

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**  
**Festbetragsgruppenbildung**  
**Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2**

vom 15. November 2007

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>11</b>

## **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 zu der Festbetragsgruppe Antianämika, andere, Gruppe 1, abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die Eingruppierung der neuen Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ in die bestehende Festbetragsgruppe Antianämika, andere, Gruppe 1, die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V erfüllt. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Argumente der stellungnahmeberechtigten Organisationen sehr gründlich geprüft. Angesichts der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der Wirkstoffe liegen keine hinreichenden Gründe für eine Sonderstellung einzelner Vertreter der in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe 1 zusammengefassten Antianämika, andere, vor. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen erfolgte auf der Basis der Verordnungsdaten des Jahres 2006.

## **2.1 Prüfung der Voraussetzungen für eine Gruppenbildung der Stufe 2**

### **Feststellungen des Unterausschusses „Arzneimittel“**

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren mit Frist vom 20. Juli 2007 vorgelegten Argumente 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.

## **3. Verfahrensablauf**

### **3.1 Erstellung eines Entwurfs zur Stellungnahme**

In der vorbereitenden Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 24. Mai 2007 wurde der Entwurf zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe Antianämika, andere, Gruppe 1, beraten und die Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (20.06.2007 – 20.07.2007) beschlossen.

In seiner Sitzung am 9. August 2007 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 für die Aktualisierung der Festbetragsgruppe Antianämika, andere, Gruppe 1, die nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen.

### **3.2 Einleitung der Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung**

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 20. Juni 2007 bis 20. Juli 2007 durchgeführt. Mit Schreiben vom 14. August 2007 wurden die Stellungnahmeberechtigten fristgerecht zur mündlichen Anhörung am 20. September 2007 eingeladen und zur Abgabe einer Teilnahmeerklärung bis zum 7. September 2007 gebeten.

Die Unterlagen zur Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung sind unter Punkt 5 des Anhangs aufgeführt.

### 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.

#### 3.3.1 Übersicht der eingesendeten Stellungnahmen

Firma/ Organisation	Eingangsdatum	Festbetragsgruppe
Janssen-Cilag	20.07.2007	Antianämika, andere, Gruppe 1
Roche Pharma	19.07.2007	Antianämika, andere, Gruppe 1
Shire	29.06.2007	Antianämika, andere, Gruppe 1

#### 3.3.2 Übersicht der Teilnahmeerklärungen zur mündlichen Anhörung

Firma/ Organisation	Mündliches Statement	Teilnahme an der mündlichen Anhörung
Janssen Cilag	Ja	Ja
Roche Pharma	Ja	Ja
Shire Deutschland	Ja	Ja

### 3.4 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	24. Mai 2007	Beschluss zur Einleitung eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
41. Sitzung UA „Arzneimittel“	9. August 2007	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September 2007	Mündliche Anhörung und Konsentierung der Beschlussvorlage

#### **4. Würdigung der Stellungnahmen**

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt vor dem Hintergrund der in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegten Statements sowie auf der Basis der Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V in der Fassung vom 19. Juli 2007.

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

#### **4.1 Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit als Voraussetzung für eine Gruppenbildung der Stufe 2**

##### **4.1.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit**

Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich.

#### **Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

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

Im Gegensatz zu Erythropoetin alpha und beta wird Erythropoetin delta nicht aus Hamsterzellen, sondern aus menschlichen Zellkulturen gewonnen. Dadurch unterscheiden sie sich in ihrem Glykosilierungsprofil, das maßgeblich Einfluss auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik hat.

##### **Stellungnahme:**

- Die beiden unterschiedlichen Glykosilierungsmuster führen nicht zu therapeutisch relevanten pharmakokinetischen Unterschieden. Für Epoetin alpha ist die Halbwertszeit mit 4 - 5 h, für Epoetin beta mit 4 – 12 h und Epoetin delta mit 4,7-13,2 h angegeben. Die therapeutische Anwendung der drei Modifikationen unterscheidet sich laut den aktuellen Fachinformationen grundsätzlich nicht.

- Alle Epoetine und Darbepoetin alfa stimulieren nach Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor auf erythroiden Progenitorzellen die Proliferation, Differenzierung sowie Resistenz gegenüber Apoptose und fördern dadurch spezifisch die Bildung von Erythrozyten.

Allen Epoetinen liegt somit ein vergleichbarer Wirkmechanismus zugrunde, so dass die pharmakologische Vergleichbarkeit gegeben ist.

#### **4.1.2 Chemische Verwandtschaft**

##### **Einwand (2):**

Die Subsumierung des Wirkstoffs Epoetin delta unter den Wirkstoff Erythropoetin dieser Festbetragsgruppe ist nicht sachgerecht, da sich dieser Wirkstoff grundlegend von Erythropoetin alpha und beta unterscheidet:

##### **Stellungnahme:**

Die Subsumierung des Epoetin delta unter den Wirkstoff Erythropoetin ist sachgerecht, da die Gemeinsamkeiten gegenüber den Unterschieden überwiegen. So haben alle drei Modifikationen das gleiche Molekulargewicht, eine für die Wirkung maßgebliche identische Aminosäuresequenz, einen Kohlenhydratanteil von rund 40%, gentechnologische Herstellung und können dreimal die Woche intravenös appliziert werden.

#### **4.1.3 Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit**

##### **Einwand (3):**

Im Gegensatz zu den beiden anderen Epoetinen ist Epoetin delta nicht für die chemotherapieinduzierte Anämie zugelassen.

##### **Stellungnahme:**

Epoetin delta ist zurzeit nicht für die chemotherapieinduzierte Anämie zugelassen, besitzt aber wie das festbetragsgeregelte Erythropoetin die Zulassung für die renale Anämie, dem gemeinsamen Anwendungsgebiet dieser Festbetragsgruppe.

#### **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 Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen.

Einwände wurden nicht vorgebracht.

#### **4.3 Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs. 1 Satz 3 2. HS SGB V**

Absatz 1 Satz 3 zweiter Halbsatz beschreibt Ausnahmen von der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 und 3: Ausgenommen von diesen Gruppen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten.

##### **4.3.1 Neuartige Wirkungsweise**

Erythropoetin ist als erster Wirkstoff dieser Festbetragsgruppe patentfrei, so dass die im § 35 Abs.1 Satz 4 SGB V formulierte Definition der Neuartigkeit nicht erfüllt ist: „Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht“.

##### **4.3.2 Therapeutische Verbesserung**

Argumente zum Anspruch einer therapeutischen Verbesserung im Sinne der Festbetragsregelung wurden nicht eingebracht.

#### **4.4 Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V**

Einwand (4):

Die Berücksichtigung von hohen Wirkstärken für die onkologische Therapie führt zu Verzerrungen bei der Vergleichsgrößenberechnung. Werden diese nicht berücksichtigt, ergeben sich sachgerechte Vergleichsgrößen von Darbepoetin und Erythropoetin im Verhältnis von 1:200.

### Stellungnahme:

Die Überprüfung der Indikationen aller Fertigarzneimittel des Wirkstoffs Erythropoetin ergab, dass nur eine Wirkstärke (40.000 I.E.) ausschließlich für die chemotherapieinduzierte Anämie zugelassen ist. Alle anderen Wirkstärken (auch die 50.000 -100.000 I.E.) sind sowohl für die Behandlung der renalen als auch der chemotherapieinduzierten Anämie zugelassen. Dies gilt ebenfalls für die aktuell in den Markt eingetretenen generischen Arzneimittel und den Wirkstoff Darbepoetin alfa. Eine Verzerrung der Vergleichsgrößen zu Gunsten oder Ungunsten eines Wirkstoffs liegt also nicht vor.

### Einwand (5) und (6):

- Verschiedene Therapieschemata finden bei der Berechnung der Vergleichsgröße keine Berücksichtigung. Der G-BA legt folgende Therapieschemata zugrunde:

- 3 Therapietage und 4 therapiefreie Tage für Epoetin  $\alpha$  und  $-\beta$
- 1 Therapietag und 6 therapiefreie Tage für Darbepoetin  $\alpha$

Diese Therapieschemata entsprechen nicht den durchschnittlichen Therapieschemata, wie sie in den Entscheidungsgrundlagen des G-BA gefordert werden. Die Fachinformationen für Epoetin  $\alpha$  und  $\beta$  lassen auch die einmal wöchentliche Gabe zu (1 Therapietag und 6 therapiefreie Tage). Für den Wirkstoff Darbepoetin sind Anwendungen wöchentlich sowie alle zwei, drei und vier Wochen vorgesehen. Unter der Berücksichtigung dieser Therapieschemata für alle Wirkstärken der Wirkstoffe ergeben sich die Vergleichsgrößen 40713 für Epoetin  $\alpha$  und  $-\beta$  sowie 201 für Darbepoetin. Damit würde sich ein Umrechnungsfaktor von 1:202 für Darbepoetin: Epoetin  $\alpha/\beta$  ergeben. Wenn Therapieschemata eine Rolle spielen sollen, dann sind alle für die Leitindikation zugelassenen Therapieintervalle zu berücksichtigen.

- Die Vergleichsgröße sollte sich laut der Entscheidungsgrundlagen auf die durchschnittlichen Therapieintervalle beziehen. Der G-BA hat sich bei dieser Festbetragsgruppe davon abweichend aber für das gemeinsame Therapieschema in der Erhaltungstherapie bei der Indikation renale Anämie entschieden. Angaben zu Therapieintervallen im Rahmen der Erhaltungstherapie finden sich in der Fachinformation zu Erythropoetin delta nicht.



## Stellungnahme:

- Randomisierte placebokontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Darbepoetin alpha lagen bisher nur für die einmal wöchentliche Applikation vor, die deshalb auch in den EORTC Richtlinien (2004) empfohlen wurde. Für weniger häufige Applikationen (d.h. alle 2 oder 4 Wochen) ist die Evidenz nach wie vor unzureichend. Entsprechend dem Empfehlungsgrad „C“ der Europäischen Krebsrichtlinien liegen lediglich Studien der Evidenzstufen II, III oder IV vor, deren Ergebnisse zudem noch inkonsistent sind.
- Das Therapieintervall für die Indikation „renale Anämie“ in der Fachinformation für Epoetin  $\alpha$  sieht eine dreimal wöchentliche Dosierung vor. In der Fachinformation für Epoetin  $\beta$  werden verschiedene Intervalle angegeben (1 Therapietag und 6 therapiefreie Tage; 3 Therapietage und 4 therapiefreie Tage; 4 Therapietage und 3 therapiefreie Tage bis hin zu 7 Therapietagen). Epoetin delta kann laut Fachinformation subcutan 2mal und intravenös 3mal wöchentlich appliziert werden. Angaben zu Therapieintervallen in der Erhaltungstherapie sind zwingend nur anzugeben, wenn diese sich von der Einstellungsphase unterscheiden. Dies ist bei Erythropoetin delta nicht der Fall, so dass die Therapieintervalle in der Einstellungszeit für beide Therapiephasen gelten. Da Epoetin  $\alpha$ ,  $\beta$  und delta als eine Substanz aufgefasst werden, kann bei der Vergleichsgrößenberechnung nur das gemeinsame Therapieschema von 3 Therapietagen und 4 therapiefreien Tagen bei der Berechnung der Vergleichsgröße berücksichtigt werden. Dazu kommt, dass alle Patienten auch mit Erythropoetin beta erst auf das Therapieschema 3 Therapietage und 4 therapiefreie Tage eingestellt werden.
- Nach Abschnitt C, § 4 der Entscheidungsgrundlagen fließen die unterschiedlichen Behandlungszyklen in die Berechnung der Vergleichsgröße ein. Die interspezifische unterschiedliche Intervallfrequenz der Wirkstoffe wird angemessen berücksichtigt, indem der in der Zulassung von Darbepoetin empfohlene Umstellungsfaktor von **1:3** (Darbepoetin: Erythropoetin) rechnerisch einbezogen wird.

**Fazit:**

Die Eingruppierung der Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ in die bestehende Gruppe 1 der anderen Antianämika und die Vergleichsgrößenberechnung sind sachgerecht. Diese Einschätzung wird von einem der Hersteller in vollem Umfang geteilt.

Siegburg, den 15. November 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 Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 20. Juni 2007 bis 20. Juli 2007 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)	Ubirerstraße 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 (20.07.2007)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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/ ck

**Datum:**  
20. Jun. 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Abs. 2 SGB V

### **Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V – Tranche 07/04**

Sehr geehrte, Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 24. Mai 2007 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 durchzuführen:

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

- Antianämika, andere, Gruppe 1

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

**20. Juli 2007**

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

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.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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**

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

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.

Diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren folgt vor der Entscheidung zur Gruppenbildung der Stufe 2 eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

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

**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:	

Stand: 24.05.2007

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

**Umsetzung der Festbetragsgruppenbildung für Arzneimittel nach  
§ 35 SGB V**

**Änderung von bestehenden Festbetragsgruppen**

- I. Die Festbetragsgruppe „Antianämika, andere“ der Stufe 2, Gruppe 1, wird um die Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ ergänzt.

<b>Stufe:</b>	<b>2</b>	
<b>Wirkstoffgruppe:</b>	<b>Antianämika, andere</b>	
<b>Festbetragsgruppe Nr.:</b>	<b>1</b>	
<b>Status:</b>	<b>verschreibungspflichtig</b>	
<b>Wirkstoffe und Vergleichsgröße:</b>	<u>Wirkstoffe</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
	<b>Darbepoetin</b> Darbepoetin alfa	<b>222</b>
	<b>Erythropoetin</b> Erythropoetin alfa Erythropoetin beta	<b>50892</b>
<b>Gruppenbeschreibung:</b>	<b>parenterale Darreichungsformen</b>	
<b>Darreichungsformen:</b>	<b>Durchstechflaschen, Fertigspritzen, Injektionsflaschen, Trockensubstanz, Injektor, Patrone</b>	



Stand: 24.05.2007

Erläuterung zur vorgeschlagenen Änderung der Festbetragsgruppe  
„Antianämika, andere, Gruppe 1“:

Wirkstoff	<b>Epoetin delta</b>
Präparat:	Dynepo
Hersteller:	Shire
Darreichungsform:	Fertigspritze
Wirkstärke:	6000 IE = 0,12 wvg 12000 IE = 0,24 wvg 18000 IE = 0,35 wvg 24000 IE = 0,47 wvg 60000 IE = 1,18 wvg
Packungsgröße:	1 = (1 x 6) 1 = (1 x 6) 1 = (1 x 6) 1 = (1 x 6) 1 = (1 x 6)

WINAPO Lauer-Taxe		Stand: 15.03.2007	16.03.2007 12:36:29					
Artikelnr.	Artikelname	enge	G Anbi e-VK	FB	S	FestbetragsgruppA	l e	Einh
P4918686	DYNEPO 1 000 I.E. Fertigspr.	6 N1	SHIRE 74,21	-,-		r		St
P4918700	DYNEPO 2 000 I.E. Fertigspr.	6 N1	SHIRE 141,46	-,-		r		St
P4919102	DYNEPO 3 000 I.E. Fertigspr.	6 N1	SHIRE 208,64	-,-		r		St
P4920051	DYNEPO 4 000 I.E. Fertigspr.	6 N1	SHIRE 280,55	-,-		r		St
P4920068	DYNEPO 10 000 I.E. Fertigspr.	6 N1	SHIRE 687,47	-,-		r		St

Stand: 24.05.2007

**Festbetragsfestsetzung zum**  
**Antianämika, andere**

**01.07.2007**

**Gruppe: 1**

parenterale Darreichungsformen

Durchstechflaschen, Fertigspritzen, Injektionsflaschen, Trockensubstanz, Injektor, Patrone

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Darbepoetin  
Darbepoetin alfa  
Erythropoetin  
Epoetin alfa  
Epoetin beta

222

50892

<b>Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag **</b>	<b>Zuzahlungs- befreiungsgrenze</b>
0,06	1	52,65	39,75
0,09	1	74,68	55,17
0,12	1	96,90	70,71
0,18	1	141,63	102,03
0,2	1	156,63	112,53
0,24	1	186,69	133,58
0,27	1	209,32	149,43
0,35	1	269,88	191,80
0,36	1	277,47	197,12
0,39	1	300,27	213,09
0,45	1	345,98	245,08
0,47	1	361,26	255,77
0,54	1	414,80	293,25
0,59	1	453,12	320,07
0,68	1	522,28	368,48
0,71	1	545,38	384,66
0,72	1	553,08	390,05
0,79	1	607,07	427,84
0,9	1	692,10	487,36
0,94	1	723,08	509,05

Stand: 24.05.2007

**Festbetragsfestsetzung zum**  
**Antianämika, andere**

**01.07.2007**

**Gruppe: 1**

<b>Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag **</b>	<b>Zuzahlungs- befreiungsgrenze</b>
0,98	1	754,09	530,75
1,08	1	831,71	585,08
1,18	1	909,48	639,54
1,35	1	1042,02	732,31
1,44	1	1112,33	781,52
1,8	1	1394,41	979,00
1,96	1	1520,18	1067,01
2,25	1	1748,66	1226,95
2,36	1	1835,49	1287,73
2,7	1	2104,41	1475,98
3,14	1	2453,43	1720,30
4,72	1	3714,43	2602,98

\*\* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

## 5.3 Mündliche Anhörung (20.09.2007)

### 5.3.1 Einladung



## Gemeinsamer Bundesausschuss

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:**  
14. Aug. 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

### Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 9. August 2007 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2,

- Antianämika, andere, 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.

Diese Regelung bezieht sich nach dem Sinn und Zweck des § 35 Abs. 1b SGB V allein auf das Verfahren zur Feststellung einer therapeutischen Verbesserung nach § 35 Absatz 1 Satz 3 2. Halbsatz und Absatz 1a Satz 2 SGB V. Die Möglichkeit, Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, besteht wiederum nur für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen (vgl. den insoweit eindeutigen Wortlaut der § 35 Absatz 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Absatz 1a Satz 2 SGB V); das Bestehen eines Patentschutzes für den Wirkstoff eines Arzneimittels ist also eine wesentliche tatbestandliche Voraussetzung dafür, dass der Anwendungsbereich der Ausnahmegesetzgebung des § 35 Absatz 1 Satz 3, 2. Halbsatz und Absatz 1a Satz 2 SGB V überhaupt eröffnet ist. Daraus folgt, dass mündliche Anhörungen nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V allein für die Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen durchzuführen sind.



Die Anhörung findet statt am

**20. September 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 7. September 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 20. September 2007 haben Sie die Gelegenheit, zu den für Sie relevanten medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten der vorgesehenen Festbetragsgruppenaktualisierung mündlich 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 bereits 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 angegebene Gruppe keine neuen Erkenntnisse nach Abschluss der Stellungnahmefrist (20. Juli 2007) 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 im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail ([arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)) als auch per Fax (02 24 1 / 93 88 -36) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Dr. Schutte.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Eine Wegbeschreibung 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 7. September 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:** 14.08.2007

**Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Änderung von  
Festbetragsgruppen am 20. September 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)

**Stufe 2:**

**ja**      **nein**

- **Antianämika, andere, Gruppe 1**

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift**

\_\_\_\_\_  
**Name in Blockschrift**

\_\_\_\_\_  
**Institution**



### 5.3.2 Protokoll

Mündliche Anhörung 20.09.2007

Unterausschuss „Arzneimittel“

---

Beginn: 11.00 Uhr

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen, meine Herren! Ich darf diejenigen von Ihnen, die heute von der pharmazeutischen Industrie zur Anhörung nach § 35 Abs. 1 b zur Frage der Eingruppierung des Wirkstoffes Erythropoetin delta in eine Festbetragsgruppe „weitere Antianämika“ gekommen sind, herzlich begrüßen. Ich möchte eingangs von vornherein festhalten, dass über diese mündliche Anhörung ein Wortprotokoll geführt wird. Und aufgrund des Einladungsschreibens wissen Sie ja, dass Sie gebeten sind, uns über den neuen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu berichten, der sich über Ihre schriftliche Stellungnahme hinaus ergeben hat, insbesondere vor dem Hintergrund, dass diese Festbetragsgruppe ja erst am 15. Februar dieses Jahres in der jetzt vorliegenden Fassung beschlossen worden ist. Von daher bitte ich Sie herzlich, von Redundanzen oder nicht sachbezogenen Themen abzusehen. Ich darf diese Bitte insbesondere vor dem Hintergrund äußern, dass wir die Erfahrung machen müssen – nicht nur in diesem Unterausschuss, sondern auch in einer mündlichen Anhörung vor dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu anderen Wirkstoffen –, dass in weiten Bereichen leider Gottes eben nicht zur Sache gesprochen wird. Von daher würde ich Sie auch unterbrechen, wenn Sie hier sachfremde, nicht zur Anhörung gestellte Themenbereiche ansprechen. Ich nehme an, das werden Sie respektieren.

Ich darf nun fragen, wer gekommen ist. Angemeldet haben sich von der Firma Janssen-Cilag Herr Dr. Angermund und Herr Dr. Fleischmann, von Roche Pharma Frau Kessler und Herr Dr. Wiggerhauser und von der Firma Shire Frau Dr. Schröder und Frau Dr. Park. Herzlich willkommen!

Haben Sie sich untereinander abgesprochen, wer beginnen möchte? – Sonst würde ich vorschlagen, wir fangen diesmal mit dem Alphabet von vorn an. Wir bitten daher die Firma Janssen-Cilag vorzutragen. Denjenigen von Ihnen, der Stellung nimmt, bitte ich, hier vorn Platz zu nehmen. Das ist für Sie vielleicht angenehmer, denn dann haben Sie den Ausschuss im Blickfeld, und es ist dann auch für die Protokollierung einfacher. – Herr Dr. Fleischmann, bitte schön.

**Dr. Jochen Fleischmann (Janssen-Cilag):** Guten Morgen, meine verehrten Damen und Herren! Zunächst einmal herzlichen Dank, dass Sie uns von der Firma Janssen-Cilag hier die Gelegenheit geben zu einem kurzen Statement zur Erweiterung der Festbetragsgruppe „Andere Antianämika“. „Wir“, das sind heute mein Kollege Dr. Ralf Angermund, der im medizinischen Bereich für diese Produkte zuständig ist, und ich. Mein Name ist Jochen Fleischmann; ich bin bei Janssen-Cilag in der Gesundheitspolitik für Festbeträge zuständig.

Wir hatten Ihnen ein schriftliches Statement eingereicht und hatten darin erneut auf die Vergleichsgrößen und auf die nach unserer Ansicht bestehende Notwendigkeit hingewiesen, hier das Verhältnis 1:200 einzuhalten, und hatten noch einmal auf die wesentlichen Probleme hingewiesen, die aus unserer Sicht zu einer Verzerrung in diesem Bereich führen.

Heute möchte ich ergänzend eigentlich nur einen einzigen Punkt anbringen: Der Wirkstoff „Epoetin delta“, der jetzt in dieser Festbetragsgruppe mit aufgeführt werden soll, hat nur die Zulassung in der renalen Anämie und nicht in der chemotherapieinduzierten Anämie. Alle anderen Wirkstoffe, die in dieser Festbetragsgruppe vertreten sind, haben beide Zulassungen. Das hat zur Folge, dass für diesen neuen Wirkstoff

nur diejenigen Wirkstärken zur Verfügung stehen, die in der renalen Anämie angewandt werden, also die niedrigeren Wirkstärken, während die höheren Wirkstärken, die tendenziell eher in der Onkologie angewandt werden, für diesen Wirkstoff nicht zur Verfügung stehen.

Was hat das für Folgen? – Wir hatten in mehreren Stellungnahmen schon darauf hingewiesen, dass unserer Ansicht nach die Vergleichsgrößen in dieser Festbetragsgruppe verzerrt sind. Wenn jetzt ein Wirkstoff eingeführt wird, der nur in der renalen Anämie zugelassen ist, dann hat das unserer Ansicht nach zur Folge, dass sich die Verteilung der Vergleichsgrößen weiter fortsetzen, sich weiter von dem in Fachinformationen und in Studien festgelegten Verhältnis von 1:200 entfernen wird.

Warum ist das so? – Die Verzerrung der Vergleichsgrößen wird wesentlich dadurch verursacht, dass die onkologischen Darreichungsformen nicht adäquat berücksichtigt sind. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht in dieser Festbetragsgruppe vom Therapieschema 3:4 – also drei Therapietage, vier therapiefreie Tage – beim Wirkstoff Epoetin aus. Das mag für die renale Anämie weitestgehend stimmen, allerdings nicht in der Onkologie. Um zu verdeutlichen, welche Verteilung sich daraus ergibt, haben wir eine Beispielrechnung beigefügt, die der Kurzfassung des mündlichen Statements beiliegt. Das ist eine rein hypothetische Rechnung. Es wurden diejenigen Wirkstärken, die eher in der Onkologie zum Einsatz kommen, weggelassen und die Berechnung der Vergleichsgrößen wurde auf der Basis der in der renalen Anämie zum Einsatz kommenden Wirkstärken durchgeführt. Basis sind die Verordnungsdaten des G-BA, die er seiner Entscheidung vom 15.02. zugrunde gelegt hat.

Man sieht hier: Es kommt zu Vergleichsgrößen, die ungefähr im Verhältnis von 1:200 stehen. Das zeigt natürlich deutlich, dass die ungenaue Berücksichtigung der Therapieintervalle in der Onkologie die Verzerrung der Vergleichsgrößen hervorruft, und wenn jetzt ein Wirkstoff in diese Festbetragsgruppe kommt, der in der Onkologie nicht zugelassen ist, wird das dazu führen, dass diese Verzerrung sich tendenziell eher fortsetzt.

Unsere Bitte an Sie ist daher, wenn Sie jetzt neu über diese Festbetragsgruppe beschließen und den Wirkstoff „Epoetin delta“ aufnehmen möchten, dann bitten wir, hier auch noch mal über die Vergleichsgrößen nachzudenken. Die Festbetragsgruppe wurde ja am 15.02.2005 erstmalig beschlossen. Seitdem haben sich auch einige Erkenntnisse zu den Therapieintervallen verändert. In einigen Guidelines wurden insbesondere die Therapieintervalle, die für Epoetin nicht angewandt wurden, also insbesondere das Verhältnis sechs therapiefreie Tage, ein Therapietag, mit höheren Evidenzgraden belegt. Auch die Fachinformationen sehen diese Therapieintervalle vor. Wir denken daher, dass die genaue Berücksichtigung aller Therapieintervalle, die für diese Wirkstoffe vorgesehen sind, ein guter Weg ist, innerhalb des vom G-BA festgelegten Entscheidungsverfahrens die Ergänzung vorzunehmen und dann zu dem Verhältnis von 1:200 zu kommen, das den Fachinformationen und der Studienlage genügt.

Vielen Dank.

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Vielen herzlichen Dank, Herr Dr. Fleischmann. – Gibt es aus Ihrer Sicht Nachfragen an Herrn Dr. Fleischmann? – Frau Röpcke-Bruckhaus?

**Römpke-Bruckhaus:** Welche Wirkstärken haben Sie der Tabelle, die Sie hier beigelegt haben, zugrunde gelegt?

**Dr. Jochen Fleischmann (Janssen-Cilag):** Zugrunde gelegt sind nur jeweils die niedrigen Wirkstärken, also unterhalb von 10.000 Einheiten.

**Römpke-Bruckhaus:** Pro Spritze oder pro Milliliter? Oder welche Einheit haben Sie gewählt? Sie haben hier ja die Gesamtwirkstärken ausgewiesen, und die erscheinen mir jetzt irgendwie nicht ganz plausibel.

**Dr. Jochen Fleischmann (Janssen-Cilag):** Es sind sozusagen die Wirkstärken, wie sie auch in der ursprünglichen Berechnung des G-BA enthalten waren, genommen worden, und es sind diejenigen herausgelassen, die in der Onkologie angewandt werden.

**Römpke-Bruckhaus:** Das sind also praktisch die Gesamtwirkstärken?

**Dr. Jochen Fleischmann (Janssen-Cilag):** Das ist die Gesamtwirkstärke, die in einer Packung enthalten ist. Sechsmal 2.000 wäre hier beispielsweise 12.000. Also nicht die Einzelwirkstärke, die in einer Spritze ist, sondern die Gesamtwirkstärke in einer Packung, wie das auch in der sonstigen Berechnung des G-BA verwendet wurde.

**Römpke-Bruckhaus:** Gut. – Ich muss das noch mal überprüfen, denn das scheint mir nicht so sehr klar.

**Dr. Jochen Fleischmann (Janssen-Cilag):** Es kommen da natürlich sehr hohe Wirkstärken heraus, einfach dadurch, dass das die Gesamtpackungswirkstärken sind.

**Römpke-Bruckhaus:** Weil ja der Wirkstoff ja durchaus bis zu 10.000 Einheiten hat. Dann haben Sie also nur den untersten Level genommen.

**Dr. Jochen Fleischmann (Janssen-Cilag):** Nicht nur! Es sind im Wesentlichen die in der Onkologie eingesetzten Einheiten mit 40.000 Einheiten pro Spritze weggelassen und teilweise auch die mit 10.000 Einheiten. Die höheren sind also weggelassen, ja.

**Römpke-Bruckhaus:** Gut, danke schön.

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Weitere Fragen an Herrn Dr. Fleischmann sehe ich nicht. Dann darf ich mich ganz herzlich bei Ihnen bedanken.

Ich frage die Firma Roche Pharma: Wer wird vortragen? – Herr Dr. Wiggenhauser, bitte schön.

**Dr. Alfons Wiggenhauser (Roche Pharma):** Sehr geehrter Herr Kaesbach, sehr geehrte Damen und Herren! Auch wir möchten uns für die Einladung ganz herzlich bedanken.

Zur Ergänzung der Festbetragsgruppe der Stufe 2 für „Antianämika, andere, Gruppe 1“ möchten wir – das sind Frau Elfriede Kessler, Leiterin der Abteilung Market Analytics, und ich, Alfons Wiggenhauser, Medical Manager für Antianämika – Ihnen im Auftrag von Roche folgende Stellungnahme abgeben.

Die bestehende Festbetragsgruppe „Antianämika, andere, Gruppe 1“ soll um die sogenannte Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ ergänzt werden.

Gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss für Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 rechnerische mittlere Tages- und Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Im vorliegenden Fall soll die Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ keine eigenständige Vergleichsgröße erhalten, vielmehr wird die Anwendung der Vergleichsgröße der Wirkstoffe Epoetin alfa und Epoetin beta offensichtlich in Erwägung gezogen. Diese Vorgehensweise würde eine Gleichstellung der Wirkstoffmodifikation von „Epoetin delta“ mit den beiden anderen Epoetinen darstellen.

Sofern die Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ in die Festbetragsgruppe aufgenommen wird, beantragen wir aus nachfolgenden Gründen eine eigene Vergleichsgröße.

Der erste Grund dafür ist die Herstellung. Für die Herstellung der Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ wird ein ganz anderer Zelltyp als bei Epoetin alfa und Epoetin beta verwendet.

Während EPO alfa und EPO beta mit Hilfe der etablierten CHO-Zelle – das ist die Chinese Hamster Ovary-Zelle) hergestellt werden, wird „Epoetin delta“ mit Hilfe der HT-1080-Zelle produziert. Die HT-1080-Zelle leitet sich von einer humanen Fibrosarcomzelllinie ab, die 1972 etabliert worden ist. Da die Produktionszelle für die Herstellung von allen EPOs maßgeblich ist, weil alle EPOs Glykoproteine sind und die Glykosylierung des EPO-Proteins wiederum in der Produktionszelle erfolgt, ist dieses von entscheidender Bedeutung. Der Proteinglykosylierung kommt deshalb diese Bedeutung zu, weil die Glykan-Strukturen die physikochemischen sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Glykoproteinen stark beeinflussen sowie auch Immunreaktionen induzieren können.

In der schriftlichen Stellungnahme, die Ihnen vorliegt, haben wir noch eine Vielzahl anderer Gründe oder anderer Funktionen beschrieben, die durch die Glykane oder Cytoreste induziert werden, also beispielsweise die Erkennung von Genen, Viren, Bakterien. Letztlich weisen Glykoproteine speziesspezifische, zellspezifische und differenzierungsspezifische Glykosylierungsmuster auf. Daher entscheidet auch die Produktionszelle über die Wirksamkeit und Sicherheit einer Substanz, die mit ihr hergestellt wird.

Wie bereits erwähnt, ist die tierische CHO-Zelle seit Jahren bestens charakterisiert und etabliert und wird – außer für „Epoetin delta“ – von allen am Markt befindlichen EPO-Anbietern als Produktionszelle für die Herstellung von EPO alfa, EPO beta und Darbepoetin alfa verwendet. Die menschliche HT-1080-Zelle wird dagegen nur für die Herstellung der Wirkstoffgruppe „Epoetin delta“ eingesetzt.

Zu humanen Zelllinien – wie HT 1080 – möchte ich aus der soeben, 2007, publizierten Dissertationsarbeit von Frau Dr. Baumeister zitieren: „Humane Zelllinien ... gehören nicht zu den in Produktionsprozessen häufig verwendeten Zelllinien. Im Gegensatz zu CHO-Zellen ist über das posttranslationale Potential der HT-1080-Zelllinie“ – und damit ist eben auch die Glykosylierung gemeint – „so gut wie nichts bekannt.“

Für die Herstellung von Darbepoetin alfa, einem EPO-Präparat, das seit 2001 in Deutschland zur Behandlung der renalen Anämie zur Verfügung steht, wird ebenfalls die CHO-Zelle wie bei Erythropoetin alfa und Erythropoetin beta verwendet. Darbe-

poetin alfa unterscheidet sich von EPO alfa und EPO beta im Wesentlichen durch eine umfassendere Glykosylierung, die durch eine Modifikation des Proteins herbeigeführt wurde. Dies führte letztlich zu einer längeren Halbwertszeit.

Allein dies genügte offensichtlich, dass Darbepoetin alfa eine eigene Vergleichsgröße bekam.

Da bei der Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ durch die Verwendung einer anderen Produktionszelle ein grundsätzlich anderes Glykosylierungsmuster entsteht, sollte „Epoetin delta“ wie Darbepoetin behandelt werden und auch eine eigene Vergleichsgröße erhalten.

In diesem Kontext noch ein letzter Punkt zur Herstellung: Roche Pharma führte eigene Aktivitätsuntersuchungen bei „Epoetin delta“ bei den Wirkstärken 2000 und 4000 Units durch. In diesen Stichproben stellte Roche fest, dass die Aktivitäten von „Epoetin delta“ in beiden Fällen unterhalb der Toleranzgrenzen der entsprechenden Wirkstärken von Epoetin beta lagen. Diese Daten sind zur Publikation vorgesehen.

Hier nun der zweite Grund, warum wir für die Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ eine eigene Vergleichsgröße beantragen: Es geht um den Aspekt der Therapie-schemata. Bei der Berechnung der Vergleichsgröße nach § 4, wie sie für die Gruppe der „Antianämika, andere“ verwendet wurde, werden unter anderem die Therapieintervalle und die therapiefreien Tage in der Erhaltungstherapie in die Leitindikation einbezogen. Für die zurzeit gültige Vergleichsgröße für Epoetin alfa und beta hat sich der G-BA auf die Fachinformation berufen und sich für das gemeinsame Therapie-schema in der Erhaltungstherapie bei der Indikation renale Anämie entschieden.

In der Fachinformation von „Dynepo“, also „Epoetin delta“, finden sich zwar Angaben zur Anfangsdosis, allerdings keinerlei Angaben zu Therapieintervallen oder therapiefreien Zeiten in der Erhaltungstherapie. Trotzdem wird „Epoetin delta“ anscheinend die Vergleichsgröße von Epoetin alfa und beta zugeteilt. Dies bedeutet, dass der Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ ein Therapieschema für die Erhaltungstherapie zugesprochen wird, das eigentlich nicht vorhanden wird. Siehe Fachinformation von „Dynepo“.

Aus diesen beiden Gründen – andere Herstellung, anderes Therapieschema oder ein Therapieschema, das nicht angegeben ist – plädieren wir dafür, dass für die Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ eine eigene Vergleichsgröße ermittelt wird, sofern die Wirkstoffmodifikation „Epoetin delta“ in die Festbetragsgruppe aufgenommen wird.

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Vielen Dank, Herr Dr. Wiggenhauser. – Gibt es Fragen an Herrn Dr. Wiggenhauser?

Habe ich Ihre letzte Bemerkung richtig verstanden, „falls aufgenommen wird“? Sie sprechen sich also, wie Dr. Fleischmann, eigentlich nicht gegen eine Aufnahme aus, sondern Sie sagen, es muss hinsichtlich der Vergleichsgröße eine Regelung gefunden werden.

Zu dem Hinweis auf die Therapieschemata oder in diesem Falle die Erhaltungstherapie, nicht in der Fachinformation angegeben: Wir sprechen ja bei der Eingruppierung von der Frage: Gibt es eine therapeutische Verbesserung? Würden Sie dafür plädieren, dass das eine therapeutische Verschlechterung darstellt?

**Dr. Alfons Wiggenhauser** (Roche Pharma): So würde ich das jetzt gar nicht interpretieren wollen. In dem zweiten Punkt ist vom G-BA ein formaler Prozess beschrieben worden, wie es zu machen ist. Und in diesem formalen Prozess wurde uns, der Firma Roche, auferlegt, für Epoetin alfa und Epoetin beta – – Und bei dem EPO ist dieser formale Prozess nicht in diesem Maße berücksichtigt worden. Es hieß hier in der Leitindikation, in der Erhaltungsphase: Dieses Therapieschema war maßgebend. Und dafür haben Sie eben hier in der Fachinformation zu dem EPO keine Anhaltspunkte.

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Gut, danke schön. Weitere Fragen an Herrn Dr. Wiggenhauser? – Herr Schaaber, bitte schön.

**Dr. Schaaber:** Sie nehmen jetzt Bezug auf eine nicht veröffentlichte Studie.

**Dr. Alfons Wiggenhauser** (Roche Pharma): Welche meinen Sie bitte?

**Dr. Schaaber:** Es steht hier: „Diese Daten sind zur Publikation vorgesehen.“

**Dr. Alfons Wiggenhauser** (Roche Pharma): Wie bitte?

**Dr. Schaaber:** Es steht hier: Roche Pharma führte eigene Aktivitätsuntersuchungen zu „Epoetin delta“ durch. Und dann steht am Ende, dass diese Daten zur Publikation vorgesehen sind.

**Dr. Alfons Wiggenhauser** (Roche Pharma): Ja, genau.

**Dr. Schaaber:** Ihnen ist doch wahrscheinlich klar, dass der Gemeinsame Bundesausschuss diese Daten nur berücksichtigen kann, wenn sie uns in Gänze zur Verfügung gestellt werden und veröffentlicht werden dürfen?

**Dr. Alfons Wiggenhauser** (Roche Pharma): Ja. Ich hoffe aber schon auch, dass das Statement, das ich davor und danach abgegeben habe, eigentlich die ausschlaggebenden Gründe dafür enthält, dass Sie sich vielleicht so entscheiden, wie wir es uns vorstellen. Es sollte eben nur eine Ergänzung dessen sein, was wir vorher mit angeführt haben, dass man hier diese zwei Produktionszellen nicht vergleichen kann, dass es hier in der Glykosylierung Unterschiede gibt und daraus auch Unterschiede in der Bioaktivität abgeleitet werden können.

**Dr. Schaaber:** Aber das beantwortet meine Frage nicht.

**Dr. Alfons Wiggenhauser** (Roche Pharma): Wenn die Daten publiziert sind, werden wir sie Ihnen natürlich zur Verfügung stellen.

**Dr. Schaaber:** Aber derzeit nicht?

**Dr. Alfons Siggenhauser** (Roche Pharma): Wir sind gerade dabei, diesen Prozess abzuschließen. Die ersten Chargen haben dieses gezeigt. Das wird jetzt weiter ausgewertet und dann publiziert.

**Dr. Schaaber:** Aber faktisch heißt das, dass wir das in unseren Beratungen gar nicht berücksichtigen dürfen.

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Vielen Dank, Herr Schaaber. Gibt es weitere Fragen an Herrn Dr. Wiggerhauser? – Wenn das nicht der Fall ist, vielen herzlichen Dank.

**Dr. Alfons Wiggerhauser** (Roche Pharma): Ich danke auch.

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Dann frage ich: Wer kommt von Shire? – Frau Dr. Park, bitte schön.

**Dr. med Son-Mi Park** (Shire): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen der Firma Shire Deutschland GmbH bedanken wir uns ganz herzlich für die Einladung und für die Gelegenheit, Ihnen eine mündliche Zusammenfassung unserer wissenschaftlichen Erkenntnisse darzustellen, die sich nach Abschluss der schriftlichen Stellungnahme ergeben haben.

„Epoetin delta“ ist jetzt seit August 2007 in den Wirkstärken 5.000, 6.000 und 8.000 Einheiten verfügbar. „Epoetin delta“ ist mit anderen Epoetinen chemisch und pharmakologisch verwandt. Die gleiche Aminosäuresequenz und die gleiche Anzahl der Kohlenhydratketten wie das endogene Erythropoetin ermöglichen natürlich dem Glykoprotein „Epoetin delta“ eine räumliche Struktur, die die spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung in gleicher Weise wie das endogene Erythropoetin und die anderen rekombinanten humanen Erythropoetine ermöglicht.

Die unterschiedlichen Herstellungsverfahren, die der Kollege von Roche hier noch einmal dargestellt hat, beeinflussen zum Teil die Glykosylierung der Epoetine, so dass sie natürlich mit den verschiedenen griechischen Buchstaben gekennzeichnet werden. Auch Epoetin alfa unterscheidet sich von Epoetin beta – und natürlich auch von „Epoetin delta“. „Epoetin delta“ wird in der humanen Zelle HT 1080, wie der Kollege von Roche soeben dargestellt hat, produziert. In derselben Zelllinie werden auch die Produkte Elaprase und Agalsidase zur Behandlung von Fabry Disease und von Hunter-Symptomen hergestellt, die von der EMEA seit dem Jahr 2000 bzw. seit dem Jahr 2006 zugelassen worden sind.

Die Batchanalysen pro Produktionsverfahren sind vorgesehen und sind verpflichtend und werden natürlich stets durchgeführt. Es ist eben ein absolutes Muss, dass in den Batch-Analysen die Daten innerhalb der vorgegebenen Spezifikation sein müssen. Diese Spezifikationen sind von den Zulassungsbehörden und den Überwachungsbehörden selbstverständlich entsprechend definiert und werden auch entsprechend kontrolliert.

Die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von „Epoetin delta“ zeigen eine vergleichbare Pharmakologie der Präparate zu den anderen Epoetinen, wie wir das bereits in den Zulassungsdossiers dargestellt haben. Aber auch im therapeutischen Bereich, in den randomisiert, doppelblind, kontrolliert durchgeführten Zulassungsstudien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit, aber auch in der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen „Epoetin delta“ und unserem Referenzpräparat Epoetin alfa – bei gleicher Dosis, bei gleicher Applikationsfrequenz und gleicher Applikationsart. Diese Studien sind sechs Monate doppel-blind durchgeführt worden, head to head gegen Epoetin alfa, und dann über ein Jahr fortgeführt worden. In einer zweiten Studie wurden die Patienten genauso über ein Jahr behandelt.

Diese Daten lagen Ihnen bislang leider nur als Abstract und Poster vor, die wir in der schriftlichen Stellungnahme zusammengefasst haben. Wir haben aber zwischen der

schriftlichen Stellungnahme und heute eine Vollpublikation einer der wichtigen Zulassungsstudien, vor allem der Vergleichsstudie gegen Epoetin alfa.

Die therapeutische Vergleichbarkeit von „Epoetin delta“ zu dem Standard-Epoetin, Epoetin alfa, hat sich daher in den Anwendungsempfehlungen der Fachinformation niedergeschlagen.

Die Epoetine sind für das gemeinsame Anwendungsgebiet „Behandlung der Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz“ zugelassen. Das ist die Leitindikation. Und Sie werden verstehen, dass wir natürlich im Rahmen eines langen Entwicklungsprogramms zunächst die Leitindikation renale Anämie entwickelt und um die Zulassung ersucht haben. Es laufen weitere Entwicklungsprogramme mit „Epoetin delta“, aber wir haben sie natürlich bislang noch nicht zum Zulassungsprozess bringen können.

Eine Eingruppierung von „Epoetin delta“ in die vorhandene Festbetragsgruppe ist aus unserer Sicht fachlich zutreffend und wird von uns ausdrücklich begrüßt.

Ganz herzlichen Dank!

**Vorsitzender W. Kaesbach:** Vielen Dank, Frau Dr. Park. – Fragen an Frau Dr. Park? – Das sehe ich nicht. Vielen herzlichen Dank für Ihren Vortrag.

Es gibt also, wie ich sehe, keine weiteren Fragen zu den drei Vorträgen, die wir gehört haben. Wir dürfen uns bei Ihnen ganz herzlich für Ihr Kommen und für Ihre Beiträge bedanken. Der Unterausschuss wird das in seine Entscheidungen bezüglich der Eingruppierung des Wirkstoffes oder der Wirkstoffmodifikation berücksichtigen und zu einer Beschlussvorlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss kommen. Wann das der Fall sein wird, kann ich Ihnen heute noch nicht genau sagen. Aber es wird sicherlich nicht allzu lange auf sich warten lassen.

Vielen herzlichen Dank. Kommen Sie gut und gesund nach Hause. Ich gehe davon aus, dass wir uns sicherlich noch mal wieder sehen werden. Herzlichen Dank.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 11.55 Uhr