOL TIMOL DOC ALCON (BRTI)			0,00	78,44	29,06		65,25		
BRINZOL TIMOL EMRA ALCON (BRTI)		22,96	2,66	78,44	29,07		65,22		
BRINZOL TIMOL EURIM ALCON (BRTI)		7,30	0,84	75,78			65,38		
BRINZOL TIMOL KOHL ALCON (BRTI)		23,05	2,67	74,94	29,08		65,33		
BRINZOL TIMOL MEVITA ALCON (BRTI)		2,44	0,28	72,27	29,07		65,39		
BRINZOL TIMOL MILIN ALCON (BRTI)		0,29	0,03	71,99	28,33		65,33		
BRINZOL TIMOL ORI ALCON (BRTI)		0,01	0,00	71,95			65,20		
DORZOL TIMOL 1A (DOTI)		1,98	0,23	71,95	27,42		58,76		104,61
DORZOL TIMOL 2CARE4 MSD (DOTI)		0,20	0,02	71,72	27,41		58,20		
DORZOL TIMOL ABZ (DOTI)		0,17	0,02	71,70	27,42		58,76		
DORZOL TIMOL ACTAVIS (DOTI)		0,64	0,07	71,68	27,42		58,76		104,61
DORZOL TIMOL AL (DOTI)		291,01	33,69	71,60	27,42		58,76		104,61
DORZOL TIMOL AXICORPG MSD (DOTI)		5,95	0,69	37,92			61,55		116,63
DORZOL TIMOL BB MSD (DOTI)		0,03	0,00	37,23			59,74		
DORZOL TIMOL BERAG MSD (DOTI)		2,35	0,27	37,22	27,77		58,21		114,12
DORZOL TIMOL BR MSD (DOTI)		0,86	0,10	36,95			58,00		114,00
DORZOL TIMOL CC MSD (DOTI)		0,09	0,01	36,85	29,64		68,70		117,19
DORZOL TIMOL EMRA MSD (DOTI)		15,44	1,79	36,84	27,99		61,44	87,00	116,68
DORZOL TIMOL EURIM MSD (DOTI)		11,91	1,38	35,05	27,99		65,41	87,00	116,66
DORZOL TIMOL EUROPEAN MSD (DOTI)			0,00	33,67		33,11		84,20	
DORZOL TIMOL GERKE MSD (DOTI)		2,05	0,24	33,67	27,79		59,00		114,03
DORZOL TIMOL HEXAL (DOTI)		16,97	1,97	33,44	28,67		61,82		112,54
DORZOL TIMOL KOHL MSD (DOTI)		18,06	2,09	31,47	27,99	30,20	65,51	87,88	127,52
DORZOL TIMOL MANN (DOTI)		6,94	0,80	29,38	27,42		58,76		
DORZOL TIMOL MILIN MSD (DOTI)		0,29	0,03	28,58	27,80		62,70		136,48
DORZOL TIMOL MSD (DOTI)		142,43	16,49	28,54	33,06	34,13	77,21	103,54	143,43
DORZOL TIMOL MTK MSD (DOTI)		0,06	0,01	12,06			65,51		
DORZOL TIMOL OMNIVISION (DOTI)		68,69	7,95	12,05	25,79	29,95	54,00	84,00	95,27
DORZOL TIMOL ORI MSD (DOTI)		5,22	0,60	4,10			61,37	84,20	
DORZOL TIMOL RATIO (DOTI)		16,60	1,92	3,49	27,43		58,77		104,62
DORZOL TIMOL SANDOZ (DOTI)		2,19	0,25	1,57	28,67		61,82		
DORZOL TIMOL STADA (DOTI)		11,39	1,32	1,32	27,42		58,76		104,61
Summen (Vo in Tsd.)		863,82			64,82	11,86	706,56	65,40	15,17
Anteilswerte (%)					7,50	1,37	81,80	7,57	1,76

Abkürzungen: Darreichungsformen Kürzel Langform Wirkstoffe Kürzel Langform
 AUGT Augentropfen, Augentropfen (Lösung), Augentropfensuspension BRTI Brinzolamid + Timolol
 DOTI Dorzolamid + Timolol

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis- und Produktstand: 01.12.2014 (AVP)

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

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

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

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/nr (2015-01)

Datum:
22. April 2016

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlagen IX und X der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- **Festbetragsgruppenbildung**
 - **Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)**
 - **Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 10. Mai 2016
um 10:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **2. Mai 2016** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen