



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva,
Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 16. März 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	2
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	3
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	4
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	4
1.2	Mündliche Anhörung (Einladung)	4
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	4
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	4
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	4
2.2.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	4
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	5
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	12
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	29

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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

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

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

Die vorgeschlagene Bildung der Festbetragsgruppen „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“, in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 02.06.2017 B2).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 13. November 2017 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Recordati Pharma GmbH	28.06.2017
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	03.07.2017

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Recordati Pharma GmbH	Dr. Gerhard Nitz Michael Schmid
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	Rudolf Poß Katharina Alvermann

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Recordati Pharma GmbH Hr. Dr. Nitz	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Recordati Pharma GmbH Hr. Schmid	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H. Hr. Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H. Fr. Alvermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand:

Recordati

Aktualisierte Fachinformation und Texte von Binosto® 70 mg Brausetabletten: Die Fachinformation (SmPC) von Binosto® 70 mg Brausetabletten unterscheidet sich von der Fachinformation von generischen Alendronat-Produkten. Am 21.1.2015 wurde eine Typ IB Variation genehmigt, die weitere Unterschiede zu generischem Alendronat zeigt:

- a) Die Pharmazeutische Darreichungsform wurde wie folgt aktualisiert: „Weiße bis gebrochen-weiße, runde Brausetablette mit einem Durchmesser von 25 mm, glatter Oberfläche und abgeschrägten Ecken. Nach dem Auflösen hat die Lösung einen pH-Wert von 4,8 – 5,4“ (was sich auf die Säure-puffernde Formulierung bezieht).
- b) Es wird mit Binosto® 70 mg Brausetabletten eine pH-Wert Telemetrie Studie vorgestellt (das Originalprodukt Fosamax® und generische Alendronat Produkte haben solche Daten nicht).
- c) Es wird explizit im Wortlaut erwähnt, dass „Binosto die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat“ minimiert.
- d) Der Wortlaut sagt auch folgendes: „Binosto kann Patienten gegeben werden, die keine Tabletten schlucken können oder möchten.“ (Anlage 4 A; 4 B: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1467955126812.pdf>)

Die überarbeiteten Texte von Binosto® 70 mg Brausetabletten werden von der Post-Marketing Erfahrung unterstützt, die darauf hinweist, dass „Binosto mit einer niedrigeren Häufigkeit von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinal-Trakt verbunden ist, im Vergleich zu normalen Alendronat Tabletten“ (Anlage 6 A; 6 B: Hruska J et al. Upper gastrointestinal safety with the buffered solution of alendronate 70 mg: post-marketing experience. Osteoporos Int 2017; 28(S1):P589.) <http://www.wco-iof-esceo.org/sites/wco17/pdf/WCO17-AbstractBook.pdf>

Am 9. Juli 2015 wurde eine zusätzliche Typ II Variation genehmigt, die die Fachinformationen von Binosto® 70 mg Brausetabletten zusätzlich von generischem Alendronat differenziert hat. Es wurde der Wortlaut eingefügt, dass gewisse Nebenwirkungen bei der Tabletten-Form festgestellt wurden, die nicht alle bei Binosto® 70 mg Brausetabletten, das als gepufferte orale Lösung eingenommen wird, zutreffen.

Es gibt kein äquivalentes generisches Produkt in Deutschland wie diese gepufferte Alendronat Brausetablette zu Herstellung einer oralen Lösung.

In der mündlichen Anhörung weist der Stellungnehmer ergänzend auf am 10. September 2017 auf dem amerikanischen ASBMR-Kongress vorgestellte neueste Daten zur Verträglichkeit von Binosto hin. Diese seien inzwischen im Journal of Bone and Mineral Research in Abstractform publiziert worden. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt sei mit derjenigen unter konventionellen Alendronat-Tabletten verglichen worden. Die statistische Auswertung zeige, dass Binosto mit einer geringeren Nebenwirkungsrate im oberen Gastrointestinaltrakt verbunden sei als herkömmliche Alendronat-Tabletten. Bei Bauchschmerzen, Blähungen, Verdauungs- und Schluckbeschwerden seien es bei Alendronat-Tabletten jeweils 1 500 Fälle. Im Vergleich dazu seien bei Binosto Bauchschmerzen mit 200 Fällen siebenfach seltener. Die Speiseröhre und den Reflux betreffend, seien es bei den Tabletten 200 Ösophagisfälle, während es bei Binosto nur ein Zehntel, d. h. 20 Fälle seien.

B.A.H.

Starke Säuren wirken schädigend auf die empfindlichen Schleimhäute der Organe der Nahrungsaufnahme. Besonders gefährdet ist der Ösophagus. Der Hersteller hat zum Nachweis dieser besonderen Produkteigenschaft eine pH-Wert Telemetrie-Studie durchgeführt und belegt damit die solitären Eigenschaften des Arzneimittels. Die gepufferte Lösung senkt das Risiko säurebedingter Organschäden.

Bewertung:

Ausgenommen von der Festbetragsgruppenbildung sind nach § 35 Absatz 1 Satz 6 Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Nach § 35 Absatz 1b wird eine therapeutische Verbesserung erzielt, wenn das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen oder eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen 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. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.

Für das Arzneimittel Binosto® 70 mg Brausetabletten liegt kein Wirkstoffpatent vor, insofern ist bereits deshalb der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung nicht möglich.

Im Übrigen werden die vom Stellungnehmer angeführten Änderungen in der Fachinformation bezüglich der verminderten Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat durch Binosto® Brausetabletten lediglich vage formuliert. So findet sich bei den Nebenwirkungen bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes lediglich der ergänzende Hinweis, dass diese Nebenwirkungen bei Behandlung mit der Tablettenform beobachtet wurden und nicht alle für Binosto® 70 mg, die als gepufferte Lösung zum Einnehmen genommen wird, gelten müssen (Fachinformation Binosto®, Stand 03/2017).

Dass es durch die Einnahme von Binosto® tatsächlich zu weniger säurebedingten Nebenwirkungen kommt, spiegelt sich weder in der Anzahl bzw. der Häufigkeit der Nebenwirkungen in der Fachinformation wider noch wurde dies durch klinische Studien belegt. Durch die Pufferung der Lösung ist per se noch kein therapeutischer Vorteil abzuleiten. Die pH-Wert Telemetrie-Studie ist eine explorative Studie und weist nur eine sehr geringe Anzahl von 12 gesunden Probanden auf. Zum anderen wurden mit dem pH-Wert / pH-Wert-Verlauf keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht, die darauf schließen lassen, dass Binosto® säurebedingte Nebenwirkungen verringert. Bei Hruska J et al handelt es sich um eine Post-Marketing-Beobachtungsstudie zu Binosto®. Eine ausreichende Beschreibung der Studiendetails ist nicht vorhanden. Insgesamt ist diese Studie nicht geeignet, valide Hinweise für einen Vorteilbestimmter in die Festbetragsgruppe einbezogener Wirkstoffe bzw. der jeweiligen Darreichungsform zu liefern. Auch die angeführte Veröffentlichung der Pharmakovigilanzdaten in Abstractform ist für eine Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend.

Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit von Binosto® Brausetabletten sind der Fachinformation in Abschnitt 5.1 zu der Studie BC-118-07 mit 12 Probanden, bei der es sich nach Angaben im Public Assessment Report¹ um eine explorative Studie handelt, folgende mit Blick auf einen möglichen therapeutischen Vorteil ebenfalls unbestimmte Ausführungen zu entnehmen: „Die gepufferte Lösung hat das Potenzial, die Magenverträglichkeit zu verbessern. Beide untersuchten Darreichungsformen passierten den Oesophagus schnell und es zeigten sich keine

¹ MHRA. Public Assessment Report, Binosto 70 mg Effervescent Tablets, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con146872.pdf>, letzter Zugriff 10.08.2017

statistisch signifikanten oder physiologisch relevanten Unterschiede in der Geschwindigkeit der Magenentleerung. Schleimhautkontakt mit Alendronat bei pH-Werten unter 3 reizt gastroösophageales Gewebe. Die Einnahme einer gewöhnlichen Tablette führte dazu, dass im Magen innerhalb von Minuten Alendronat unter einem pH-Wert von 3 vorlag. Nach der Einnahme von Binosto® stieg der pH-Wert im Magen im Allgemeinen auf einen Wert von ungefähr 5, blieb für 30 Minuten auf diesem Wert und sank dann allmählich ab. Die Zeit, die der pH-Wert im Magen benötigte, um unter 3 zu fallen, lag nach der Einnahme der Brausetabletten, im Vergleich zu der gewöhnlichen Tablette, signifikant höher. Daher minimiert Binosto® die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat.“

Im Public Assessment Report wird auf S. 22 darauf hingewiesen, dass nicht gezeigt werden konnte, dass diese Faktoren zu einer Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen führten. Unterschiede in den Sicherheitsdaten bestanden nicht.

So unterscheiden sich auch die Hinweise in der Fachinformation bezüglich der Förderung der Aufnahme in den Magen und Verringerung des Risikos des Auftretens oraler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen (Abschnitt 4.2) sowie die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Abschnitt 4.4) nicht von den Fachinformationen anderer Arzneimittel mit dem Wirkstoff Alendronsäure.

In Abschnitt 5.1 der Fachinformation wird zudem darauf hingewiesen, dass eine ösophageale Toxizität, die in Verbindung mit einer Alendronat-Behandlung auftritt, durch viele Faktoren beeinflusst werde, scheinbar hauptsächlich durch lokale Reizungen durch kristalline Substanzen, was als Tabletten-Ösophagitis bekannt sei. Gastroösophagealer Säurereflux könnte ein gleichzeitig auftretender Faktor sein, da Säureneutralisation einer der Hauptbehandlungsmethoden bei einer durch Alendronat verursachten Ösophagitis sei.

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Angaben kein Nachweis für einen therapeutischen Vorteil von Binosto® Brausetabletten hinsichtlich einer Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte ableiten.

2. Einwand:

B.A.H.

Die Fachinformationen der Alendronsäure enthaltenden Arzneimittel enthalten daher einheitlich verschiedene Hinweise, die auf dem Schädigungspotential des Arzneistoffs durch seine Säureeigenschaften beruhen. Die Einnahmевorschriften für Tabletten (und analog für eine ungepufferte Lösung, wo anwendbar) sind komplex. Sie sollen nur nach dem morgendlichen Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden. Tabletten dürfen nur als Ganzes geschluckt werden und nicht zerdrückt, gekaut oder im Mund zergehen gelassen werden, da ein Risiko für oropharyngeale Ulzera besteht. Die Patienten sollen sich nicht hinlegen bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette erfolgen soll. Tabletten sollen nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem morgendlichen Aufstehen eingenommen werden. Es besteht eine Kontraindikation (Abschnitt 4.3) bei Erkrankungen des Ösophagus und bei der Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen. Unter den Warnhinweisen (Abschnitt 4.4) wird das Risiko der möglichen Schädigung des Ösophagus eindringlich geschildert, wie folgendes Zitat aus der Fachinformation von Fosamax® zeigt:

Ösophageale Reaktionen wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von Ösophagusstriktur oder -perforation, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen, und die Patienten sollen

darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen, neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die das Arzneimittel nicht korrekt einnehmen und/oder es nach Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Dosierungsanweisungen weitergegeben und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.“

Bewertung:

Es steht außer Frage, dass die Einnahme von Arzneimitteln mit Alendronsäure allgemein mit einem größeren Aufwand verbunden ist und dass ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen besteht. Jedoch ergeben sich weder aus der Fachinformation zu Binosto® Brausetabletten noch anhand von klinischen Studien Nachweise, die zeigen, dass Binosto® Brausetablette mit gepufferter Wirkung einen therapeutischen Vorteil gegenüber den anderen Alendronsäure-haltigen Produkten besitzt.

Der vom Stellungnehmer angedeutete Unterschied im Hinblick auf die Art der Anwendung in der Fachinformation ist bedingt durch die unterschiedliche Darreichungsform und trifft nur auf die konkrete Anwendung der Brausetablette zu. Alle anderen Hinweise, die sich auf die Zeit vor und nach der Einnahme des Arzneimittels beziehen, sind identisch mit anderen Alendronsäure-haltigen Fertigarzneimitteln. Auch die Warnhinweise für das Risiko der möglichen Schädigung des Ösophagus unterscheiden sich nicht in den jeweiligen Fachinformationen Alendronsäure-haltiger Fertigarzneimittel. Im Übrigen findet sich auch in der Fachinformation zu Binosto® Brausetabletten als Gegenanzeige „Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie“ sowie die „Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen“. Unterschiede in den Anwendungsmodalitäten wirkstoffidentischer Arzneimittel stehen einer Eingruppierung in die Festbetragsgruppe nicht per se entgegen.

Siehe auch Bewertung zu Einwand 1.

3. Einwand:

Recordati

Laut einer großen US-Kohortenstudie (2) sind in der Allgemeinbevölkerung 3 % der Personen von Dysphagie betroffen. Diese bereits hohe allgemeine Prävalenz ist für besondere Patientengruppen noch viel höher. So sind Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) zu 25 % betroffen (3). Bewohner von Pflegeheimen haben ein besonders hohes Risiko (über 50 %) (4). Im höheren Lebensalter stellt die Dysphagie einen unabhängigen Prädiktor für schwerwiegende Komplikationen dar und geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko der Patienten einher. Besonders problematisch bei den oft hilflosen Pflegeheimbewohnern ist das hohe Risiko der Aspiration, die zur Aspirationspneumonie oder gar zur Erstickung führen kann.

Für Patienten mit einer Dysphagie werden also geeignete Arzneiformen benötigt. Grundsätzlich sind hierbei flüssige Darreichungsformen zu bevorzugen, da diese mit weniger Aspirationsrisiko und Residuen geschluckt werden können und ggf. auch in ihrer Konsistenz angepasst werden können.

(1): DGN-Leitlinie Neurogene Dysphagie, Stand 2014-08

(2): Cho SY et al. Prevalence and risk factors for dysphagia: a USA community study. *Neurogastroenterol Motil* (2015) 27, 212–219

(3): Bollschweiler E, Knoppe K, Wolfgarten E et al. Prevalence of Dysphagia in Patients with Gastroesophageal Reflux in Germany. *Dysphagia* (2008) 23: 172

(4): Park, YH et al. Prevalence and associated factors of dysphagia in nursing home residents. Geriatric Nursing 2013, Volume 34, Issue 3, 212 – 217

Im hier vorliegenden Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer erstmalig ein flüssiges oral einzunehmendes Arzneimittel des Wirkstoffes Alendronsäure in Form einer gepufferten Brausetablette auf den Markt gebracht. Dieses Arzneimittel eröffnet neue Therapieoptionen, da sie eine Therapie von Patienten mit Dysphagie erst zuverlässig ermöglicht.

Bewertung:

Dass bei Patienten mit Schluckstörungen in bestimmten Fallkonstellationen individuell geprüft werden muss, welche Alternativen zum Schlucken von ganzen Tabletten bestehen, wird nicht in Frage gestellt. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass es außer der Einnahme flüssiger Darreichungsformen weitere Möglichkeiten der Anwendung gibt. Parenterale Darreichungsformen anderer Wirkstoffe zur Behandlung der Osteoporose stehen außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung.

4. Einwand:

Recordati

Eine neue Interaktionsstudie mit Binosto® 70 mg Brausetabletten und Levothyroxin zeigt, dass die beiden Arzneistoffe sicher zugleich eingenommen werden können. Solche Daten fehlen für andere Alendronat Formulierungen. Die Autoren weisen darauf hin, „dass nicht sicher ist, ob die Ergebnisse dieser Studie, in der Binosto® angewendet wurde, auch auf andere Alendronat Formulierungen zutreffen“.

(Anlage 7: Bone HG et al. Pharmacokinetics of coadministration of levothyroxine sodium and alendronate sodium new effervescent formulation. Osteoporos Int 2017; DOI 10.1007/s00198-017-3941-3. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00198-017-3941-3>)

Bewertung:

Aus den Fachinformationen ist nicht zu entnehmen, dass eine gleichzeitige Einnahme von Alendronsäure und Levothyroxin zu klinisch relevanten Wechselwirkungen führt.

5. Einwand:

Recordati

Die Herstellung der gepufferten Binosto® 70 mg Brausetabletten ist circa 3-mal teurer als die Herstellung von normalen Alendronat Tabletten.

Bewertung:

Das Argument spricht nicht gegen die Eingruppierung in die vorliegende Festbetragsgruppe solange die einbezogenen Arzneimittel sich als therapeutisch vergleichbar nach den Vorgaben des § 35 SGB V erweisen.

6. Einwand

Recordati

Binosto® 70 mg Brausetabletten wurde in der EU als Hybrid-Produkt / als Hybride Zulassung und nicht als Generikum durch ein DCP Verfahren zugelassen.

Im Gegensatz zu generischen Alendronat Formulierungen ist Binosto® 70 mg Brausetabletten durch Patente in Europa geschützt.

B.A.H.

Es handelt sich um das einzige Bisphosphonat in der Darreichungsform „Brausetabletten“ auf dem deutschen Markt. Das Arzneimittel wurde als Hybride Zulassung im DCP-Verfahren zugelassen. Damit handelt es sich nicht um eine generische Zulassung nach § 24b AMG.

Bewertung:

In Festbetragsgruppen der Stufe 3 werden Wirkstoffe zusammengefasst, die eine therapeutisch vergleichbare Wirkung haben, wenn sie für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind. Ausgenommen von der Gruppenbildung sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Eine generische Zulassung nach § 24b AMG ist demzufolge nicht Voraussetzung für die Einbeziehung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe.

Das Zulassungsverfahren ist somit kein Argument gegen die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe. Im Weiteren bezieht sich der Patentschutz nicht auf einen Wirkstoff, sondern auf eine Darreichungsform und steht somit ebenfalls einer Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen. Unter Patentschutz im Sinne des § 35 SGB V ist stets das „Wirkstoff-Patent“ zu verstehen (BSG, Ur. v. 30.09.2015, Az. B 3 KR 1/15 R).

7. Einwand

B.A.H.

Die angewandte Berechnungsgrundlage für den Festbetrag in Form einer Regressionsgleichung behandelt alle Arzneimittel einer Festbetragsgruppe gleich und sieht sie damit als hochgradig vergleichbar an, als ob sie miteinander im Wettbewerb stünden. Dies trifft für die gepufferte Brauselösung jedoch nicht zu, weil sie für eine spezielle Patientengruppe bestimmt ist. Dies sind Patienten, die besonders gefährdet sind, die säurebedingten Nebenwirkungen des Wirkstoffs zu erleiden. Hierzu gehören beispielsweise demente Patienten oder Patienten mit ausgeprägter Dysphagie. Daher ist es unwahrscheinlich, dass das Arzneimittel der GKV hohe Kosten verursacht. Damit ist aber auch das Wirtschaftlichkeitspotential eines Festbetrags fraglich.

Die Folge der Eingruppierung wäre, dass ein Arzneimittel mit einer patientenrelevanten Weiterentwicklung im Bereich des Festbetragsniveaus von Tabletten eingestuft würde. Da es sich um das einzige Bisphosphonat mit Pufferwirkung handelt, steht es nicht im Wettbewerb mit den anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe, sondern ist eine solitäre Therapie, wie oben ausgeführt. Festbeträge sind jedoch ein Steuerungsinstrument, das an vorhandenem Wettbewerb ansetzt (§ 35 Abs. 5 SGB V). Die vorgesehene Eingruppierung würde eine negative Signalwirkung entfalten. Die Entwicklung und das Angebot medizinisch sinnvoller und notwendiger Schrittinnovationen für spezielle Patientengruppen würde dadurch gefährdet werden.

Bewertung:

Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keine Rückschlüsse darauf, dass der hier vorliegende Wirkstoff mit entsprechender Darreichungsform besondere Patienten kollektiv erschließt und nach seiner arzneimittelrechtlichen Zulassung in der Anwendung auf dieses Patientenkollektiv begrenzt wäre. Im Weiteren siehe Bewertung zu Einwand 1 und Einwand 2.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat die Firma Recordati Pharma dem Gemeinsamen Bundesausschuss mit Schreiben vom 19.12.2017 im Hinblick auf die in der mündlichen Anhörung erwähnte Bioäquivalenzstudie AE-1212-001-EM mitgeteilt, dass die beiden Präparate in dieser Studie ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil aufwiesen. Binosto habe numerisch leicht besser abgeschnitten (Probanden mit mindestens einem unerwünschten Ereignis: 50,4 % vs. 53,5 %), bei der Gesamtzahl der gastrointestinalen Nebenwirkungen sogar deutlich (9,7 % vs. 15,8 %). Aus dem Schreiben ergibt sich jedoch keine Änderung der Bewertung. Die britische Zulassungsbehörde kommt insgesamt zu dem Ergebnis, dass hinsichtlich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen Binosto und dem Referenzarzneimittel bestehen (siehe auch Bewertung zu Einwand 1).

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung Bisphosphonate
und Kombinationen von Bisphosphonaten mit
Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2017
von 13.38 Uhr bis 14.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Recordati GmbH**:

Herr Dr. Nitz

Herr Schmid

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)**:

Frau Alvermann

Herr Poß

Beginn der Anhörung: 13.38 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zum Stellungnahmeverfahren Festbetragsgruppenbildung Bisphosphonate in Kombination von Bisphosphonaten mit Additiva Gruppe 1 in Stufe 3. Es geht konkret im Stellungnahmeverfahren um die Aktualisierung einer Festbetragsgruppe und hier um die Eingruppierung einer neuen Darreichungsform Brausetablette. Was so trivial klingt, war Anlass zu sehr dezidierten Stellungnahmen, die zum einen von Recordati Pharma GmbH und zum anderen vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller abgegeben wurden.

Ich muss zunächst, da wir Wortprotokoll führen, dafür die Anwesenheit feststellen. Für Recordati Pharma GmbH müsste Herr Dr. Nitz da sein – er ist da – und Herr Schmid – er ist auch da –, für den Bundesverband der Arzneimittelhersteller Herr Poß – jawohl – und Frau Avermann – ja. Übliche Einführung: Wir führen Wortprotokoll; nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Verband, bevor Sie das Wort ergreifen.

In der schriftlichen Stellungnahme ist im Wesentlichen dargestellt worden, dass die hier zur Eingruppierung vorgesehene Darreichungsform in Gestalt der Brausetablette Binosto-Brausetablette das einzige Bisphosphonat mit Pufferwirkung sei, es also in Deutschland kein äquivalentes generisches Produkt wie diese gepufferte Brausetablette zur Herstellung einer oralen Lösung gebe. Es wird weiter darauf hingewiesen, dass die Brausetablette im Vergleich zu normalen Tabletten mit geringeren Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt verbunden sei. Zudem wird ausgeführt, die gepufferte Lösung senke das Risiko säurebedingter Organschäden. Zudem wird darauf hingewiesen, dass Binosto in der EU als Hybridzulassung im DCP-Verfahren zugelassen worden sei. Damit handele es sich nicht um eine generische Zulassung nach § 24b Arzneimittelgesetz. Die Brausetablette sei durch Patente in Europa geschützt.

Dann wird ein ökonomischer Einwand gegen die Eingruppierung in die Festbetragsgruppe vorgetragen, den wir häufiger auch schon im Zusammenhang mit Säften und ähnlichen Dingen gehört haben: Die Herstellung der gepufferten Brausetablette sei circa dreimal teurer als die Herstellung von normalen Tabletten und damit eben durch die Einbeziehung in die Festbetragsgruppe letztlich in ihrer Marktgängigkeit insoweit behindert, als sie im Zweifelsfall mit erheblichen Zuzahlungen für die betroffenen Patienten, die davon profitieren, wenn all das richtig ist, was ich eingangs gesagt habe, verbunden wäre.

Damit müssen wir uns jetzt befassen; unmittelbar danach werden wir uns im Zusammenhang damit über die Frage der Austauschbarkeit unterhalten. Die beiden Verfahren hängen also zusammen. Wir sollten aber durchaus versuchen, einfach des Protokolles wegen zu trennen. Wenn jetzt einiges kommt, was nachher auch noch einmal kommt, dann können wir es nachher im Protokoll entsprechend als redundant klassifizieren.

Ich würde jetzt einfach – ich weiß nicht, ob Sie das möchten – Herrn Nitz oder Herrn Schmid die Gelegenheit geben, einführend ein paar Takte zu der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung aus ihrer Sicht zu sagen. – Bitte schön, Herr Dr. Nitz.

Herr Dr. Nitz (Recordati): Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, vielen Dank. – Ganz so, wie Sie das eben vorgetragen haben, möchten wir jetzt in diesem Verfahren nicht

noch einmal die Stellungnahme wiederholen – vieles aus dem Inhalt haben Sie ja bereits wiedergegeben –, sondern das Ganze – das ist zunächst mein Part – erst noch einmal etwas stärker fokussieren, worauf es in diesem Verfahren, in der Festbetragsgruppenbildung, ankommt, bevor Herr Schmid dann im Folgenden die medizinischen Aspekte noch einmal zusammenfassen und auch um neuere Informationen ergänzen wird. Dieser Part überlappt sich in medizinischen Fragen dann selbstverständlich mit den Argumenten, die auch in dem Folgeverfahren zur Aut-idem-Regelung relevant werden. Dort sollen sie dann aber nicht noch einmal wiederholt werden, ganz einfach, weil Sie ja auch beim ersten Mal Zuhören schon verstehen, was wir zu sagen haben.

Zum Festbetragsverfahren will ich Folgendes kurz in Erinnerung rufen: Es ist, wie Sie sagten, eine Festbetragsgruppe der Stufe 3, die deshalb eben gewährleisten muss – so sagt es das Gesetz –, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Das ist eine sehr allgemeine Formulierung, die in der Verfahrensordnung, genauer in § 24 des Kapitels 4, auch nicht wirklich präzise definiert, aber doch näher beschrieben wird, nämlich dahin gehend, dass es verschiedene Festbetragsgruppen geben muss, wenn therapiebedeutsame Unterschiede vorliegen.

Klar ist nun nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts, dass nicht jeder therapiebedeutsame Unterschied beim einzelnen Patienten relevant ist – das kann gegebenenfalls durch Einzelfallentscheidung der Krankenkassen kompensiert werden –; vielmehr muss es um solche therapiebedeutsamen Unterschiede gehen, die für Gruppen von Patienten relevant sind. Wir sind eben der Überzeugung, dass die von Recordati in Deutschland vertriebene Alendronsäure-Brausetablette solche therapiebedeutsamen Unterschiede für klar zu beschreibende, klar zu fassende Patientengruppen aufweist, nämlich zum einen für die große Gruppe der Patientinnen mit Schluckbeschwerden, die Tabletten nicht schlucken können und dementsprechend auf Brausetabletten angewiesen sind, zum anderen für die große Gruppe der Patientinnen mit gastrointestinalen Problemen bei der Einnahme der extrem sauren Alendronsäure in Tablettenform. Für sie kommt die Behandlung mit Alendronsäure nur in Form von Binosto in Betracht, weil die Brauselösung eben aufgrund ihrer Pufferung mit einem erheblich höheren, weniger sauren pH-Wert einhergeht.

Wenn Sie erlauben, wird dies Herr Schmid jetzt medizinisch im Vergleich zur schriftlichen Stellungnahme näher unterfüttern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Nitz. – Herr Schmid, bitte.

Herr Schmid (Recordati): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Orale Bisphosphonate wie Alendronat sind in Deutschland und weltweit Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Binosto ist eine Brausetablette zur Herstellung einer Pufferlösung mit hoher Säurebindungskapazität. Die Binosto-Fachinformation hält hierzu in Kapitel 5.1 Folgendes fest – ich zitiere –:

Binosto Brausetablette, als gepufferte Lösung gegeben, wurde entwickelt, um Alendronat in einer trinkbaren Lösung mit hohem pH-Wert und säureneutralisierender Kapazität vollständig zu lösen, um die Anzahl ungelöster Alendronatpartikel, die mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, zu verringern und um konzentrierte Magensäure im Magen zu vermeiden, um dadurch mögliche Schäden bei ösophagealem Reflux zu verringern.

Aufgrund der Pufferung und der daraus resultierenden klinischen Vorteile ist keine therapeutische Vergleichbarkeit mit herkömmlichen Alendronatformulierungen gegeben. Binosto kann

auch Patienten verabreicht werden, die keine Tabletten schlucken können; auch dies steht explizit in der Fachinformation, und zwar in Abschnitt 4.2. Binosto zeichnet sich darüber hinaus durch eine bessere Verträglichkeit im oberen Gastrointestinaltrakt aus.

Als Erstes möchte ich näher auf die Symptome im oberen Magen-Darm-Trakt eingehen. Bisphosphonat-Tabletten können zu Erosionen und Ulzerationen des oberen Gastrointestinaltrakts führen. Sie sind darüber hinaus als Auslöser von Tablettenösophagitis bekannt. Bei der Pathogenese spielen verschiedene Faktoren eine Rolle: lokale Reizung der Speiseröhrenschleimhaut durch kristalline Wirkstoffpartikel, saurer Reflux und verlängerte Verweildauer der Tablette im Ösophagus.

Die Binosto-Formulierung verwendet im Gegensatz zu herkömmlichen Tabletten mikronisiertes Alendronat, um eine vollständige Lösung der Wirkstoffpartikel zu gewährleisten. Alendronat liegt nach Auflösen einer Binosto-Brausetablette denn auch vollständig gelöst vor. Das hat ein Dissolutionstest, der im Rahmen der FDA-Zulassung durchgeführt wurde, klar gezeigt. Kommt eine herkömmliche Alendronat-Tablette in den Magen und löst sich auf, bleibt der pH-Wert unter 3, trotz des getrunkenen Wassers, und bei diesem pH-Wert liegt Alendronat als aggressive Alendronsäure vor, reizt den Magen und verursacht gefährlichen Reflux. Dies passiert nicht bei Binosto.

Wie Sie der Fachinformation entnehmen können, hat die Binosto-Lösung nach dem Auflösen einen pH-Wert von 4,8 bis 5,4. Durch die Pufferlösung von Binosto wird der Magen-pH-Wert also gleich nach Einnahme auf weniger saure pH-Werte über pH 3 bis auf pH 5 angehoben, vergleichbar der Einnahme eines Antazidums oder eines Säureblockers. Dies geht aus einer pH-Telemetrie-Studie im randomisierten Crossover-Design hervor. Deshalb hält die Binosto-Fachinformation im Abschnitt 5.1 auch fest, dass – Zitat – „... Binosto die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat ...“ minimiert.

Im Nebenwirkungskapitel wird bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts folgerichtig darauf hingewiesen, dass diese Nebenwirkungen bei Behandlungen mit der Tablettenform beobachtet wurden und nicht alle für Binosto 70 Milligramm gelten müssen, das als gepufferte Lösung eingenommen wird. Bestätigt wird dies durch die am 10. September 2017 auf dem amerikanischen ASBMR-Kongress vorgestellten neuesten Daten zur Verträglichkeit von Binosto. Diese sind inzwischen im *Journal of Bone and Mineral Research* in Abstractform publiziert worden. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt wurde mit derjenigen unter konventionellen Alendronat-Tabletten verglichen. Die statistische Auswertung zeigte, dass Binosto mit einer geringeren Nebenwirkungsrate im oberen Gastrointestinaltrakt verbunden ist als herkömmliche Alendronat-Tabletten. Bei Bauchschmerzen, Blähungen, Verdauungs- und Schluckbeschwerden sind es bei Alendronat-Tabletten jeweils 1 500 Fälle. Im Vergleich dazu sind bei Binosto Bauchschmerzen mit 200 Fällen siebenfach seltener. Die Speiseröhre und den Reflux betreffend, sind es bei den Tabletten 200 Ösophagitisfälle, während es bei Binosto nur ein Zehntel, das heißt, 20 Fälle sind, und dies wohlgernekt bei einer weltweiten Patientenexposition von über 150.000 Patientenjahren sowie großzügigem Korrigieren für sogenanntes Underreporting.

Als weiteren Punkt möchte ich auf den Zusammenhang zwischen der gastrointestinalen Verträglichkeit und der Therapietreue sowie dem Frakturrisiko hinweisen. Nebenwirkungen des oberen Gastrointestinaltrakts sind eine der häufigsten Gründe für mangelnde Therapietreue.

Ihretwegen treten osteoporotische Frakturen auf, die bei besserer Therapieadhärenz verhindert werden könnten. Zahlreiche Studien zeigen, dass rund die Hälfte der Patienten ihre Osteoporosetherapie im ersten Jahr abbrechen. Durch die bessere gastrointestinale Verträglichkeit entfällt bei Binosto einer der Hauptgründe für vorzeitige Therapieabbrüche.

Schließlich möchten wir auf die große Patientengruppe verweisen, die wegen Schluckbeschwerden auf Binosto angewiesen ist. In Deutschland berichten 37 Prozent der Patienten von Allgemeinpraxen über Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten und Kapseln, 39 Prozent der Patienten werten diese Schwierigkeiten als schwer bis sehr schwer. Daten aus den USA zeigen eine Prävalenz für Schluckstörungen in der Allgemeinbevölkerung von 6 bis 9 Prozent. Bei den über 50-Jährigen, also bei der für Bisphosphonate relevanten Zielgruppe, steigt diese Zahl auf 15 bis 22 Prozent und bei Heimbewohnern sogar auf 40 bis 60 Prozent. Diese Zahlen belegen, dass eine große, relevante Gruppe von Patientinnen Alendronat-Tabletten nicht schlucken kann. Diese Patienten sind auf Binosto angewiesen. So stellt Kapitel 4.2 der Binosto-Fachinformation klar, dass – Zitat – „Binosto Patienten gegeben werden kann, die keine Tabletten schlucken können ...“.

Abschließend ist nochmals hervorzuheben, dass aufgrund der Pufferung und der daraus resultierenden klinischen Vorteile therapiebedeutsame Unterschiede zu den herkömmlichen Alendronatformulierungen bestehen. Binosto kann auch Patienten gegeben werden, die keine Tabletten schlucken können, und es zeichnet sich darüber hinaus durch eine bessere Verträglichkeit im oberen Gastrointestinaltrakt aus. Binosto ermöglicht die Behandlung von Patientengruppen, die ohne dieses Arzneimittel nicht erfolgreich behandelt werden könnten oder die auf deutlich teurere parenterale Formulierungen ausweichen müssten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Wir sollten jetzt in der folgenden Diskussion die beiden Komplexe, nämlich zum einen die Darreichungsform als Brausetablette für Patienten mit Schluckstörungen, von der anderen Fragestellung trennen, wie es mit den gastrointestinalen Nebenwirkungen aussieht. Die Schluckstörungsproblematik werden wir sicherlich diskutieren müssen, vor allem vor dem Hintergrund, dass ein anderes Produkt mit flüssiger Darreichungsform seit dem 15. November in der Lauer-Taxe AV gelistet ist, sodass wir daran schon sehen, dass man hierüber möglicherweise noch einmal diskutieren muss.

Mich würden jetzt zwei Dinge interessieren, anknüpfend an das, was Sie, Herr Schmid, gesagt haben. Sie haben die pH-Wert-Telemetrie-Studie erwähnt, die aus Ihrer Sicht die solitären Eigenschaften des Arzneimittels belegen soll. Dazu würde ich gern noch so zwei, drei Takte mehr wissen, weil für uns sehr fraglich ist, ob sich daraus Evidenz ableiten lässt.

Darüber hinaus sind die am 10. September 2017 vorgestellten Daten spannend, die in Abstractform vorliegen. Für mich wäre ganz wichtig, weil Abstracts gemeinhin nicht ausreichen, inwiefern es da auch Studienprotokolle gibt, die man möglicherweise entsprechend einsehen könnte, weil das meines Erachtens sehr massiv den Punkt trifft, in dem man noch einmal vertieft in der Prüfung einsteigen könnte, sofern man aus der pH-Wert-Telemetrie-Studie heraus sagt, da lasse sich nicht unbedingt ein Zusammenhang mit Blick auf die Nebenwirkungsprofile ableiten. Für mich wäre jetzt zunächst einmal diese pH-Wert-Studie interessant und weiterhin eben das, was am 10. September auf dem Kongress vorgestellt wurde. Was gibt es da über das Abstract hinaus noch an möglicherweise verfügbaren Daten, auf die wir uns bei der Bildung einer Festbetragsgruppe oder auch bei der Nicht-Festbetragsgruppenbildung – das ist der Punkt – noch stützen könnten?

Herr Schmid (Recordati): Vielen Dank. Also ganz kurz vielleicht zur pH-Telemetrie-Studie. Sie ist als Full Paper im *International Journal of Pharmaceutics* 2012 publiziert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, die haben wir uns auch angeguckt, klar.

Herr Schmid (Recordati): Der Studienendpunkt war da tatsächlich der pH-Wert im Magen. Es handelte sich um eine Vergleichsstudie mit konventionellen Alendronat-Tabletten, also mit Fosamax, und man hat gesehen, dass der pH-Wert unmittelbar nach Einnahme einer konventionellen Tablette während ein, zwei, drei Minuten wegen des Wassers, mit der die Tablette eingenommen werden muss, ein bisschen ansteigt, aber dann sehr schnell wieder auf den stark sauren pH-Wert absinkt, während bei Binosto der pH-Wert auf einen Betrag bis ungefähr 5 angehoben wird und auch bei diesem Wert bleibt, mindestens während den ersten 30 Minuten, während derer der Patient sich nicht hinlegen darf, er nüchtern bleiben muss und auch keinen Kaffee trinken darf. Das sind also die kritischen Minuten nach der Einnahme. Beim Alendronat ist eben bekannt, dass es bei stark saurem pH-Wert als Alendronsäure vorliegt und in dieser Form ein sehr viel höheres Irritationspotenzial aufweist als in seiner Salzform.

Nun, diese pH-Telemetrie-Studie hatte wirklich pH als Endpunkt, und sie wäre im Übrigen zu klein gewesen, um systematische – – Selbstverständlich wurden Nebenwirkungen systematisch erfasst, aber aufgrund der geringen Probandenzahl konnte man da keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen in Bezug auf die Alendronat-Tablette feststellen. Jetzt gibt es eben diese Daten; das sind Pharmakovigilanz-Daten. Sie wurden eben am 15. September auf der ASBMR-Tagung vorgestellt. Hierbei wurden die Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt, die seit Markteinführung aus der ganzen Welt gemeldet wurden, mit der Nebenwirkungsrate konventioneller Alendronat-Tabletten verglichen.

Weil bekannt ist, dass nach Markteinführung nur ungefähr 6 bis 10 Prozent aller Nebenwirkungen auch wirklich gemeldet wurden, hat man für dieses Underreporting eine Korrektur vorgenommen. Man hat sehr großzügig korrigiert, und zwar ist man davon ausgegangen, dass sogar nur 5 Prozent der Nebenwirkungen gemeldet wurden. Man hat in Bezug auf die Häufigkeit der typischen Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt einen sehr großen Unterschied zwischen Binosto und konventionellen Alendronat-Tabletten gesehen.

Wie Sie richtig gesagt haben, liegt diese Studie zurzeit nur in Abstractform vor. Sie ist aber im *Journal of Bone and Mineral Research* publiziert worden. Es handelt sich also um ein Peer-reviewed Abstract. Zurzeit gibt es noch keine Full-paper-Publikation. Ich glaube, es ist ganz wichtig, zu sehen, dass die ganze Problematik der Nebenwirkungen von Fosamax nicht im Rahmen kontrollierter klinischer Studien zutage getreten ist, also nicht im Rahmen der FIT-Zulassungsstudien, des Fracture Intervention Trials. Das war die Pivotalstudie mit zwei Armen, die damals zur Zulassung von Fosamax geführt hatte. Bei der Markteinführung von Fosamax war man sich dieses Nebenwirkungspotenzials noch nicht bewusst, sondern erst im Rahmen der Markteinführung ist man eben auf diese Nebenwirkungen wie Tabletten-Oesophagitis gestoßen. Das zeigt letztlich auch die Relevanz dieser Daten, die beim ASBMR-Kongress vorgestellt wurden; denn auch diese Nebenwirkungsdaten stützen sich ja eben auf die Nebenwirkungen seit Markteinführung.

Man kann sich vielleicht fragen: Na ja, wäre es denn nicht möglich, eine direkte Vergleichsstudie zwischen Binosto und konventionellen Alendronat-Tabletten zu machen, eben mit dem Ziel, Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt zu

sehen? Aber dazu muss man sich wieder in Erinnerung rufen, dass man im Rahmen der Zulassungsstudie, dieser FIT-Studie, die eben eine randomisierte doppelblinde Studie war, keine Unterschiede zu Placebo sah; denn jedermann weiß, dass im Rahmen kontrollierter klinischer Studien die Patienten immer über die Risiken aufgeklärt werden, die mit einem bestimmten Arzneimittel in Verbindung stehen. Das heißt, die Patienten sind dann entsprechend sensibilisiert, ob sie jetzt in der Verumgruppe landen oder ob sie in der Placebogruppe landen.

Wenn man eben eine solche Studie machen würde, müsste man sich genau darüber im Klaren sein, dass man vermutlich ungeheure Patientenzahlen brauchte, um einen Unterschied im Rahmen kontrollierter klinischer Studien zu sehen, was das Ganze finanziell fast prohibitiv machen würde. Oder aber man würde aufgrund des Studiendesigns die Patienten die Tabletten falsch einnehmen lassen, sie also letztlich dazu anhalten, nach dem Einnehmen nicht 30 Minuten in aufrechter Position zu bleiben oder nicht genügend Wasser einzunehmen; aber ein solches Studiendesign würde man bei keiner Ethikkommission durchbekommen. Insofern ist die Studie, wie sie auch auf dem ASBMR vorgestellt wurde, hoch relevant, und ihre Ergebnisse sind, wenn man die Daten sieht, auch sehr aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich einfach der sprachlichen Genauigkeit halber sagen will, dass wir es dann da eben nicht mit einer klassischen direkt vergleichenden Studie zu tun haben, sondern es sind eben unerwünschte Ereignisse oder bestimmte Nebenwirkungsprofile gemeldet worden, sowohl für Tabletten wie auch für die hier in Rede stehende Darreichungsform. Welche Schlussfolgerungen man daraus ziehen kann, ist eine völlig andere Frage. Damit erübrigt sich auch die Frage nach dem Studienprotokoll, weil es ein Studienprotokoll ja nur dann geben kann, wenn es eine irgendwie geartete vergleichende Studie gewesen wäre, egal, wie die Power gewesen wäre.

Die Aussage, die Sie eben getätigt haben – Sie sagen, man hat eben relativ wenig Unterschied versus Placebo gesehen und müsste eine unendliche Power haben, um dann eben signifikante Unterschiede zu sehen –, relativiert ein wenig das, was Sie einleitend hinsichtlich der positiven Effekte gesagt haben, ohne dass ich das jetzt abschließend bewerten will; denn wenn es wirklich so dramatische Unterschiede in den Symptomaten des oberen Gastrointestinaltraktes gäbe, wenn es so wesentliche Unterschiede in der Compliance der Patienten gäbe, dann müsste sich das eigentlich auch schon bei kleineren Kohorten zeigen. Insofern wäre ich dankbar, wenn man dazu noch einmal etwas sagen würde. Je größer die Power sein muss, um solche Effektstärken zu erreichen, umso mehr spricht eigentlich dafür – gerade dann, wenn versus Placebo eben so geringe Unterschiede zu sehen sind –, dass es eben eher minimale Vorteile sind. Dazu hätte ich gern noch ein bisschen Erläuterung, damit das nicht einfach so nackig im Protokoll stehen bleibt.

Herr Schmid (Recordati): Vielleicht darf ich noch einmal auf diese pH-Telemetrie-Studie zu sprechen kommen. Das war eine Studie bei zwölf gesunden Probanden, im randomisierten Crossover-Verfahren durchgeführt. Ich glaube, aufgrund dieser Probandenzahl ist klar, dass man da – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, okay.

Herr Schmid (Recordati): Im Gegensatz dazu stützen sich die Pharmakovigilanz-Daten, wie ich im Vortrag erwähnt habe, auf eine Patientenexposition von 150.000 Patientenjahren.

Was ich vielleicht noch dazu sagen sollte, betrifft das Underreporting: Hier wurde korrigiert für Binosto, nicht aber für das Vergleichspräparat; trotzdem waren die Unterschiede eklatant. Der Wunsch nach einer randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie ist begrifflich. Aber ich denke, wenn man sich eben in Erinnerung ruft, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, bei den Patienten in Kauf zu nehmen, dass sie ihre Tabletten falsch einnehmen, was durchaus passieren könnte – – Wenn man dieses auf Englisch als Vertical Wait bezeichnete Aufrechtbleiben während 30 Minuten – man darf sich nicht wieder hinlegen – quasi aus der Studie rausnehmen oder die Patienten nicht entsprechend schulen würde, dann bekäme man eine solche Studie von keiner Ethikkommission zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit da überhaupt kein Missverständnis aufkommt: Ich wünsche mir keine direkt vergleichende Studie. Ich meine, wir sind jetzt hier im Festbetragsgruppenbildungsverfahren. Ich hatte nur versucht, das einzuordnen, was Sie gesagt haben. Sie sagten, am 15. September oder am 10. September sei in Amerika eine Studie vorgestellt worden, und haben gesagt, das sei keine direkt vergleichende Studie gewesen, sondern eben gemeldete Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse, und deshalb gebe es eben auch kein Studienprotokoll. Ich habe hier nicht die Forderung erhoben, dass Sie jetzt hingehen und sagen: So, jetzt machen wir eine weltweit direkt vergleichende Studie mit 3.428.000 Patienten, und dann machen wir drei Arme, die einen kriegen Placebo, die zweiten kriegen die richtigen Tabletten und die dritten kriegen die Brausetabletten, und die richtigen Tabletten werden auch noch aufgelöst. Also, so weit bin ich überhaupt nicht gegangen.

Herr Schmid (Recordati): Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sind in einem Verfahrensstadium, in dem man meines Erachtens über die vorhandene Evidenz diskutieren muss und nicht über die Frage, was man noch generieren kann. Da hatte ich einfach aus Ihrem Vortrag gewissen Hoffnungen geschöpft, die uns dann eben noch helfen können. – Herr Nitz, Sie hatten sich gemeldet. – Dann habe ich Herrn Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Nitz (Recordati): Ich bin noch nicht ganz sicher, wie ich Ihre Einlassung verstehen soll. Deswegen aus meiner Sicht vielleicht nur der Hinweis: Wir reden hier ja nicht über eine therapeutische Verbesserung im Sinne von § 35 Absatz 1b, die eben in bestimmter Weise zu zeigen ist, sondern über andere therapiebedeutsame Unterschiede, die meines Erachtens eben auch auf anderem Evidenzniveau gezeigt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Sie können davon ausgehen, dass ich den Rechtsrahmen kenne, innerhalb dessen wir hier sprechen, ja.

Herr Dr. Nitz (Recordati): Mir ging es eben um die Frage, welches Evidenzniveau auf dieser Ebene erforderlich ist. Der andere Punkt ist: Ich möchte noch einmal betonen, dass es uns ja um diejenigen Patienten geht, bei denen diese ganzen gastrointestinalen Probleme bestehen, darum, dass sie weiterhin eine Therapieoption unabhängig vom Festbetrag haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Ich kann mich erinnern, als die 10-Milligramm-Dosis noch täglich genommen werden musste – das waren ja diese FIT-Daten damals –, hatten wir durchaus häufig

Ösophagusstenosen und Ösophagusulzerationen. Mit der Gabe von 70 Milligramm einmal wöchentlich ist dies doch erheblich zurückgegangen; so kann ich das aus der Praxis von meinen Patienten her sehen.

Mich irritiert ein wenig die Aussage, 35 Prozent der Amerikaner könnten nicht schlucken. Wenn ich mir ihr Aussehen vergegenwärtige, dann glaube ich das nicht so ganz, ebenso, dass bei uns in den Praxen 30 Prozent der Patienten Probleme hätten, Tabletten zu schlucken. Ich bin seit 25 Jahren in einer Praxis tätig. Wenn da zwei, drei Patienten im Jahr kommen, die sagen, ich kann keine Tablette schlucken, dann ist das viel.

Es ist sicherlich so: Wenn die Patienten wirklich gut aufgeklärt werden, wie sie die Tabletten einzunehmen haben, dann ist es eigentlich relativ gut; auch diese Studie gegen Placebo hat ja gezeigt, dass da kein großer Unterschied war. Die Patienten, die bei uns mit den Ösophagusstenosen aufgelaufen sind, waren diejenigen, die morgens im Bett die Tablette im Liegen genommen haben und liegen geblieben sind. Das war einfach ein taktischer Fehler. Sie haben von Patienten gesprochen, die vorgeschädigt sind, von Patienten, die gastrointestinale Probleme haben. Ist das ein Patient mit einer axialen Hiatushernie, ist das ein Patient mit einer sowieso vorbestehenden Refluxerkrankung? Welchen Patienten würden Sie sehen, bei dem ich jetzt quasi nicht erst etwas anderes ausprobieren und dann sage, das hat nicht funktioniert? Würden Sie sagen, dass ich solchen Patienten, die eine axiale Hiatushernie haben, bei denen der Übergang zwischen Speiseröhre und Magen sowieso nicht geschlossen ist, von vornherein Ihr Medikament geben sollte, oder sollte ich es erst einmal probieren und dann, wenn es gar nicht klappt, wechseln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmid, bitte.

Herr Schmid (Recordati): Vielleicht, um mich hier ganz klar zu äußern: Wenn eine Striktur, eine Stenose vorliegt, dann ist das eine Gegenanzeige, auch für Binosto. Aber Binosto eignet sich vor allem für Patienten, die eben in der Vorgeschichte bereits an Refluxsymptomen gelitten haben, die in der Vergangenheit an anderen säurebedingten Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts gelitten haben, oder für solche Patienten, bei denen Sie nicht im Voraus wissen, wie sie darauf reagieren werden. Wenn Sie also von Anfang an gewissen Problemen in Bezug auf Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts aus dem Wege gehen wollen, dann sind Sie mit Binosto auf der sicheren Seite. Häufig können Sie ja nicht genau sagen, ob der Patient jetzt mit gastrointestinalen Symptomen reagieren wird oder nicht. Vielleicht wissen Sie aus der Anamnese, dass er bereits in der Vergangenheit an Refluxbeschwerden gelitten hat oder vielleicht sogar schon eine echte Speiseröhrenentzündung durchgemacht hat. Das ist dann ein relativ starkes Indiz, dass Sie vermutlich mit Binosto bei diesem Patienten besser fahren werden, aber eben auch dann, wenn bisher keine Symptome vorlagen, aber Sie auf der sicheren Seite sein wollen; denn Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts sind nun einmal eine typische und häufige Nebenwirkung der oralen Bisphosphonate. Dann sind Sie mit Binosto sicherlich gut bedient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Poß.

Herr Poß (BAH): Wenn man sich die Fachinformation der Bisphosphonate anschaut, so enthalten sie ja relativ weitgehende Informationen zur Einnahme, deutlich mehr als übliche feste orale Formulierungen: Einnahme mit viel Wasser, nach der Einnahme für eine halbe Stunde nicht hinlegen, diese ganzen Sachen. Meines Erachtens kommt das Produkt vor allen Dingen

für Patienten infrage, bei denen aufgrund der Historie bekannt ist, dass möglicherweise ein Compliance-Problem bei der korrekten Einnahme der Tabletten besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich denke einmal an Patienten im Altenheim, die liegend dort betreut werden, die gar nicht mehr stehen und sitzen können. Auch sie haben durchaus ihre Osteoporoseprobleme und müssen behandelt werden; da wäre das durchaus eine Option. Nur noch einmal für mich eine Verständnisfrage: Das Problem ist ja bisher immer gewesen, dass Kalzium in der Kombination mit Alendronsäure die Resorption nicht unerheblich reduzierte. Sie werfen jetzt eine Brausetablette in Wasser. Nun gibt es ja Gegenden in Deutschland, die eine sehr hohe Kalziumkonzentration im Wasser haben, Kölner Gegend oder so etwas. Verursacht das irgendwelche Probleme?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmid, bitte.

Herr Schmid (Recordati): Nein, das bereitet keine Probleme. Aber Sie haben absolut Recht: Orale Bisphosphonate haben allesamt eine sehr niedrige Bioverfügbarkeit. Die orale Bioverfügbarkeit aller liegt unter 1 Prozent, ungefähr bei 0,6 Prozent. Das gilt für Alendronat, das gilt für Risedronat, das gilt für Ibandronat, wenn es denn oral verabreicht wird. Das haben alle oralen Bisphosphonate gemeinsam. Zudem ist es tatsächlich so, dass die Bioverfügbarkeit, wenn man gleichzeitig noch ein Kalziumpräparat gibt oder irgendein zweiwertiges Kation gibt, dann sozusagen auf null reduziert wird. Aber die Studien wurden mit Leitungswasser gemacht, und man hat nie irgendwie festgestellt, dass deswegen überhaupt nichts mehr aufgenommen worden wäre. Insofern hat man da bei der Brausetablette nichts zu befürchten. Wenn das zutreffen würde, dann hätte man ja bei der normalen Tablette genau das gleiche Problem. Das macht hier also überhaupt keinen Unterschied.

Aber Sie haben absolut Recht: Nach 30 Minuten – so steht es in der Fachinformation bei Binosto und bei den übrigen Alendronatformulierungen – spielt es dann keine Rolle mehr; da kann man auch den Croissant nehmen, den Kaffee trinken und vielleicht im Anschluss daran das Kalzium- und das Vitamin-D-Präparat nehmen. Das hat jetzt eben rein mit der Kinetik zu tun, mit der tiefen oralen Bioverfügbarkeit aller Bisphosphonate, insbesondere der stickstoffhaltigen Bisphosphonate, der Amino-Bisphosphonate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eggers.

Herr Eggers: Sie orientierten vorhin sehr stark auf die Frage Reflux. Wenn ich mir die Praxis heute angucke, dann bekommt jeder Patient, der eigentlich einen Reflux hat, einen Protonenpumpenblocker; damit habe ich eigentlich den pH-Wert des Magens schon auf über 3 angehoben. Sehen Sie da Unterschiede oder Wechselwirkungen, wenn ich im Prinzip dann noch das verträglichere Präparat einsetze, das ja ebenfalls eine Erhöhung oder Beeinflussung des pH-Wertes bewirkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmid.

Herr Schmid (Recordati): Ja, Sie kennen wahrscheinlich die Datenlage: Es gibt viele Studien, die zeigen oder mindestens suggerieren, dass Protonenpumpenhemmer, über viele Jahre eingenommen, mit einem erhöhten Risiko für Frakturen assoziiert sind. Auch wenn letztlich noch

nicht hundertprozentig klar ist, ob da wirklich ein Kausalzusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern und dem Risiko für Frakturen vorliegt, so ist es sicherlich sinnvoll, in periodischen Abständen zu überprüfen, ob die weitere Einnahme eines Protonenpumpenhemmers immer noch indiziert ist. Im Hinblick auf die Knochengesundheit wäre es sicherlich klug, irgendwann einmal den Protonenpumpenhemmer abzusetzen. Aber es ist tatsächlich so, dass man mit Protonenpumpenhemmern die Nebenwirkungen, die orale Bisphosphonate herbeiführen können, in den Griff bekommen kann. Das ist sicherlich richtig. Binosto hat natürlich den Vorteil, dass der pH-Wert im Magen jetzt nicht während sieben Tagen in der Woche angehoben wird, eben vielleicht mit dem Risiko einer niedrigeren Kalziumaufnahme, sondern das einmal in der Woche geschieht, mindestens während der kritischen 30 Minuten oder vielleicht während zwei Stunden, und das ist rein aus Sicht der Knochengesundheit sicherlich zu bevorzugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Sie müssten noch einmal versuchen, mich abzuholen. Es gibt ja zu Binosto neben der Fachinformation auch den Public Assessment Report. Wenn man ihn sich zu Gemüte führt, findet man zwei zumindest in diesem Kontext interessante Informationen. Das eine ist der Hinweis, dass Ulzerationen unter den häufigen Nebenwirkungen geführt werden, auch für Binosto. Der andere Punkt ist der Hinweis, dass in einer explorativen Studie, die ja bei der Zulassung eingereicht wurde, diese Frage der Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt untersucht wurde. Da wurde dann gezeigt – ich zitiere einmal, ein bisschen frei übersetzt –, dass sich weder die Leerzeit des Magens verändert noch der erhöhte pH-Wert sich in eine Reduktion der Symptome im oberen Gastrointestinaltrakt übersetzt. Von daher steht das ein wenig im Widerspruch zu dieser von Ihnen jetzt dargestellten Studie, deren Methodik mir dann auch nicht so ganz klar ist, wieso man da zu einem so massiv anderen Ergebnis kommt. Wenn man sich das vorstellt, wie Sie es uns geschildert haben – es wurden die Meldungen ans amerikanische System genommen; dann wurde für Binosto mit Faktor 20 korrigiert, um das Underreporting zu berücksichtigen, aber der Faktor 20 wurde für Fosamax nicht in Betracht gezogen –, dann sieht man einen drastischen Unterschied, der sich aber in der klinischen Studie so überhaupt nicht gezeigt hat nach Zulassung. Da komme ich jetzt nicht mehr mit.

Herr Schmid (Recordati): Die Studie, auf die Sie anspielen, war die erste Bioequivalence Study bzw. Bioäquivalenz-Studie, die mit Binosto durchgeführt wurde. Diese Studie wurde mit nicht mikronisiertem Wirkstoff durchgeführt. Bei dieser Bioverfügbarkeitsstudie wurde dann auch der Endpunkt verfehlt, und man hat tatsächlich auch in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen keine Unterschiede gesehen. Aber das ist nicht die Formulierung, die dann von MHRA und den Übrigen zugelassen wurde.

Die Formulierung wurde dann geändert. Man hat ursprünglich genau denselben Wirkstoff genommen wie für die Tabletten, also eben nicht mikronisiert. Die Bioäquivalenzstudie wurde dann mit mikronisiertem Wirkstoff wiederholt, und die Endpunkte wurden dann auch erreicht.

Im Übrigen war es natürlich eine hybride Zulassung – darauf werden wir, glaube ich, in der zweiten Anhörung noch fokussieren –, und hybride Zulassungen haben es an sich, dass man sich mit einem Referenzpräparat vergleicht und letztlich auch gewisse Black Box Warnings in die Fachinformation übernehmen muss, weil es eben eine hybride Zulassung ist. Aber sogar die Fachinformation hält fest – ich glaube, ich habe das zitiert –, dass diese Nebenwirkungen mit der Tablette beobachtet wurden und nicht alle für die Binosto-Formulierung gelten müssen.

Das steht also explizit in der genehmigten Fachinformation. – Ja, das heißt, der Wortlaut ist folgender – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das vorgelesen, ja. Sie können es aber gern noch einmal vorlesen; dann können wir nämlich auch die Vagheit der Formulierung diskutieren, exakt an dem Zitat.

Herr Schmid (Recordati): Okay.

Diese Nebenwirkungen wurden bei Behandlung mit der Tablettenform beobachtet und müssen nicht alle für Binosto 70 mg gelten, die als gepufferte Lösung ... genommen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, „und müssen nicht alle ... gelten“.

Herr Schmid (Recordati): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): „Müssen nicht“.

Herr Schmid (Recordati): Sie müssen nicht gelten. Damals gab es diese gewaltige Pharmakovigilanz-Datenbasis mit den 150.000 Patientenjahren noch nicht. Aber diese Daten liegen uns inzwischen vor, und Sie haben dieses Abstract absolut richtig resümiert: Die Spontandaten wurden im Falle von Binosto mit 20 multipliziert, um eben dem Underreporting Rechnung zu tragen. Im Falle von Fosamax wurde die Nebenwirkungshäufigkeit nicht korrigiert, und trotzdem sieht man diesen großen Unterschied, also Faktor 1 zu 10 bis Faktor 1 zu 100, zwischen Binosto und der Fosamax-Tablette.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Das Einzige ist, dass dieser Public Assessment Report aus dem Jahr 2015 unten (?) nach der Änderung datiert. Insofern kann das keine Studie sein, in der Sie die Bioäquivalenz verfehlt haben, weil Sie dann ja nicht zugelassen wären. Insofern muss da irgendetwas noch durcheinander gehen. Aber das ist jetzt, glaube ich, auch nicht hundertprozentig relevant.

Die interessantere Frage ist: Wenn Sie jetzt also eine entsprechend hochwertige Evidenz haben, die diesen Nebenwirkungsunterschied belegt, haben Sie ihn dann bei der Zulassungsbehörde eingereicht? Jetzt vor dem Brexit müssten Sie es ja noch hinbekommen, auch irgendwie in der Fachinformation abbilden zu lassen, dass Sie da Vorteile haben.

Herr Schmid (Recordati): Aber das ist in der Fachinformation sehr schön dargelegt. Ich verweise auf Abschnitt 5.1, pharmakodynamische Eigenschaften. Da heißt es zum Beispiel, dass „Binosto die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat“ minimiert. Es heißt nicht „eliminiert“, aber „minimiert“. Das ist jetzt nur ein kleiner Abschnitt gewesen. In der Fachinformation gibt es also mannigfaltige Unterschiede in ganz vielen verschiedenen Abschnitten zwischen der generischen Fachinformation von Alendronat-Tabletten und eben derjenigen von Binosto.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Aber auch dann, wenn ich mir den Bericht bei der FDA angucke, ist ja Fosamax, was die gastrointestinalen Nebenwirkungen angeht, eher besser als Ihr Produkt. Könnten Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

Herr Schmid (Recordati): Da weiß ich jetzt nicht genau, worauf Sie anspielen.

Frau Dr. Grell: Also, wenn man einfach die Events und die gastrointestinalen Disorders anguckt, dann liegt das für alle Binosto-Formulierungen bei 17,6 Prozent und für Fosamax bei 12,9 Prozent. Insofern verstehe ich nicht, woher die Daten kommen.

Herr Schmid (Recordati): Diese Pharmakovigilanz-Daten wurden garantiert nicht bei der FDA eingereicht; das steht fest. Ich glaube sogar, in den USA wurde noch nicht einmal die pH-Telemetrie-Studie eingereicht, wenn ich mich da nicht täusche; also auch das ist im amerikanischen Label nicht enthalten. Aber die Zulassungssituation in den USA ist eine ganz andere. Das Label sieht in den USA ziemlich anders aus. Dafür haben Sie ein breiteres Label; denn auch die Männer sind im Label enthalten. In Bezug auf die gastrointestinale Verträglichkeit ist wahrscheinlich in den USA die Zulassung rein generisch. Aber in Europa ist die Zulassung eine andere; da wurde mit anderen Daten gearbeitet. In Europa wurde eben das hybride Zulassungsverfahren befolgt, es wurde diese Telemetrie-Studie eingereicht, und deswegen ist das europäische Label ein anderes als in den USA.

Frau Dr. Grell: Die Studie hat die Abkürzung AE-1212-001-EM war direkt zu Fosamax und betrifft ausschließlich die aktuelle Formulierung. Jetzt verstehe ich nicht: Wie kann es sein, dass Sie Sicherheitsdaten dazu bei der Zulassungsbehörde nicht einreichen?

Herr Schmid (Recordati): Entschuldigung, können Sie die Frage wiederholen? Ich habe sie nicht ganz verstanden.

Frau Dr. Grell: Ich kann es ja noch einmal anders herum formulieren.

Herr Schmid (Recordati): Ja, gerne.

Frau Dr. Grell: Nach meinem Verständnis macht jede Zulassungsbehörde eine Nutzen-Risiko-Bewertung. Sie haben bei der FDA die Zulassungsstudie AE-1212-001-EM eingereicht. Das ist diejenige mit Ihrer aktuellen Formulierung. Die Sicherheitsdaten bei der FDA, die einsichtig sind, zeigen vergleichbare gastrointestinale Nebenwirkungen über alles, numerisch ein bisschen besser für Fosamax. Alle anderen hat die FDA auch ausgeblendet im Summary, weil sie, wie Sie schon gesagt haben, eine andere Formulierung sind als Ihre aktuelle. Jetzt haben Sie gesagt – ich glaube, das kann ich nur falsch verstanden haben –, dass Sie nicht alle Sicherheitsdaten der Behörde eingereicht haben. Das, glaube ich, sollten Sie noch einmal kommentieren.

Herr Schmid (Recordati): Nein, das habe ich garantiert nicht gesagt, oder es ist falsch herübergekommen; Entschuldigung. Das Einzige, was ich dazu sagen kann: Ich bin nicht von der Zulassungsabteilung. Die Zulassung in den USA ist wesentlich älter als die in Europa. Ich weiß, dass das Präparat in den USA 2012 eingeführt wurde. In Deutschland ist es vor wenigen Monaten eingeführt worden. Schon daran können Sie erkennen, dass die Zulassung in Europa weniger alt ist.

Ich weiß, dass das Label in den USA ein völlig anderes ist, dass da zum Beispiel eben auch die Männer umfasst sind. Osteoporose beim Mann ist anders als in Europa eine offizielle Indikation, und auch sonst ist das Label ein anderes. Dazu, was genau der Hintergrund dessen ist, kann ich nicht mehr sagen. Ich bin kein Registrierungsexperte. Aber natürlich werden stets alle Pharmakovigilanz-Daten vorgelegt. Es werden weltweit dieselben Periodic Safety Update Reports eingereicht. Also kann ich mir diesbezüglich nicht vorstellen, dass da irgendein Fehler passiert ist. Aber Sie haben Recht, das Label ist in den USA ein anderes, die Fachinformation ist eine andere.

Frau Dr. Grell: Bei einer Hybridzulassung ist ja die Frage, inwieweit man den Evidenztransfer nachweist, der Bioäquivalenz treibt. Die Hybridstudie war ja die von mir zitierte Studie. Oder haben Sie in Europa eine andere Studie eingereicht?

Herr Schmid (Recordati): Es ist letztlich dieselbe Studie. In Europa wurde die Studie nur mit den Frauen eingereicht; in den USA wurde dieselbe Studie auch inklusive Männer eingereicht. Inzwischen gibt es weit mehr Bioäquivalenzstudien. Eine wurde in Russland durchgeführt, um die Zulassung in Russland zu bekommen; in Korea wurde eine Bioäquivalenzstudie durchgeführt, um die Zulassung in Korea zu erhalten. Aber die Bioverfügbarkeitsstudie, die in Europa zur Zulassung geführt hat, ist die gleiche wie diejenige, die in den USA zur Zulassung geführt hat, eben mit dem Unterschied, dass man in Europa die Männer nicht darin hatte, während in den USA auch die Männer enthalten waren. Was hier genau der Hintergrund war, ob das einen patentrechtlichen Hintergrund hatte, dass die Männerindikation in den USA noch geschützt war oder so etwas, das wüsste ich jetzt nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren hier insgesamt beschrieben worden. Gehen Sie denn davon aus, dass es wesentliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt, was die gastrointestinalen Symptome insgesamt angeht?

Die zweite Frage: Sie sprachen ja die FIT-Studie an, also Alendronat täglich versus Placebo. Da zeigt sich ja unter Placebo eine Rate von über 40 Prozent; überhaupt ist, wenn wir Studien angucken, GI eine der häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen insgesamt, auch unter Placebo. Das führt mich zu der Frage, ob man da nicht eigentlich dringend eine direkt vergleichende Studie bräuchte, um hier zu validen Aussagen zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmid.

Herr Schmid (Recordati): Ich kann eigentlich nur wiederholen, was ich eingangs schon gesagt hatte. In den FIT-Studien gab es noch keine Hinweise auf eine höhere Rate von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt, verglichen mit Placebo. Diese ganze Problematik trat erst nach der Markteinführung von Fosamax zutage, also nach 1995, 1996. Damals wurde dann auch diese Vertical-Wait-Periode aufgenommen, also die Forderung, dass der Patient nach Einnahme eine halbe Stunde lang in aufrechter Position verharren muss. Ebenfalls wurde in die Fachinformation aufgenommen, dass die Patienten wirklich genügend Wasser zu sich nehmen müssen; im Falle von Fosamax sind das ungefähr 200 Milliliter.

Wenn man also eine Vergleichsstudie machen wollte – ich glaube, das haben Sie jetzt angeregt –, und zwar unter den Bedingungen, unter denen man randomisierte klinische Studien durchführt, dann würde man wieder riskieren, dass man keinen Unterschied oder nur einen

sehr geringen Unterschied sieht; denn das wäre ja genau das Setting, unter dem man in der FIT-Studie keinen Unterschied gesehen hat. Das heißt, es ist viel relevanter und aussagekräftiger, die Pharmakovigilanz-Daten auszuwerten und zu vergleichen. Natürlich muss man sich auch da wieder gewisser Schwächen bewusst sein, wie der Problematik des Underreporting, aber dem wurde auf sehr überzeugende Art und Weise in der Studie Rechnung getragen, die ich erwähnt habe.

Man könnte im Rahmen randomisierter klinischer Studien quasi zu mehr Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt kommen, wenn wieder das gelten würde, was im Rahmen der FIT-Studie gegolten hat: Die Patienten dürfen sich nach dem Schlucken der Tabletten hinlegen. Aber das wäre ethisch nicht mehr machbar. So etwas kann man nicht mehr machen. Deswegen kann ich verstehen, dass Sie den Wunsch nach solchen Daten haben; aber eine solche Studie würde eine ungeheure Zahl an Patienten brauchen oder aber sie wäre aus ethischen Gründen zweifelhaft oder absolut nicht realisierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, sie wäre gar nicht mehr durch die Zulassung gedeckt.

Herr Schmid (Recordati): Absolut. Deswegen kann ich zwar verstehen, dass es schön wäre, einen solchen direkten Vergleich zu haben; aber wir müssen damit leben, dass es ihn nicht gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen dazu? Abschließende Stellungnahme aus Ihrer Sicht, oder wollten Sie noch etwas ergänzen, Herr Poß?

Herr Poß (BAH): Ich würde kurz noch etwas sagen. Zum einen ist es noch eine Replik darauf. Hier haben wir die auch relativ selten vorkommende Situation, dass nach dem Markteintritt, nachdem die pivotale Studie, die FIT-Studie, eigentlich kaum relevante Nebenwirkungen gezeigt hatte, dann doch im Rahmen der Marktbeobachtung vielfältige Probleme bei der Einnahme auftraten, was sicherlich auch eine Besonderheit dieses Wirkstoffs oder dieser Wirkstoffklasse an sich ist und auf die starken Säureeigenschaften zurückgeht.

Nun weiß ich nicht, wie die Patientenaufklärung im Rahmen der FIT-Studie war. Aber wenn ich als an einer Studie teilnehmender Patient gesagt bekäme, das ist ein stark saurer Arzneistoff, der Ihnen schwere Schäden in der Speiseröhre verursachen kann, dann wäre ich natürlich sensibilisiert. Ob das in der täglichen Verordnungspraxis immer so auftritt, ist natürlich eine Frage.

Ansonsten würde ich dann gern noch als letzten Punkt anmerken, dass im Rahmen der Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen, wie Sie schon kurz erwähnten, das Produkt Alendron-HEXAL zum 15. November vom Markt gegangen ist, sodass Binosto aktuell die einzige als Lösung in flüssiger Form einnehmbare Bisphosphonatformulierung auf dem deutschen Markt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank; das hatten wir eben ja auch schon zu Protokoll genommen. Deshalb ist die Problematik der Schluckbeschwerdenpatienten noch einmal zu adressieren.

Möchten Sie noch einmal zusammenfassend zu dem jetzt abgeschlossenen Teil Stellung nehmen, Herr Nitz oder Herr Schmid, oder sollen wir sofort auf den nächsten Punkt, nämlich auf die Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung

einer bestehenden Gruppe gehen und dann am Schluss noch einmal final zusammenfassen? Das können Sie machen, wie Sie möchten.

Herr Dr. Nitz (Recordati): An der Anhörung zum nächsten Thema werde ich nicht teilnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie es jetzt. Es muss im Protokoll ja nachzulesen sein.

Herr Dr. Nitz (Recordati): Ich will auch gar nichts groß zusammenfassen. Meines Erachtens war die Diskussion sehr detailreich und intensiv. Sie hat aber aus meiner Sicht nicht in den Blick genommen, dass wir hier tatsächlich nicht darauf abzielen, überlegen gegenüber der normalen, etablierten Alendronsäure Gabe zu sein, sondern eben für bestimmte Patientengruppen Vorteile aufzuweisen. Dieser Punkt, dass es hier eigentlich um zwei Patientengruppen mit Problemen geht, muss im Blick behalten werden: Wie gehen wir mit ihnen zukünftig um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da muss ich Ihnen jetzt widersprechen, auch wenn es sicherlich aus Ihrer Sicht hübsch wäre, wenn das so im Protokoll stünde. Ich sage: Wir haben jetzt eine dreiviertel Stunde über nichts anderes als über Patienten mit Schluckbeschwerden und über Vorteile für Patienten mit Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt sowie die Frage gesprochen, ob es sie gibt oder es sie nicht gibt.

Wir haben am Rande über Evidenz gesprochen, aber das war nicht der zentrale Punkt. Vielmehr war der entscheidende Punkt: Gibt es therapeutisch für bestimmte Patientengruppen, die Sie zu Recht adressiert haben, nämlich diese beiden, eine Alternativlosigkeit mit Blick auf den hier in Rede stehenden Wirkstoff als Brausetablette wegen der besseren Verträglichkeit, wegen irgendwelcher Nebenwirkungsprofile? Fehlt es insofern an einer therapeutischen Alternative, die das eben in irgendeiner Form kompensieren könnte, wenn dieser Wirkstoff zum Festbetrag nicht mehr zur Verfügung stünde? Exakt dies war Gegenstand der Diskussion. – Ich sage dies nur, damit auch unsere Sichtweise hier im Protokoll für mögliche spätere gerichtliche Auseinandersetzungen, von denen ich nicht weiß, ob es sie geben wird, dem Landessozialgericht Berlin-Brandenburg zur Verfügung gestellt werden kann.

Danke schön. – Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 14.36 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Vom 16. März 2018

Inhalt

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 9. Mai 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 9. Mai 2017 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Darreichungsform)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)

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

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 31. Mai 2017 zugeleitet.

Hinweis:

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

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

4. Juli 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

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

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

Berlin, den 9. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2017-01)

Datum:
31. Mai 2017

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2017-01

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Mai 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Darreichungsform)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (15.04.2017 bzw. 01.04.2017) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

4. Juli 2017

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

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

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

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

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 9. Mai 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Mai 2017 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3	
Wirkstoffgruppe:	Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Alendronsäure	1024
	Alendronsäure Natrium-Salze	
	Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)	
	Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
	Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	
	Etidronsäure	8929
	Etidronsäure Natrium-Salze	
	Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	

Ibandronsäure 444
Ibandronsäure Natrium-Salze

Risedronsäure 404
Risedronsäure Natrium-Salze
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium,
Colecalciferol)
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen,
Tabletten“

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

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

Berlin, den 9. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 9. Mai 2017

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Mai 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3																						
Wirkstoffgruppe:	Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva																						
Festbetragsgruppe Nr.:	1																						
Status:	verschreibungspflichtig																						
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoffe</th><th>Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Alendronsäure</td><td>1024</td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)</td><td></td></tr><tr><td>Etidronsäure</td><td>8929</td></tr><tr><td>Etidronsäure Natrium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)</td><td></td></tr><tr><td>Ibandronsäure</td><td>444</td></tr><tr><td>Ibandronsäure Natrium-Salze</td><td></td></tr></tbody></table>	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	Alendronsäure	1024	Alendronsäure Natrium-Salze		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		Etidronsäure	8929	Etidronsäure Natrium-Salze		Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		Ibandronsäure	444	Ibandronsäure Natrium-Salze	
Wirkstoffe	Vergleichsgrößen																						
Alendronsäure	1024																						
Alendronsäure Natrium-Salze																							
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)																							
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)																							
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)																							
Etidronsäure	8929																						
Etidronsäure Natrium-Salze																							
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)																							
Ibandronsäure	444																						
Ibandronsäure Natrium-Salze																							

Risedronsäure Natrium-Salze

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Brausetabletten“

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

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als weiterhin therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Behandlung der Osteoporose.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Fertigarzneimittel mit dem singulären Anwendungsgebiet „Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen“ bleiben von der vorliegenden Festbetragsgruppe ausgenommen.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) hatte der Gemeinsame Bundesausschuss als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 4 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Darreichungsform „Brausetabletten“ kein Änderungsbedarf.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Mai 2017 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.05.2017	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

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

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

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

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

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

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

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
---	---------------------------------	------------------

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

Berlin, den 9. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Alendronsäure	Brausetabletten	70 mg = 0,3 wvg (4 St) 70 mg = 0,8 wvg (12 St) (wvg = Gesamtwirkstärke pro Packung : Vergleichsgröße)	4 12	BINOSTO 70 mg	Recordati

Anlage

Festbetragsgruppe:

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten *

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Alendronsäure	1024
Alendronsäure Natrium-Salze	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	
Etidronsäure	8929
Etidronsäure Natrium-Salze	
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
Ibandronsäure	444
Ibandronsäure Natrium-Salze	
Risedronsäure	404
Risedronsäure Natrium-Salze	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	

Wirkstoff	Alendronsäure
Präparat	BINOSTO 70 mg
Hersteller	Recordati
Darreichungsform	Brausetabletten
Einzelwirkstärke	70 mg = 0,3 wvg (4 St) 70 mg = 0,8 wvg (12 St)
Packungsgröße	4, 12

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

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Alendronsäure	ALDS	1024
Alendronsäure Natrium-Salze		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		
Etidronsäure	ETDS	8929
Etidronsäure Natrium-Salze		
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Ibandronsäure	IBDS	444
Ibandronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure	RIDS	404
Risedronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,1	1	16,81	15,07
0,3	1	27,02	22,22
0,5	1	36,66	28,96
0,8	1	50,59	38,70
1	1	59,61	45,02
1,1	1	64,07	48,15
1,9	1	98,81	72,46

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform	Menge	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
12592537	BINOSTO 70 mg Brausetabletten	Recordati	Brausetabletten	4	N2	15,30	28,88	,-
12592543	BINOSTO 70 mg Brausetabletten	Recordati	Brausetabletten	12	N3	36,65	55,05	,-
2 Artikel insgesamt								

BINOSTO 70 mg Brausetabletten	4 St	RECOR	Taxe-EK:	15,30
P 12 592 537 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	28,88

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Alendronsäure natrium-3-Wasser 91,37 mg
-  entspricht: Alendronsäure 70 mg
-  Natrium dihydrogencitrat
-  Citronensäure, wasserfreie
-  Natriumhydrogencarbonat
-  Natriumcarbonat
-  entspricht: Natrium-Ion 602,54 mg
-  Erdbeer-Aroma
-  entspricht: Maltodextrin
-  entspricht: Arabisches Gummi
-  entspricht: Propylenglycol
-  entspricht: Aromastoffe, natürlich, naturidentisch
-  Acesulfam kalium
-  Sucralose

Bearbeitungsstand: 28.03.2017

BINOSTO 70 mg Brausetabletten	4 St	RECOR	Taxe-EK:	15,30
P 12 592 537 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	28,88

Anbieter	
Basisdaten	
Anbiaternummer	19430
Name	Recordati Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	RECOR
Listen-/Etikettenbez (LF)	Recordati
Hauptadresse	
Straße:	Eberhard-Finckh-Str. 55
Ort:	89075 Ulm
Land:	Deutschland (D)
Weitere Adressen	
Telefon	07 31/ 70 47-0
Internet	www.recordati.de
Retouren	
Transpharm Logistik - Retourenstelle:	
Postfach:	Postfach 2547 89015 Ulm
Land:	Deutschland (D)
Straße:	Nicolaus-Otto-Str. 16
Ort:	89079 Ulm
Land:	Deutschland (D)
Telefon	08 00/ 8 00 50 15
KundenService	
Auftragsannahme:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 15
Telefax	08 00/ 8 00 50 16
Notfall-Telefon	
24 Stunden:	
Telefon	07 31/ 4 40 11
Vertrieb	
Telefon	07 31/ 70 47-1 37
Telefax	07 31/ 70 47-2 97

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1

13

47

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Binosto® 70 mg Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Brausetablette enthält 70 mg Alendronsäure als 91,37 mg Natriumalendronat (Ph.Eur.)

Sonstige Bestandteile: Jede Brausetablette enthält 602,54 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetablette

Weiß bis gebrochen-weiß, runde Brausetablette mit einem Durchmesser von 25 mm, glatter Oberfläche und abgeschrägten Ecken. Nach dem Auflösen hat die Lösung einen pH-Wert von 4,8 – 5,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Binosto vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Brausetablette (70 mg Alendronsäure) einmal wöchentlich.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis Binosto die Brausetablette am folgenden Morgen auf nüchternen Magen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben.

Sie sollten nicht zwei Brausetabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Brausetablette planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag fortführen.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Binosto für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Kindern und Jugendlichen:

Natriumalendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Anwendung bei älteren Patienten:

In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied im Hinblick auf das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Deshalb ist bei älteren Patienten eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht notwendig. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min wird Alendronat wegen fehlender Erfahrungen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Hinweise zur Gewährleistung einer ausreichenden Resorption von Alendronat

Binosto muss auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen, Getränk oder Einnehmen von Arzneimitteln für den Tag eingenommen werden. Die Einnahme darf nur mit Leitungswasser erfolgen. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, zur Förderung der Aufnahme in den Magen und somit zur Verringerung des Risikos des Auftretens oraler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4):

- Binosto soll, aufgelöst in einem halben Glas Leitungswasser (mindestens 120 ml), morgens nach dem ersten Aufstehen auf nüchternen Magen eingenommen werden. Das Auflösen der Tablette in Wasser ergibt eine gepufferte Lösung mit einem pH von 4,8 bis 5,4. Die gepufferte Lösung sollte erst nach Beendigung des Sprudeln und vollständigem Auflösen der Brausetabletten getrunken werden. Die gepufferte Lösung muss daher klar und farblos sein. Anschließend sind mindestens 30 ml (ca. 1/6 eines Glases) Leitungswasser zu trinken, wobei auch eine größere Wassermenge getrunken werden kann.
- **Die Patienten sollten die Brausetabletten aufgrund des Risikos für oropharyngeale Ulzera nicht unaufgelöst schlucken, nicht kauen oder die Brausetabletten nicht im Mund zergehen lassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).**
- Sollte sich die Tablette nicht vollständig auflösen, kann die gepufferte Lösung so lange gerührt werden, bis sie klar und farblos ist.
- Die Patienten sollen frühestens 30 Minuten nach dem Trinken der Lösung mit der ersten Nahrungsaufnahme des Tages beginnen und bis dahin sich nicht wieder hinlegen.
- Die Patienten sollen sich nach dem Trinken der Lösung mindestens für 30 Minuten nicht hinlegen.
- Binosto soll weder vor dem Schlafengehen noch vor dem ersten Aufstehen des Tages eingenommen werden.
- Binosto kann Patienten gegeben werden, die keine Tabletten schlucken können oder möchten.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, wenn die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

Binosto 70 mg wurden nicht bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Alendronat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen
- Hypokalzämie
- (Siehe auch Abschnitt 4.4.)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Irritationen der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit kürzlich (1 Jahr) aufgetretenen schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie z. B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt, außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen wie Ösophagitis, ösophageale Erosionen und ösophageale Ulzera, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patienten, die Alendronat erhalten, berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternalen Schmerzen oder neuem bzw. sich verschlimmerndem Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die das Arzneimittel nicht korrekt einnehmen und/oder es nach dem Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Dosierungsanweisungen an den Patienten weitergegeben und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

Während in groß angelegten klinischen Studien mit Alendronat-Tabletten kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulzera, darunter manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet.

Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielten. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:

- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollten diese Patienten kieferchirurgische Eingriffe soweit möglich vermeiden. Wenn Patienten während einer Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose entwickeln, kann ein kieferchirurgischer Eingriff zu einer Verschlechterung führen. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Hinweise geben, ob das Absetzen einer Bisphosphonattherapie bei Patienten, die einen kieferchirurgischen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert. Die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt ist maßgebend für die Therapieplanung bei jedem Patienten auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Während einer Bisphosphonat-Behandlung sollten alle Patienten zu einer guten Mundhygiene sowie zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Zahnarzt angehalten werden und sie sollten über alle oralen Symptome wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen berichten.

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Therapiebeginn. Bei den meisten Patienten gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn die Therapie mit demselben oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen.

Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Nach Markteinführung von Alendronat wurde in seltenen Fällen über schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, berichtet.

Alendronat wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Natriumalendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 4.2 und 5.1).

Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogen-Mangel und Alter oder Glucocorticoid Anwendung sollten berücksichtigt werden.

Eine Hypokalzämie muss vor Einleitung der Behandlung mit Alendronat korrigiert werden (siehe Abschnitt. 4.3). Andere Erkrankungen des Mineralstoffwechsels (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls vor Beginn einer Behandlung mit Binosto angemessen behandelt werden. Bei Patienten mit solchen Erkrankungen sollten unter der Behandlung mit Binosto die Serumkalziumspiegel überwacht und auf Symptome einer Hypokalzämie geachtet werden.

Aufgrund der Stimulation der Knochenmineralisation durch Alendronat kann eine Abnahme des Serum-Calciums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoidbehandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Abnahme ist gewöhnlich gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch von einer symptomatischen Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit

prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Kalziummalabsorption).

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D muss daher bei Patienten unter einer Glukokortikoidtherapie unbedingt sichergestellt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 26,2 mmol (oder 602,54 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzärmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Kalziumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Die Patienten müssen daher nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten warten, bis sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei gesunden Probanden führte die Einnahme von oralem Prednisolon (20 mg dreimal täglich über fünf Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel im Bereich von 20 % bis 44 %).

Andere klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen zusammen mit Alendronat Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Mit der kombinierten Anwendung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse wurden bei diesen Patientinnen nicht beobachtet.

Da die Anwendung von NSAR mit gastrointestinalen Irritationen einhergehen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Alendronat Vorsicht geboten.

Obwohl insbesondere keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt wurden, wurde Alendronat in klinischen Studien zusammen mit einer Reihe anderer häufig verschriebener Arzneimittel eingenommen, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Über die Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierstudien mit Alendronat lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung erkennen. Bei trächtigen Ratten verursachte Alendronat eine durch eine Hypokalzämie bedingte Dystokie (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Indikation sollte Alendronat nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Fertilität

Bisphosphonate werden in die Knochenmatrix aufgenommen, aus der Sie nach und nach über mehrere Jahre hinweg freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die in die Knochenmatrix eines Erwachsenen aufgenommen wird und daher die Mengen, die für die Freisetzung in den Blutkreislauf zur Verfügung steht, liegt in direktem Zusammenhang mit der Dosis und Dauer der Behandlung mit Bisphosphonaten (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu einem fetalen Risiko beim Menschen vor. Jedoch besteht ein theoretisches Risiko der Schädigung des Feten – überwiegend des Skeletts – bei Eintritt einer Schwangerschaft vor Beendigung der Bisphosphonat Behandlung. Der Einfluss bestimmter Faktoren, wie die Zeit zwischen Beendigung der Bisphosphonat Behandlung bis

zur Konzeption, die Art des Bisphosphonats oder die Art der Anwendung (intravenös/oral) auf das Risiko wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit oder zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronat berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronat kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei post-menopausalen Frauen mit Osteoporose waren die generellen Verträglichkeitsprofile von Alendronat einmal wöchentlich 70 mg (n=519) und Alendronat 10 mg/Tag (n=370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit fast identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg; n=196; Placebo: n=397) war das allgemeine Sicherheitsprofil für 10 mg Alendronat täglich und Placebo vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüffärzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher bewertet wurde, sind nachstehend aufgeführt, sofern sie in der Ein-Jahres-Studie mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in beiden Behandlungsgruppen auftraten oder in den Drei-Jahres-Studien mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ bei den mit Alendronat 10 mg/Tag behandelten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Placebo erhielten, auftraten:

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat 1-mal wöchentlich 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=196) %	Placebo (n=397) %
Gastrointestinal				
Abdominale Bauchschmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Saures Aufstoßen	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhö	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Bewegungsapparat				
Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	2,9	3,2	4,1	2,5

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat 1-mal wöchentlich 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=196) %	Placebo (n=397) %
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Folgende Nebenwirkungen der oralen Alendronat-Tabletten wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet:

	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Symptomatische Hypocalcämie (meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren) [#]
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel [§]	Dysgeusie [§]	
Augenerkrankungen			Augenentzündung (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo [§]		
‡Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meleana. [§]	Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, obere gastrointestinale PUBs (Perforationen, Ulzera, Blutungen) [#]
Erkrankungen der Haut und		Alopezie [§] , Pruritus [§]	Hautauschlag, Erythem	Ausschlag mit Photosensitivität,

	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
des Unterhautzellgewebes				schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse ⁺
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	muskuloskeletale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal schwerwiegend ^{#§}	Gelenkschwellungen [§]		Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate) [#] Osteonekrose des Kiefers ^{##+} , Niedrig-Energie Frakturen des proximalen Femurschaftes ^{§+}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie [§] , peripheres Ödem [§]	Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn [§] .	

[#]Siehe Abschnitt 4.4

[§] Häufigkeit in klinischen Studien waren zwischen Arzneimittel und Placebo-Gruppe ähnlich.

*Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4

⁺Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

[‡]Diese Nebenwirkungen wurden bei Behandlung mit der Tablettenform beobachtet und müssen nicht alle für Binosto 70 mg gelten, die als gepufferte Lösung zum Einnehmen genommen wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Infolge einer oralen Überdosierung können Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera auftreten.

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antazida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollten keine Maßnahmen zum Erbrechen eingeleitet werden und der Patient sollte sich vollständig aufrecht halten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate

ATC-Code: M05BA04

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Binosto, Natriumalendronat, ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt.

Präklinische Studien wiesen nach, dass sich Alendronat vorzugsweise an Stellen mit aktiver Resorption konzentriert. Die Osteoklastenaktivität wird gehemmt, während die Bildung und Bindung der Osteoklasten nicht beeinträchtigt wird. Unter der Behandlung mit Alendronat gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

Ösophageale Toxizität, die in Verbindung mit einer Alendronat-Behandlung auftritt, wird durch viele Faktoren beeinflusst. Scheinbar wird sie hauptsächlich durch lokale Reizungen der ösophagealen Schleimhaut durch kristalline Substanzen ausgelöst, was auch als Tabletten-Ösophagitis bekannt ist. Gastroösophagealer Säurereflux könnte ein gleichzeitig auftretender Faktor sein, da Säureneutralisierung eine der Hauptbehandlungsmethoden bei einer durch Alendronat verursachten Ösophagitis ist. Binosto Brausetablette, als gepufferte Lösung gegeben, wurde entwickelt, um Alendronat in einer trinkbaren Lösung mit hohem pH-Wert und säureneutralisierender Kapazität vollständig zu lösen, um die Anzahl ungelöster Alendronatpartikel, die mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, zu verringern und um konzentrierte Magensäure im Magen zu vermeiden, um dadurch mögliche Schäden bei ösophagealem Reflux zu verringern. Lesen Sie dazu die aus den USA stammenden Daten zu Anwendungsbeobachtungen in Abschnitt 4.8.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose ist definiert als Knochenmineraldichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine junge, normale Bevölkerung liegt, oder als vorliegende pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat 1-mal wöchentlich (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) wurde in einer 1-jährigen Multizenterstudie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt.

Die mittleren Anstiege der BMD (bone mineral density = BMD) der Lendenwirbelsäule betragen 5,1 % (95 %-Konfidenzintervall (CI) 4,8 – 5,4 %) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 70 mg Alendronat 1-mal wöchentlich erhielt und 5,4 % (95 %-Konfidenzintervall 5,0 – 5,8 %) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 10 mg Alendronat 1-mal täglich erhielt. Die mittleren Anstiege der BMD in der Gruppe, die 70 mg Alendronat 1-mal wöchentlich erhielt und in der Gruppe, die 10 mg Alendronat 1-mal täglich erhielt, betragen 2,3 % bzw. 2,9 % im Femoralhals und 2,9 % bzw. 3,1 % in der Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch in Hinblick auf die gestiegene Knochendichte in anderen Teilen des Skeletts vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronat auf Knochenmasse und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei Phase-III-Studien von identischem Design (n = 944) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien stieg die BMD unter 10 mg Alendronat täglich gegenüber Placebo nach drei Jahren um 8,8 %, 5,9 % und 7,8 % in der Wirbelsäule, Femurhals und Trochanter an. Die Gesamtkörper-BMD nahm ebenfalls signifikant zu. Bei den mit Alendronat behandelten Patientinnen war der Anteil mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen um 48 % geringer (Alendronat 3,2 % versus Placebo 6,2 %). In den beiden Zwei-Jahres-Extensionen dieser Studien nahm die BMD in der Wirbelsäule und im Trochanter weiter zu. Außerdem blieb die BMD im Femurhals und im gesamten Körper erhalten.

Die FIT-Studie umfasste zwei placebokontrollierte Studien mit täglicher Einnahme von Alendronat (5 mg täglich für zwei Jahre und danach 10 mg täglich für ein oder zwei weitere Jahre).

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel- (Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronat 7,9 % gegenüber Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) festgestellt.

- FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, die nach der o. g. Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von ≥ 1 Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %; Reduktion um 50 %) und in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %; Reduktion um 56 %) beobachtet

Klinische Wirksamkeit von Binosto Brausetabletten zur Hestellung einer Lösung zum Einnehmen

BC-118-07: Eine klinische Studie mit Binosto, durchgeführt mit 12 gesunden, weiblichen Probanden. Diese klinische Studie untersuchte die Magenentleerung und den pH-Wert im Magen nach der Anwendung einer konventionellen Tablette und Binosto Brausetablette mit hoher Pufferkapazität. Die gepufferte Lösung hat das Potenzial, die Magenverträglichkeit zu verbessern. Beide untersuchten Darreichungsformen passierten den Oesophagus schnell und es zeigten sich keine statistisch signifikanten oder physiologisch relevanten Unterschiede in der Geschwindigkeit der Magenentleerung.

Schleimhautkontakt mit Alendronat bei pH-Werten unter 3 reizt gastroösophageales Gewebe. Die Einnahme einer gewöhnlichen Tablette führte dazu, dass im Magen innerhalb von Minuten Alendronat unter einem pH Wert von 3 vorlag. Nach der Einnahme von Binosto stieg der pH-Wert im Magen im Allgemeinen auf einen Wert von ungefähr 5, blieb für 30 Minuten auf diesem Wert und sank dann allmählich ab. Die Zeit, die der pH-Wert im Magen benötigte, um unter 3 zu fallen, lag nach der Einnahme der Brausetabletten, im Vergleich zu der gewöhnlichen Tablette, signifikant höher.

Daher minimiert Binosto die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat.

Laborwerte

In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats bei ca. 18 beziehungsweise 10 % der Patienten beobachtet, die Alendronat 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber ca. 12 und 3 % derjenigen, die Placebo einnahmen.

Dennoch traten Abnahmen des Serum-Calciums bis $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Kinder und Jugendliche

Natriumalendronat wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten unter 18 Jahren mit Osteogenesis imperfecta untersucht. Die Ergebnisse reichen nicht aus, um eine Anwendung von Natriumalendronat bei Kindern und Jugendlichen mit Osteogenesis imperfecta zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat-Tabletten bei Frauen 0,64 % für Dosen zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46 % und 0,39 % ab, wenn Alendronat eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages verabreicht wurde.

Die Bioverfügbarkeit bei Binosto Brausetabletten entspricht der von Alendronat-Tabletten, aber die intraindividuelle Varianz bei der Exkretion (und dadurch bei der Resorption) ist für Brausetabletten geringer (CV 32,0 vs. 42,1 % kumulierte Exkretion in den ersten 48 Stunden, CV 37,5 vs. 45,6 % maximale Exkretionsrate).

Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat mit oder bis zu zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. Die gemeinsame Einnahme von Alendronat mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %.

Verteilung

Studien an Ratten haben ergeben, dass Alendronat sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich aber dann rasch in den Knochen umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-State-Volumen der Verteilung beträgt – den Knochen ausgenommen – mindestens 28 Liter beim Menschen. Die Plasmakonzentrationen nach oralen therapeutischen Dosen des Arzneimittels sind zu niedrig für einen analytischen Nachweis (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt ca. 78 %.

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronat bei Mensch oder Tier metabolisiert wird.

Elimination

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von ¹⁴C-Alendronat wurden etwa 50 % der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Fäzes wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen um mehr als 95 % innerhalb von sechs Stunden nach intravenöser Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird unter Berücksichtigung der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt. Alendronat wird bei Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden und daher wird nicht angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Medikamente durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Merkmale bei Patienten

Präklinische Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel, das nicht im Knochen abgelagert wird, schnell über den Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch damit zu rechnen, dass die renale Elimination von Alendronat wie in den Tierversuchen auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an trächtigen Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronat mit einer durch eine Hypokalzämie bedingten Dystokie bei der Niederkunft einherging. In Studien, in denen Ratten hohe Dosen erhielten, war eine unvollständige Knochenbildung bei den Feten häufiger. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogencitrat
Citronensäure
Natriumhydrogencarbonat
Natriumcarbonat
Erdbeer-Aroma [Maltodextrin, Arabisches Gummi, Propylenglycol (E 1520), naturidentische Aromastoffe]
Acesulfam-Kalium
Sucralose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Brausetabletten stehen in Folienstreifen (Kombinationsfolie aus Papier/Polyethylen/Aluminium/Zink-Ionomer) mit 2 Brausetabletten zur Verfügung. Jeder Folienstreifen enthält 2 Brausetabletten jeweils in einer eigenen Einheit abgepackt.

Packungen mit 4, 12 oder 24 Brausetabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nach Auflösen des Arzneimittels ist die Lösung klar und farblos.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EffRx Pharma GmbH
Stölpchenweg 37
14109 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

83115.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.05.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

Muster

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für 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 Internetdoku ment</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-Doku ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

[Hier Angabe Verfahrensnummer]

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

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



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Carina Knauer
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Kna/nr (2017-01)

Datum:
13. November 2017

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

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

- Festbetragsgruppenbildung

- Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Darreichungsform)

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Dezember 2017
um 14:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **24. November 2017** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen