

**Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Festbetragsgruppenneubildung
Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika,
Gruppe 1, in Stufe 3**

vom 16. August 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Würdigung der Stellungnahmen	6
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	15
6.	Anhang: Preis- und Produktstand zum 01.04.2007	39

1. Rechtsgrundlagen

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1“ abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V erfüllt. Sowohl im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens als auch zur mündlichen Anhörung sind Stellungnahmen eingegangen.

Die therapeutische Wirkung der in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe zusammengefassten Arzneimittel ist vergleichbar. Die vorliegenden Daten rechtfertigen nicht die Annahme einer therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, für einen Vertreter dieser Festbetragsgruppe. Hinreichende Gründe für die Herausnahme einzelner Vertreter der in der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika“, Gruppe 1, zusammengefassten Kombinationsarzneimittel liegen daher nicht vor.

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen erfolgte auf der Basis der Verordnungsdaten des Jahres 2006.

2.1 Prüfung der Voraussetzungen für eine Gruppenbildung der Stufe 3

Feststellungen des Unterausschusses „Arzneimittel“

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren mit Frist vom 28. Oktober 2006 vorgelegten und im mündlichen Anhörungsverfahren vom 14. Juni 2007 vorgetragenen Argumente, der Auswertung der Abteilung Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie der Entscheidungsgrundlagen zur Gruppenbildung und zur Vergleichsgröße in der Fassung vom 19. Juli 2007 unter Berücksichtigung des AVWG, die das grundsätzliche Verfahren der Gruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wiedergeben.

Die in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe enthaltenen Arzneimittel mit der fixen Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Diuretikum sind alle zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, dem gemeinsamen Anwendungsgebiet, zugelassen und damit therapeutisch vergleichbar.

Es liegen keine hinreichenden Befunde hinsichtlich einer therapeutischen Verbesserung vor, die eine Sonderstellung einer der enthaltenen Wirkstoffkombinationen begründen könnte.

3. Verfahrensablauf

3.1 Erstellung eines Entwurfs zur Stellungnahme

In der vorbereitenden Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 6. September 2006 wurde der Beschlussentwurf zu der Festbetragsgruppe

- Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1 in Stufe 3

beraten und die Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (27.09.2006 – 28.10.2006) beschlossen.

3.2 Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Mit Schreiben vom 27. September 2006 wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 28. Oktober 2006 gegeben.

Die Unterlagen zur Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind unter Punkt 5 des Anhangs aufgeführt.

Mit Schreiben vom 25. Mai 2007 wurden die Stellungnahmeberechtigten fristgerecht zur mündlichen Anhörung am 14. Juni 2007 eingeladen und zur Abgabe einer Teilnahmeerklärung bis zum 12. Juni 2007 gebeten.

3.3 Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker auch mündlich anzuhören. In der Anhörung ist in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Bei der Bildung der Festbetragsgruppe wurden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen, die mündlichen Statements der Stellungnehmenden sowie die jeweils eingereichte Literatur berücksichtigt.

3.3.1 Übersicht der eingesendeten Stellungnahmen

Firma/ Organisation	Wirkstoffkombination	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis	Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika	25.10.2006
Servier	Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika	25.10.2006

3.3.2 Übersicht der Teilnahmeerklärungen zur mündlichen Anhörung

Firma/ Organisation	Mündliches Statement	Teilnahme an der mündlichen Anhörung
Sanofi Aventis	Ja	Ja
Servier	Ja	Ja

3.4 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
30. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. September 2006	Konsentierung der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
32. Sitzung UA „Arzneimittel“	2. November 2006	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	25. Mai 2007	Einleitung der mündlichen Anhörung
39. Sitzung UA „Arzneimittel“	14. Juni 2007	Mündliche Anhörung, Auswertung der Statements und Konsentierung des Beschlussesentwurfs

4. Würdigung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der in den schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegten und im mündlichen Anhörungsverfahren vom 14.06.2007 vorgetragenen Statements sowie der Literaturbewertung der Abteilung Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Basis der Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 19. Juli 2007 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen in der Fassung des AVWG.

Die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus den schriftlichen Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung wurden zusammengefasst und die jeweils beigefügte Literatur in die Bewertung mit einbezogen.

Im Rahmen des mündlichen Anhörungsverfahrens wurden von den Firmenvertretern keine neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse vorgetragen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben. Weitere Publikationen wurden nicht eingereicht.

4.1 Therapeutische Vergleichbarkeit

Einwand (1):

Indapamid ist in der hier verwendeten Dosis kein Diuretikum im definierten Sinne aufgrund einer nur wenig ausgeprägten subklinischen Diurese. Diese wird durch die Verminderung der Reabsorption von Na⁺ im cortikalen Segment des distalen Tubulus hervorgerufen. Piretanid zählt zu den potenten Diuretika. Der Wirkort von Piretanid ist der aufsteigende Ast der Henle-Schleife.

Stellungnahme:

Fragen der pharmakologischen Vergleichbarkeit der zusammengefassten Arzneimittel, z. B. unterschiedliche Angriffspunkte der einzelnen Diuretika in der Niere oder chemisch-strukturelle Unterschiede, sind kein Kriterium der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 3 und werden hierbei nicht bewertet.

Eingruppierungsvoraussetzung für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 ist die therapeutisch vergleichbare Wirkung. Diese ist

bei den mit einem Diuretikum kombinierten ACE-Hemmern gegeben und liegt dem allen Vertretern der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe gemeinsamen Anwendungsgebiet „essentielle Hypertonie“ zugrunde.

4.2 Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen

Die vorgeschlagene Festbetragsgruppe gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen.

Einwände wurden nicht vorgebracht.

4.3 Therapeutische Verbesserung

Eine therapeutische Verbesserung nach Abs. 1 Satz 3, zweiter Halbsatz und Absatz 1a Satz 2 liegt vor, wenn das Arzneimittel einen therapierlevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.

Einwand (2):

Die Kombinationen von Perindopril und Indapamid bieten eine erhebliche Verringerung relevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu Kombinationen von ACE-Hemmer und Piretanid.

Im Einzelnen wird verwiesen auf die Stoffwechselneutralität von Indapamid im Vergleich zu Piretanid hinsichtlich des Glukose- und des Lipidstoffwechsels.

Stellungnahme:

Die o. g. Ausführungen beziehen sich konkret auf Unterschiede der Diuretika als Monosubstanzen, wobei die als Kombinationspartner eingesetzten ACE-Hemmer keine Berücksichtigung finden.

Zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung der fixen Kombination Indapamid/Perindopril wurden auszugsweise Passagen aus Fachinformationen verschiedener betroffener Arzneimittel gegenübergestellt, die sich mangels gemeinsamer Basis nicht valide vergleichen lassen. Auch hinsichtlich der eingereichten Publikationen fehlen valide Vergleichsmöglichkeiten zwischen den in Rede stehenden Kombinationsarzneimitteln schon allein deswegen, weil die Studien Indapamid als Monosubstanz mit differierenden Kontrollinterventionen – nicht aber Piretanid – vergleichen und weder einen direkten noch einen indirekten Vergleich zulassen.

Ein Beweis für eine therapeutische Verbesserung durch eine der betroffenen Kombinationen ACE-Hemmer/Diuretikum lässt sich diesen Daten nicht entnehmen.

Einwand (3):

Indapamid eignet sich sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit einem ACE-Hemmer wie Perindopril für die Behandlung hypertensiver Diabetiker, da beide Substanzen stoffwechselneutral sind.

Stellungnahme:

Die hierzu eingereichte Studie von Mogensen et al. (2003) an hypertensiven Typ-II-Diabetikern zeigt im Vergleich zu Enalapril eine signifikante Verringerung einer Mikroalbuminurie bei den mit Indapamid/Perindopril Behandelten. Patientenrelevante Endpunkte wurden in dieser Studie jedoch nicht untersucht, so dass auf eine therapeutische Verbesserung gegenüber der Kombination Piretanid/Ramipril - zu der auch keine Vergleichsstudien vorliegen – nicht geschlossen werden kann.

Einwand (4):

Anders als für die Kombination Piretanid/Ramipril liegen für Indapamid/Perindopril Daten zur Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion einer linksventrikulären Hypertrophie bei Hypertonikern vor.

Stellungnahme:

Eingereicht wurden hierzu drei lediglich als Poster publizierte Arbeiten, die Indapamid allein oder in Kombination mit Perindopril versus Enalapril oder Atenolol verglichen. Diese können nicht als Beleg für eine therapeutische Verbesserung herangezogen werden. Die als Vollpublikation eingereichte LIVE-Studie verglich Indapamid 1,5 mg in retardierter Darreichungsform mit Enalapril, allerdings ohne eine Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte. Auch diese Studie ist nicht als Beleg für eine therapeutische Verbesserung der Kombination Indapamid/Perindopril im Rahmen der Festbetragsregelung geeignet.

Einwand (5):

Die PROGRESS-Studie hat überzeugend belegt, dass die Kombination von Perindopril mit Indapamid zur Sekundärprävention von Schlaganfällen wirksam ist.

Stellungnahme:

In der PROGRESS-Studie wurden 6105 Patienten im Mittel über 4 Jahre hinsichtlich des Auftretens tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfälle und sekundär von größeren vaskulären Ereignissen, der Gesamtmortalität und von Krankenhausweisungen beobachtet. Eingeschlossen wurden Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Blutdruckwerte waren kein Einschlusskriterium. Die Randomisierung erfolgte doppelblind in die Verumgruppe (Perindopril plus Indapamid oder Perindopril allein) oder die Placebogruppe (Doppelplacebo oder Placebo allein), wobei die Entscheidung zur Kombinationstherapie offen dem behandelnden Arzt oblag. Eine Subgruppenanalyse war geplant für die Mono- und die Kombinationstherapie sowie eine Einschätzung der Behandlungseffekte auf Hypertoniker und Nichthypertoniker.

Die Kombinationstherapie senkte den Blutdruck stärker als die Monotherapie, geringe Unterschiede waren zwischen Nicht-Hypertonikern und Hypertonikern (Grenzwert 160/90 mmHg) zu sehen. Im Vergleich zu Placebo ergab sich unter Verum eine signifikante relative Risikoreduktion von Schlaganfällen um 28 %. Entsprechend der unterschiedlichen Blutdrucksenkung ergab sich unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie eine signifikante Redukti-

on des primären Endpunktes, unbeeinflusst blieben die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität. Zuverlässige Aussagen über den Kombinationseffekt auf dieses Ergebnis lassen sich aus dieser Analyse nicht ableiten. Damit bietet diese Studie insgesamt keinen hinreichenden Beweis für eine therapeutische Verbesserung der fixen Kombination von Indapamid mit Perindopril im gemeinsamen Anwendungsgebiet „essentielle Hypertonie“ im Rahmen der Festbetragsregelung.

4.4 Einwände zur Vergleichsgröße nach § 35 SGB V Abs. 1 Satz 5

Einwand (6):

Die durchgeführten mathematischen Rundungen führen zu unpräzisen Ergebnissen bei der Berechnung des wvg. Der wvg sollte entsprechend den Vorgaben in der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere“ generell mit 2 Nachkommastellen berechnet werden, optional zumindest in den Wertebereich 0,6 – 2,0.

Stellungnahme:

Analog der bisherigen Berechnungsweise wird für jeden Kombinationspartner gesondert das Verhältnis der tatsächlichen Wirkstärke zur durchschnittlich nach Verordnungen gewichteten Wirkstärke (VG Wirkstoff) abgebildet und die beiden Ergebnisse addiert.

Da der wvg bei Kombinationsarzneimitteln sich aus der Summe von zwei Brüchen errechnet, wird er grundsätzlich mit zwei Nachkommastellen ausgewiesen.

Einwand (7):

Einwände zum formalen Verfahren:

- Die Festbetragsgruppenbildung für patentgeschützte Arzneimittel der Stufen 2 und 3 kann nur erfolgen, wenn mindestens drei Wirkstoffkombinationen in diesen Festbetragsgruppen vorhanden sind.
- Die Handelsnamen in der Preisübersicht sind nicht korrekt zusammengefasst worden: Die Originalpräparate werden in einer Zeile zusammengefasst, die Importe aber untereinander d. h. als jeweils getrennte Präparate ausgewiesen.

Stellungnahme:

- erster Spiegelstrich:

Die Festbetragsgruppenbildung entspricht den Vorgaben des § 35 Abs.1a Satz 3 SGB V, da die entsprechenden Monopräparate der Kombinationsarzneistoffe im Rahmen der Stufe 1 oder Stufe 2 festbetrags geregelt sind. In der Festbetragsgruppe Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika sind zudem 12 Arzneimittel vertreten, sodass auch die gesetzliche Bedingung erfüllt ist, mehr als drei Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1a Satz 1 SGB V aufzunehmen.

- zweiter Spiegelstrich:

Die Handelsnamenzuordnung erfolgt sachgerecht, da wirkstoffgleiche Präparate eines Herstellers zusammengefasst worden sind. Importe wirkstoffgleicher Präparate, aber unterschiedlicher Originalanbieter werden untereinander als eigenständige Präparate ausgewiesen, da die Preisgestaltung mit dem Originalanbieter korreliert.

Einwand (8):

Einwände zur Berechnung des Applikationsfaktors:

- Zur Berechnung des Applikationsfaktors wird ein ungewichteter Mittelwert aus der höchsten und niedrigsten Ausprägung je Wirkstoff gebildet. Der so errechnete Applikationsfaktor ist also stets höher als der arithmetische Mittelwert. Je höher der Applikationsfaktor, desto größer die Ver-

gleichsgröße und desto geringer der Festbetrag. Grundsätzlich sollte der Applikationsfaktor nur für die Hauptindikation und/oder mit Hilfe arithmetischer Mittelwertberechnung ermittelt werden.

- Bei der Berechnung des Applikationsfaktors muss auch die Teilbarkeit von Tabletten berücksichtigt werden.
- Die Applikationsfrequenz sollte je Wirkstärke ermittelt werden und entsprechend in die Gewichtung der addierten Wirkstärke mit einfließen.

Stellungnahme:

Für die Ermittlung der Applikationsfrequenzen werden alle zugelassenen Indikationen wirkstoffbezogen kategorisiert (Indikationsbereiche) und zu jeder Kategorie die **kleinste ganze** Applikationsfrequenz ermittelt. Bei nur einer Ausprägung unter den kleinsten Applikationsfrequenzen ist diese der Applikationsfaktor. Bei mehreren Ausprägungen ist der Applikationsfaktor der Durchschnittswert der Ausprägungen. Da in die Berechnung der Vergleichsgrößen alle Wirkstärken und damit indirekt alle Indikationen einfließen, müssen diese auch bei der Ermittlung der Applikationsfrequenz berücksichtigt werden. Eine Beschränkung allein auf das gemeinsame Anwendungsgebiet (Hauptindikation, Leitindikation) wäre deshalb nicht sachgerecht.

Berechnung der Vergleichsgröße

Die Berechnung der Vergleichsgröße erfolgt nach Maßgabe der folgenden Methodik:

Die ordnungsgewichtete Vergleichsgröße wird für jeden Wirkstoff der Wirkstoffkombination analog dem in Abschnitt C, § 1 der Entscheidungsgrundlagen i. d. F. vom 19. Juli 2007, beschriebenen Verfahren gesondert berechnet. Zu diesem Zweck werden für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstärken/Wirkstoffkombination die zu den im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten des GKV - Arzneimittelindex herangezogen.

Jeder wirkstärkenbezogen ermittelte prozentuale Verordnungsanteil wird zunächst abgerundet und zu diesem Ergebnis der Wert 1 addiert. Der Gewichtungswert ist also stets die nächst größere ganze Zahl. Jede Einzelwirkstärke

wird dann mit ihrem Gewichtungswert multipliziert und als gewichtete Einzelwirkstärke ausgewiesen.

Anschließend werden für jeden einzelnen Wirkstoff der Wirkstärken/Wirkstoffkombination die gewichteten Einzelwirkstärken addiert und durch die Summe der Gewichtungswerte des Wirkstoffes dividiert. Die so ermittelte durchschnittliche Einzelwirkstärke ergibt die Vergleichsgröße.

$VG = \sum VO$ - gewichtete Einzelwirkstärke des Wirkstoffes der Wirkstoffkombination (Wirkstärke pro abgeteilte Einheit)

Bei dieser Vorgehensweise erhält jeder Wirkstoff einer Wirkstärkenkombination eine eigene verordnungsgewichtete Vergleichsgröße.

Berechnung der Wirkstärkenvergleichsgröße

Der wvg wird von den Spitzenverbänden der Krankenkassen analog der bisherigen Berechnungsweise ermittelt.

Für jeden Kombinationspartner wird gesondert das Verhältnis der tatsächlichen Wirkstärke zur durchschnittlich nach Verordnungen gewichteten Wirkstärke (VG Wirkstoff) abgebildet und die beiden Ergebnisse addiert.

$$wvg = \sum Wi / VGi$$

wvg = Wirkstärkenvergleichsgröße

Wi = Wirkstärke je Kombinationswirkstoff

VGi = Vergleichsgröße je Kombinationswirkstoff

Siegburg, den 16. August 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Neubildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 3) vom 27. September 2006 bis 28. Oktober 2006 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Verbänden mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

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

5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (28.10.2006)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

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

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al

Datum:
27. September 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung und Neubildung von Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V – Tranche 06/04

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 6. September 2006 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 durchzuführen.

Änderung der Anlage 2 der AMR in Stufe 2 (Aktualisierung):

- Makrolide, neuere
- Antianämika, andere
- Beta-Rezeptorenblocker, weitere Beta-Rezeptorenblocker, β_1 - selektiv Gruppe 3
- Beta-Rezeptorenblocker, weitere Beta-Rezeptorenblocker, nicht selektiv Gruppe 1
- Glucocorticoide, inhalativ, oral

Änderung der Anlage 2 der AMR in Stufe 3 (Aktualisierung):

- Kombinationen von ACE-Hemmern mit Hydrochlorothiazid

Änderung der Anlage 2 der AMR in Stufe 3 (Gruppenneubildungen):

- Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika
- Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern
- Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid
- Kombinationen von Beta-Rezeptorenblockern, nicht selektiv, mit weiteren Diuretika

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

28. Oktober 2006

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

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Katrin Althoff
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

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

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

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Wirkstoffe

Verhältnis

Perindopril + Indapamid

1 / 0,37

Ramipril + Piretanid

1 / 1,2

Festbetragsgruppe: 1 orale abgeteilte Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Tabletten

Tabelle: Gewichtung der addierten Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Festbetragsgruppe: 1 orale abgeteilte Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Tabletten

Wirkstoffbase Verhältnis	addierte Wirkstärken	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete addierte Wirkstärke
Perindopril + Indapamid 1 / 0,37	2,29	21,6	22	50
Perindopril + Indapamid 1 / 0,37	4,59	78,4	79	363
Ramipril + Piretanid 1 / 1,2	11	100	101	1111

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Festbetragsgruppe: 1

orale abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Perindopril + Indapamid	413	101	4,1
Ramipril + Piretanid	1111	101	11

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Festbetragsgruppe: 1 orale abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF (gerundet)
Perindopril + Indapamid	4,1	1	4,1
Ramipril + Piretanid	11	1	11

APF = Applikationsfaktor

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Stufe: 3 Gruppe: 1

gemeinsames Anwendungsgebiet: essentielle Hypertonie

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM Mustertext)	Applikations- faktor (APF) (BfArM Mustertext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (FI)	Applikations- faktor (APF) (FI)
Perindopril + Indapamid	Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	1
Ramipril + Piretanid	Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	1

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Wirkstoffe	Verhältnis	VG*
Perindopril + Indapamid	1 / 0,37	4,1
Ramipril + Piretanid	1 / 1,2	11

Festbetragsgruppe: 1

orale abgeteilte Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Tabletten

*Vergleichsgrösse nach § 5 nach dem Entwurf des G-BA in der Fassung vom 06.09.06

Preis- und Produktstand 01.07.2006 / GKV-Arzneimittelindex: 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Erläuterung zur Vergleichsgrößenberechnung

§ 5 Vergleichsgröße für Wirkstoffkombinationen mit vergleichbarer Applikationsfrequenz

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 wird die verordnungsgewichtete durchschnittliche addierte Wirkstärke der Wirkstoffkombination unter Einbeziehung der Wirkstoffverhältnisse bestimmt. Sie wird nach Maßgabe der folgenden Methodik ermittelt.

- 1 Ermittlung der gewichteten addierten Wirkstärke der Wirkstoffkombination unter Berücksichtigung der Wirkstärkenverhältnisse

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärkenkombinationen verschiedener Wirkstoffkombinationen zugelassen werden. Die addierte Wirkstärke der Wirkstoffkombinationen ist die jeweilige Summe der Einzelkomponenten. Um der therapeutischen Relevanz der einzelnen Wirkstärkenkombinationen und deren Wirkstärkenverhältnisse angemessen Rechnung zu tragen, ist ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck werden für jede einzelne Wirkstoffkombination, differenziert nach ihrem jeweiligen Wirkstärkenverhältnis, die zu den im Markt verfügbaren addierten Wirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten des GKV - Arzneimittelindex herangezogen.

Jeder wirkstärken- und zugleich wirkstärkenverhältnisbezogen ermittelte prozentuale Verordnungsanteil wird zunächst abgerundet und zu diesem Ergebnis der Wert 1 addiert. Der Gewichtungswert ist also stets die nächst größere ganze Zahl. Jede addierte Wirkstärke wird dann mit ihrem Gewichtungswert multipliziert und als gewichtete addierte Wirkstärke ausgewiesen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

2 Ermittlung der durchschnittlichen addierten Wirkstärke

Anschließend werden für jede einzelne Wirkstoffkombination die gewichteten, nach den Wirkstärkenverhältnissen differenzierten, addierten Wirkstärken der Wirkstoffkombination addiert und durch die Summe der Gewichtungswerte des Wirkstoffes dividiert. Die so ermittelte durchschnittliche addierte Wirkstärke der Wirkstoffkombination ergibt die Vergleichsgröße. Diese berücksichtigt die Verordnungsrelevanz der einzelnen Wirkstärkenkombinationen und erlaubt einen quantitativen Vergleich der therapeutischen Einsatzbreite der jeweiligen Wirkstoffkombination.

$VG = \frac{\sum VO}{\sum VO} - \text{gewichtete addierte Wirkstärke der Wirkstoffkombination}$
(addierte Wirkstärke pro abgeteilte Einheit)

Erläuterungen für die Preisübersicht

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe: Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Wirkstoffkombinationen	Verhältnis	VG	WVG
Perindopril 1,67 mg + Indapamid 0,62 mg	1 / 0,37	4,1	0,6
Perindopril 3,34 mg + Indapamid 1,25 mg	1 / 0,37	4,1	1,1
Ramipril 5 mg + Piretanid 6 mg	1 / 1,2	11	1

Festbetragsgruppe: 1 orale abgeteilte Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Tabletten

VG = Vergleichsgröße

WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße = $\frac{\text{addierte Wirkstärken der Kombinationspartner des Fertigarzneimittels}}{\text{Vergleichsgröße}}$

Preisübersicht zu Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 512,3 (Basis 2005)
 Umsatz (in Mio. EURO): 42,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.		%kum.		0,6 TABL			1,0 TABL		
	30	50	60	100	30	50	60	100	20	50	98	100
ARETENSIN/LIX ACE (RP)	238,10		46,09		100,00				27,35	52,48		89,75
BIPRETERAX (PI)	94,00		18,35		53,91							
COVERSUM COMBI (PI)	177,60		34,67		35,57							
PRETERAX EMRA (PI)	0,20		0,04		0,80		57,55					
PRETERAX EURIM (PI)	1,30		0,25		0,86		57,55		26,44	50,29	87,32	87,05
PRILACE EMRA (RP)	0,40		0,08		0,61				26,52	50,88		
PRILACE KOHL (RP)	2,70		0,53		0,53				3,30	38,70	3,00	189,30
Summen (Vo in Tsd.)	512,30							42,30				
Anteilswerte (%)								8,26				
								0,84	12,00	0,10	3,00	189,30
								0,84	2,34	0,02	0,59	38,95

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.07.2006

Preisübersicht zu Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 512,3 (Basis 2005)
 Umsatz (in Mio. EURO): 42,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd			1,0 TABL1		1,1 TABL		
	%isol.	%kum.		50	100	30	50	100
ARE/TENSINILIX ACE (RP)	236,10	46,09	100,00	56,54	97,38			
B/PRATERAX (PI)	94,00	18,35	53,91			36,78	53,70	92,41
COVERSUM COMBI (PI)	177,60	34,67	35,57			36,78	53,70	92,41
PRETERAX EMRA (PI)	0,00	0,00	0,00					
PRETERAX EURIM (PI)	0,20	0,04	0,90					
PRILACE EMRA (RP)	1,30	0,25	0,86					
PRILACE EURIM (RP)	0,40	0,08	0,61					
PRILACE KOHL (RP)	2,70	0,53	0,53					
Summen (Vo in Tsd.)	512,30			1,20	5,00	6,30	29,60	177,20
Anteilswerte (%)				0,23	0,98	1,23	5,78	34,59

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.07.2006

5.3 Unterlagen der Mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

5.3.1 Einladung

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Monika Schütte

Telefon:
02241-9388-49

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
monika.schutte@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
mgs/al

Datum:
25. Mai 2007

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 3

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 24. Mai 2007 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 bezüglich der Änderung der folgenden Festbetragsgruppen der Stufe 3,

- Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1
- Kombinationen von ACE-Hemmern mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1
- Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1
- Kombinationen von Beta-Rezeptorenblockern, nicht selektiv, mit weiteren Diuretika, Gruppe 1
- Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1

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

Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d.h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Die Anhörung findet statt am

**14. Juni 2007
von 11:00 bis 12:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg**



Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 12. Juni 2007 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. (Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)

In der Anhörung am 14. Juni 2007 haben Sie die Gelegenheit, zu den für Sie relevanten medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten der vorgesehenen Festbetragsgruppenaktualisierung in einem mündlichen Statement Stellung zu nehmen.

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

Falls sich für die oben angegebenen Gruppen keine neuen Erkenntnisse nach Abschluss der Stellungnahmefrist des vorangegangenen schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben und damit aus Ihrer Sicht ein mündliches Statement verzichtbar ist, machen Sie dies bitte auf der Teilnahmeerklärung kenntlich.

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Monika Schutte
Referentin

Anlagen

Rückantwort bis spätestens 12. Juni 2007
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Monika Schutte

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

Teilnahmeerklärung

Telefon: 02241/9388-49
Telefax: 02241/9388-36
E-Mail: arzneimittel@g-ba.de
Datum: 25.05.2007

**Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Änderung von
Festbetragsgruppen am 14. Juni 2007 um 11:00 Uhr in Siegburg**

Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:

Name in Blockschrift

Institution

Name in Blockschrift

Institution

Festbetragsgruppe

Statement (Zutreffendes bitte ankreuzen)

	ja	nein
Stufe 3:		
- Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kombinationen von ACE-Hemmern mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kombinationen von Beta-Rezeptorenblockern, nicht selektiv, mit weiteren Diuretika, Gruppe 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift

Name in Blockschrift

Institution

5.3.2 Protokoll

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Wortprotokoll

der

mündlichen Sachverständigen-Anhörung nach § 35 Abs. 1 b Satz 7 SGB V

zur

Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 3

am

14. Juni 2007
11.00 bis 12.30 Uhr
in Siegburg

	Seite
Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1	2
Kombinationen von ACE-Hemmern mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1	2
Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1	2
Kombinationen von Beta-Rezeptorenblockern, nicht selektiv, mit weiteren Diuretika, Gruppe 1	2
Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1	2

**Mündliche Anhörung zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 3
Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid,
Gruppe 1**

[Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid, Gruppe1] [...]

**Mündliche Anhörung zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 3
Kombinationen von ACE-Hemmern mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1**

[Kombinationen von ACE-Hemmern mit Hydrochlorothiazid, Gruppe 1] [...]

**Mündliche Anhörung zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 3
Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1**

[Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1] [...]

**Mündliche Anhörung zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 3
Kombinationen von Beta-Rezeptorenblockern, nicht selektiv, mit weiteren
Diuretika, Gruppe 1**

[Kombinationen von Beta-Rezeptorenblockern, nicht selektiv, mit weiteren Diuretika,
Gruppe 1] [...]

**Mündliche Anhörung zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 3
Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, Gruppe 1**

Vors. Kaesbach: Dann kommen wir zur mündlichen Anhörung zum Vorschlag des Bundesausschusses, eine Festbetragsgruppe für ACE-Hemmer mit weiteren Diuretika zu bilden. Die mündliche Anhörung, die wir heute durchführen, dient der Fragestellung, ob es eine therapeutische Verbesserung für das eine oder andere dieser Kombinationsarzneimittel gibt.

Zu dieser mündlichen Anhörung angemeldet hat sich die Firma

- Servier, vertreten durch Herrn Geier und Herrn Dr. Kühn.

Herzlich willkommen! Sie haben uns dankenswerterweise schon eine Vorabfassung Ihrer Ausführungen zugesandt. Möchten Sie dazu ergänzend vortragen oder das noch einmal vortragen? – Bitte sehr!

Geier (Servier): Herr Kaesbach, meine Damen und Herren, vielen Dank! Wir sind die „Letzten“, die hier angehört werden, und es ist auch die kleinste Festbetragsgruppe, die jetzt hier gebildet werden soll. Schon daraus könnte man ableiten, dass es schwer ist, einen Partner für unsere Innovationen Perindopril und Indapamid zu finden. Aber Sie hatten ja diesen Unterschied, dass das nicht vergleichbar ist, für den Bereich der Monosubstanzdiuretika bereits bestätigt. Aufgrund dessen ist es dann natürlich schwer nachzuvollziehen, warum das im Bereich der Kombination wieder vergleichbar ist.

Was wir wollen, hatten wir im Statement bereits aufgezeigt; dass will ich eigentlich nicht wiederholen. Es geht aber auch um die therapeutische Verbesserung. Wenn man als einziger mit einer niedrig dosierten Kombination auf dem Markt ist, ist das auf jeden Fall eine therapeutische Verbesserung. Das kann die andere Kombination nicht aufweisen. Darüber hinaus bestehen auch Vorteile im Bereich der geringeren Nebenwirkungen. - So weit aus meiner Sicht die kurze Einleitung. Den pharmakologisch-medizinischen Teil wird Herr Dr. Kühn jetzt übernehmen. – Vielen Dank.

Dr. Kühn (Servier): Auch ich möchte auf dieses Thema noch einmal kurz eingehen. Ich gehe davon aus, dass Sie unsere Stellungnahmen gelesen haben. Deshalb möchte ich das nicht noch einmal vorlesen, sondern nur punktuell ein paar wichtige Punkte daraus hervorheben.

Einerseits geht es um die Gruppenbildung der Kombination Perindopril plus Indapamid in zwei unterschiedlichen Wirkstärken. Andererseits geht es um Ramipril plus Piretanid.

Die Einzelwirkstoffe sind aus unserer Sicht nicht pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Hierbei beziehen wir uns auf den Diuretikaanteil, nämlich das Indapamid respektive Piretanid. Das Indapamid ist ein Diuretikum in hoher Dosierung, welches von den Thiaziden abgeleitet ist mit einer Sulfonamidstruktur. Deshalb wird es im ATC-Code auch unter der Klasse C03B, Low-ceiling-Diuretikum, geführt. Das Piretanid ist bekanntermaßen ein Schleifendiuretikum. Es hat eine andere ATC-Code-Klassifizierung: C03C, High-ceiling-Diuretikum.

Von daher ergibt sich logischerweise eine andere Einstufung in den Festbetragsgruppen für die Einzelsubstanzen. Das Indapamid hat eine eigene Festbetragsgruppe, das Piretanid ist bei den Diuretika „stark und schnell wirkend“ eingruppiert. Von daher gibt es also einen unterschiedlichen ATC-Code für beide Substanzen und logischerweise auch eine unterschiedliche Festbetragsgruppe.

Wenn man sich die Indikationen für die Einzelsubstanzen anschaut, erkennt man, dass das Indapamid bei Hypertonie aller Schweregrade und das Piretanid aufgrund seiner hauptsächlich diuretischen Wirksamkeit logischerweise zur Ödemausschwemmung, zur Herzinsuffizienzbehandlung und ebenfalls zur Behandlung der Hypertonie verwendet wird. Aber im Vordergrund steht hier natürlich die Ödemausschwemmung.

Beim Wirkort gibt es natürlich Unterschiede: Das Indapamid in hoher Dosierung ist ein Diuretikum und wirkt am distalen Tubulus. In der hier vorliegenden Dosierung ist aber diese diuretische Wirkung praktisch nicht mehr vorhanden. Das Indapamid in der niedrigen Dosierung, wie es in diesen Kombinationen vorliegt, wirkt durch den direkten Angriff an den Gefäßen fast ausschließlich vasorelaxierend und nicht diuretisch. Piretanid als Schleifendiuretikum wirkt an der Henleschen Schleife als starkes Diuretikum.

Wenn man sich die Nebenwirkungen der beiden Substanzen anschaut, so fällt auf, dass das Indapamid insgesamt stoffwechselneutral ist, was ein großer therapeutischer Vorteil ist. Das Piretanid als klassisches Schleifendiuretikum bewirkt eine Hyperlipidämie oder kann eine bestehende Hyperlipidämie verstärken. Es verursacht eine Hyperglykämie oder kann einen latenten Diabetes mellitus verstärken oder apparent machen. Es bewirkt auch eine Albuminurie, das heißt, verstärkte Eiweißausscheidung. Das Indapamid ist hinsichtlich dieser Parameter stoffwechselneutral. - Diese beiden Substanzen unterscheiden sich also pharmakologisch-therapeutisch und sind deshalb nicht vergleichbar.

Das lässt sich natürlich auch auf die Kombinationen extrapolieren, weshalb diese aufgrund dieses unterschiedlichen Wirkstoffprofils ebenfalls nicht therapeutisch vergleichbar sind. Hier kommt aber noch ein anderer Faktor hinzu: Wenn man sich die zugelassenen Indikationen der Fixkombinationen ansieht, erkennt man einen signifikanten Unterschied. Die Indikation von Perindopril plus Indapamid in der niedrigen Dosierung, also das 2-mg-Perindopril plus 0,625 mg Indapamid, ist zugelassen als Erstlinienpräparat zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Das ist also eine First-line-Therapie, die bei einem Hypertoniker, der initial eingestellt wird, zum Tragen kommen kann.

Alles andere sind Kombinationen aus ACE-Hemmern plus andere Substanzen in hoher Dosierung, also in der normalen therapeutischen Dosierung als Einzelstoffe. Die Indikationen für diese anderen Kombinationen sind Second-line-Indikationen. Das heißt, diese hoch dosierten oder normal dosierten Kombinationen sind indiziert bei der essentiellen Hypertonie bei Patienten, die mit dem ACE-Hemmer alleine nicht ausreichend eingestellt sind, also als Zweitlinienpräparat im Rahmen der klassischen Stufentherapie, wonach ein Patient zunächst einmal mit einer Substanz behandelt wird, die eventuell hoch titriert wird, und dann bei Nichterreichen der Zielblutdruckwerte eine zweite Substanz hinzugegeben wird, üblicherweise als Fixkombination.

Der große Unterschied hier ist, dass das Preterax als primär niedrig dosierte Fixkombination zum Einsatz kommt, das heißt schon als Ersteinstellung bei Patienten. Man wartet also nicht ab, bis die Einzelsubstanz vielleicht nicht anschlägt. Vielmehr ist dies ein ganz neuer Therapieansatz, der davon ausgeht, dass schon durch eine niedrig dosierte Fixkombination Patienten initial behandelt werden können - mit höheren Responderquoten als bei der Einzeltherapie mit Einzelsubstanzen.

Dieser Ansatz ist auch im Therapieschema der Hochdruckliga festgehalten. Nach diesem Therapieschema gibt es drei prinzipielle Möglichkeiten, Hypertonie zu behandeln: Es gibt die klassische Stufentherapie: Man beginnt mit Mono und kombiniert dann bei Nichterreichen der Zielblutdruckwerte. Alternativ gibt es die sequenzielle Monotherapie: Man wechselt von einem Wirkstoff und einer Wirkstoffklasse bei Nichtansprechen zu anderen, aber immer in Monotherapie. Als dritte, neue Säule in den Behandlungsmöglichkeiten führt die Leitlinie die primäre niedrig dosierte Kombinationstherapie als First-line-Therapie auf.

Das Preterax, also 2 mg Perindopril/0,625 mg Indapamid, erfüllt zulassungsmäßig als einziges Präparat in Deutschland diese Anforderungen und ist deshalb als einziges Präparat in Deutschland als primäre Kombinationstherapie in den Leitlinien, den Therapieempfehlungen der Deutschen Hochdruckliga, aufgeführt. Aus diesem Grund halten wir diese Kombinationen therapeutisch für nicht vergleichbar, weil die zugelassenen Indikationen und die in den Leitlinien Erwähnung findenden Indikationen unterschiedlich sind.

In der Summe gehen wir deshalb davon aus, dass die vorgeschlagene Festbetragsgruppe, die alles zusammenwirft, in dieser Form nicht sinnvoll ist und medizinisch-pharmakologisch nicht korrekt ist. Wir würden uns wünschen, dass diese Festbetragsgruppe umgestellt wird.
- Herzlichen Dank.

(Beifall)

Vors. Kaesbach: Vielen Dank. – Gibt es Nachfragen der Mitglieder der Ärzteseite, der Mitglieder der Krankenkassen oder von den Patientenvertretern? – Das ist nicht der Fall.

Meine Damen und Herren, Sie haben uns umfassend vorgetragen. Dafür dürfen wir uns ganz herzlich bei Ihnen bedanken. Vielen Dank, dass Sie nach Siegburg gekommen sind. Ich wünsche Ihnen eine gute Rückfahrt.

(Beifall)

6. Anhang: Preis- und Produktstand zum 01.04.2007

Festbetragsstufe: 3

Wirkstoffgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Wirkstoffe

Perindopril + Indapamid

Perindopril erbumin

Ramipril + Piretanid

Festbetragsgruppe: 1 abgeteilte orale Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Tabletten

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner
Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Festbetragsgruppe: 1 abgeteilte orale Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Tabletten

Wirkstoffbasen Base 1 + Base 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Base 1	Base 2
Perindopril 1,67 mg + Indapamid 0,625 mg	22,2	23	38,4	14,4
Perindopril 3,34 mg + Indapamid 1,25 mg	77,8	78	260,5	97,5
Ramipril 5 mg + Piretanid 6 mg	100	101	505	606

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Festbetragsgruppe: 1 abgeteilte orale Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Tabletten

Wirkstoffbasen Base 1 + Base 2	Summen der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Base 1	Σ Base 2		vVG 1	vVG 2
Perindopril + Indapamid	298,9	111,9	101	3	1,1
Ramipril + Piretanid	505	606	101	5	6

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße
Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika

Festbetragsgruppe: 1

abgeteilte orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten

Wirkstoffbasen Base 1 + Base 2	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)		APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF (gerundet)	
	vVG 1	vVG 2		VG 1	VG 2
Perindopril + Indapamid	3	1,1	1	3	1,1
Ramipril + Piretanid	5	6	1	5	6

APF = Applikationsfaktor

Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika Stufe: 3 Gruppe: 1

gemeinsames Anwendungsgebiet: essentielle Hypertonie

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM Mustertext)	Applikations- faktor (APF) (BfArM Mustertext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (FI)	Applikations- faktor (APF) (FI)
Perindopril + Indapamid	Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	1
Ramipril + Piretanid	Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1,2 (1 kleinste Ausprägung)	1

Festbetragsstufe: 3**Wirkstoffgruppe:****Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika**

Wirkstoffe	VG 1*	VG 2*
Perindopril + Indapamid	3	1,1
Perindopril erbumin		
Ramipril + Piretanid	5	6

Festbetragsgruppe: 1 abgeteilte orale Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Tabletten

*Vergleichsgrösse nach § 5

Festbetragsstufe: 3**Wirkstoffgruppe: Kombinationen von ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika**

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Perindopril 1,67 mg + Indapamid 0,625 mg	3	1,1	1,12
Perindopril 3,34 mg + Indapamid 1,25 mg	3	1,1	2,25
Ramipril 5 mg + Piretanid 6 mg	5	6	2,00

Festbetragsgruppe: 1 abgeteilte orale Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Tabletten

VG = Vergleichsgröße

$$\text{WVG} = \text{Wirkstärkenvergleichsgröße} = \sum \frac{\text{Wirkstärken der Kombinationspartner des Fertigarzneimittels}}{\text{Vergleichsgrößen der Kombinationspartner des Fertigarzneimittels}}$$

Preisübersicht zum Wirkstoff K: ACE-Hemmer m. weiteren Diuretika, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 465,7 (Basis 2006)
Umsatz (in Mio. EURO): 40,0

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd			1,12 TABL			2,0 TABL				
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	30	50	60	100	20	50	98	100
	ARETENSIN/LIX ACE (RP)	191,60	41,14	100,00					28,06	58,00	
BI/PRETERAX_COVERSUM COMBI (PI)	263,90	56,67	58,86	35,62	50,73		84,26				
PRETERAX EMRA (PI)	0,30	0,06	2,19	34,55		59,04					
PRETERAX EURIM (PI)	1,10	0,24	2,13	34,55		59,04					
PRETERAX KOHL (PI)	0,30	0,06	1,89	34,55		59,04					
PRILACE EMRA (RP)	2,90	0,62	1,83					27,12	51,59	89,58	
PRILACE EURIM (RP)	1,30	0,28	1,20					27,20	52,19		89,30
PRILACE KOHL (RP)	4,30	0,92	0,92						51,59	88,39	
RAMIPRIL PIRETANID SANDOZ (RP)		0,00	0,00					20,86	39,70		69,35
Summen (Vo in Tsd.)	465,70			3,10	9,60	1,20	44,90	2,50	2,30	5,60	5,10
Anteilswerte (%)				0,67	2,06	0,26	8,64	0,54	0,49	1,20	1,10

Quelle:
Bundesverband der Betriebskrankenkassen
GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2007

Preisübersicht zum Wirkstoff K: ACE-Hemmer m. weiteren Diuretika, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 465,7 (Basis 2006)
Umsatz (in Mio. EURO): 40,0

Wirkstärke (wvvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd			2,0 TABL1		2,25 TABL		2,25 TABL1		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	50	100	30	50	30	50	100
ARE/TENSINILIX ACE (RP)	191,60	41,14	100,00	53,81	92,07					
BUPRETERAX_COVERSUM COMBI (PI)	263,90	56,67	58,86			37,73	55,09	37,73	55,09	94,80
PRETERAX EMRA (PI)	0,30	0,06	2,19							
PRETERAX EURIM (PI)	1,10	0,24	2,13							
PRETERAX KOHL (PI)	0,30	0,06	1,89							
PRILACE EMRA (RP)	2,90	0,62	1,83							
PRILACE EURIM (RP)	1,30	0,28	1,20							
PRILACE KOHL (RP)	4,30	0,92	0,82							
RAMIPRIL PIRETANID SANDOZ (RP)		0,00	0,00							
Summen (Vo in Tsd.)	465,70			25,20	159,40	2,20	8,20	2,80	15,80	136,40
Anteilswerte (%)				5,41	34,23	0,47	1,76	0,60	3,39	29,29

Quelle:
Bundesverband der Betriebskrankenkassen
GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2007