



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VII – Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem)**

Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung einer bestehenden Gruppe

Vom 17. Mai 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	6
1.2	Mündlichen Anhörung Einladung.....	16
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	18
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	18
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	18
2.2.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	18
3.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	19
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	31

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird eingefügt

B. Bewertungsverfahren

Nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

Mit dem vorliegenden Beschluss werden neue Gruppen austauschbarer Darreichungsformen in Teil A der Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ergänzt und bestehende Gruppen aktualisiert.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen sowie nach Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen zu der Auffassung gekommen, dass die aufgeführten Darreichungsformen therapeutisch vergleichbar und damit austauschbar sind.

Gemäß 4. Kapitel § 48 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) legt der G-BA zur Bezeichnung der Darreichungsformen die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Firma	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 06.07.2017 B2)



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 6. Juni 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 6. Juni 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem)
Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und
Aktualisierung einer bestehenden Gruppe

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 4. Juli 2017 zugeleitet: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

3. August 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf 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 6. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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/uh

Datum:
4. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

**Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in
Anlage VII zu Abschnitt M (§ 40): Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungs-
formen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VII Teil A einzuleiten. Teil A der Anlage VII der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung einer bestehenden Gruppe

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

3. August 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 eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses 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 Tragen- den Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundes- ausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.

Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	2	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	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
HTA-Doku- ment	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 „Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung einer bestehenden Gruppe

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:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahme- verfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem) Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung einer bestehenden Gruppe

Vom 6. Juni 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 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 31.03.2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

I. Die Tabelle in Teil A der Anlage VII wird wie folgt geändert:

1. Entsprechend der alphabetischen Reihenfolge wird folgende Zeile eingefügt:

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
„Methocarbamol		Filmdoubletten Tabletten“

2. In der Zeile

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
„Alendronsäure		Filmdoubletten Tabletten“

werden in Spalte 3 „austauschbare Darreichungsformen“ die Darreichungsformen „Brausetabletten“ und „Lösung zum Einnehmen“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge eingefügt.

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am *[einsetzen: das jeweils frühere Datum des ersten oder fünfzehnten Tages des auf die Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats, frühestens vier Wochen nach Ablauf des Tages seiner 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 6. Juni 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 VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von
Arzneimitteln (aut idem)
Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer
Darreichungsformen und Aktualisierung einer
bestehenden Gruppe**

Vom 6. Juni 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	2

1. Rechtsgrundlage

Nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf werden die bestehenden Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen in Teil A der Anlage VII der AM-RL ergänzt und damit aktualisiert.

Nach den gesetzlichen Regelungen in § 129 Abs. 1 SGB V sind Arzneimittel austauschbar, wenn sie neben anderen Kriterien wie identischer Wirkstärke und Packungsgröße die *gleiche* oder eine *austauschbare* Darreichungsform aufweisen. Näheres wird nach § 129 Abs. 2 SGB V im Rahmenvertrag zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und der für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisation der Apotheker geregelt. Im geltenden Rahmenvertrag i. d. F. vom 30. September 2016 ist unter § 4 Abs. 1 d) festgelegt, dass Darreichungsformen mit identischer Bezeichnung in den Verzeichnisdiensten nach § 2 Abs. 6 Rahmenvertrag *gleich*, Darreichungsformen nach den Hinweisen des G-BA nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V *austauschbar* sind.

Anlage VII Teil A wird um einen Hinweis zur Austauschbarkeit der Darreichungsformen „Filmtabletten“ und „Tabletten“ mit dem Wirkstoff Methocarbamol ergänzt. Des Weiteren werden in den bestehenden Hinweis zum Wirkstoff Alendronsäure die Darreichungsformen „Brausetabletten“ und „Lösung zum Einnehmen“ mit aufgenommen.

Gemäß 4. Kapitel § 48 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) legt der G-BA zur Bezeichnung der Darreichungsformen die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen zu der Auffassung gekommen, dass die aufgeführten Darreichungsformen therapeutisch vergleichbar und damit austauschbar sind. Weitere Bezeichnungen von Darreichungsformen, die definitorisch diesen Standard Terms zuzuordnen sind, sind von der Austauschbarkeit umfasst.

3. Verfahrensablauf

Der Geschäftsstelle des G-BA lag ein Aktualisierungsvorschlag des GKV-Spitzenverbandes sowie ein Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers zur Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen vor. Über die Änderungsvorschläge der Anlage VII Teil A wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 21. April 2017 und 15. Mai 2017 über die Aktualisierung der Anlage VII Teil A beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. Juni 2017 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. Juni 2017 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	21. April 2017 15. Mai 2017	Beratung über die Ergänzung und Aktualisierung der AM-RL in Anlage VII Teil A
UA Arzneimittel	6. Juni 2017	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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 ist 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 beigelegt 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.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Firma	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim

Firma	Straße	Ort
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

Berlin, den 6. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1.2 Mündlichen Anhörung Einladung



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:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838213

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
13. November 2017

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage Nr. VII 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 Nr. VII bezüglich der

Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung einer bestehenden Gruppe

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Dezember 2017
um 14:30 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 (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. 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 beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Recordati Pharma GmbH	03.08.2017
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	03.08.2017

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.	Herr Rudolf Poß Frau Katharina Alvermann
Recordati Pharma GmbH	Herr RA Dr. Krüger Herr Michael Schmid

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband der Arzneimit- tel-Hersteller e.V., Herr Rudolf Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Arzneimit- tel-Hersteller e.V., Frau Katharina Alvermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Recordati Pharma GmbH, Herr RA Dr. Krüger	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Recordati Pharma GmbH, Herr Michael Schmid	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff Alendronsäure

1. Einwand:

Recordati Pharma GmbH

Unterschiedliche Anwendungsform/Darreichungsform (§ 50 Abs. 2 VerfO)

[...] Mit Binosto® wurde am 10. Mai 2012 erstmalig ein flüssiges, gepuffertes und oral einzunehmendes Arzneimittel des Wirkstoffes Alendronsäure in Form einer gepufferten Brausetablette zugelassen.

Das Aufgreifkriterium zur Vergleichbarkeit der Anwendungsform ist für Binosto® 70 mg Brausetabletten nicht erfüllt, da das **Produkt in flüssiger Anwendungsform und nicht in fester Anwendungsform** beim Patienten zur Anwendung kommt. Dieser Punkt spricht gegen eine therapeutische Vergleichbarkeit zwischen Binosto® und der festen Darreichungsform Alendronat-Tabletten und spiegelt sich in der Hybridzulassung sowie in der vom Referenzarzneimittel Fosamax®-Tabletten abweichenden Fachinformation wider¹.

Die Einnahmевorschriften für die feste Darreichungsform Alendronat-Tabletten (Fosamax®) sind komplex und dienen im Wesentlichen dazu einen Reflux des sauren Wirkstoffs in den Ösophagus zu vermeiden. Sie sollen nur nach dem morgendlichen Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden. Tabletten dürfen nur als Ganzes geschluckt 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 gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation eine Kontraindikation bei Erkrankungen des Ösophagus und bei der Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen.

Binosto® hingegen, 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 soll erst nach Beendigung des Sprudelns und vollständigem Auflösen der Brausetabletten getrunken werden. Die weiteren Vorsichtsmaßnahmen entsprechen denen des Referenzprodukts. In der Fachinformation wird aber zudem extra darauf hingewiesen, dass Binosto® auch Patienten gegeben werden kann, die keine Tabletten schlucken können oder möchten. Das ist ein wesentlicher Vorteil und ein Unterschied zu der Tablettenform, da häufig in Studien gezeigt wurde, dass viele Patienten Schwierigkeiten haben Tabletten zu schlucken^{2,3}, was vorrangig bei älteren Patienten ein ernst zu nehmendes Problem darstellt⁴. Besonders bei Tabletten mit aggressiven Wirkstoffen wie Antibiotika und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) kann es zu einer Tabletten-induzierten Ösophagitis kommen, wenn nicht

1 Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Binosto® 70 mg Brausetabletten, Stand: März 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>.

2 Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(4):937-48.

3 Fields J, Go JT, Schulze KS. Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure. Curr Ther Res Clin Exp. 2015;77:79-82.

4 Aslam M, Vaezi MF. Dysphagia in the elderly. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013;9(12):784-95.

aufgelöste Tablettenpartikel auf der Schleimhaut verweilen und dort durch die konzentrierte Wirkstoffabgabe lokale Reizungen und Entzündungen hervorrufen⁵.

Bei der Anwendung einer flüssigen gepufferten Lösung, wie der Brausetablette Binosto®, handelt es sich jedoch im Vergleich zu einer Tablette um eine grundsätzlich verschiedene Darreichungsform der Alendronsäure. Der ungepufferte Wirkstoff in der Tablette hat gemäß Fachinformation potentiell ein erhöhtes Risiko gastrointestinale Beschwerden zu verursachen und benötigt deshalb die Berücksichtigung spezieller Anwendungshinweise. Deshalb ist für Binosto® Brausetabletten, im Vergleich zu Alendronat-Tabletten, die therapeutische Vergleichbarkeit in diesem Punkt nicht gegeben.

Bewertung:

Im 4. Kapitel § 50 Abs. 2 der Verfahrensordnung werden zur Beurteilung der therapeutischen Vergleichbarkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel folgende Beurteilungskriterien zugrunde gelegt:

„Anknüpfungspunkt für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit sind folgende Merkmale wirkstoffgleicher Arzneimittel:

- 1. Gleicher Applikationsort (z. B. systemisch, topisch)*
- 2. Gleicher Applikationsweg (z. B. oral, parenteral)*
- 3. Gleiche Anwendungsform (z. B. fest, flüssig)*
- 4. Gleiche Applikationshäufigkeit (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik).*

Ergänzend wird grundsätzlich unterschieden zwischen Darreichungsformen in Einzeldosis- und Mehrfachdosisbehältnissen.“

Insofern kann neben anderen Merkmalen als Anknüpfungspunkt auch die gleiche Anwendungsform ein Kriterium zur Feststellung der therapeutischen Vergleichbarkeit sein, jedoch folgt daraus nicht zwingend, dass eine Austauschbarkeit sich in ihrer Anwendungsform unterscheidender Darreichungsformen per se ausgeschlossen ist. Vielmehr sind die angeführten Merkmale Anknüpfungspunkte, die eine therapeutische Vergleichbarkeit vermuten lassen und im Vergleich zu den weiteren Merkmalen wirkstoffgleicher Arzneimittel insgesamt zu bewerten sind. Unterschiede in der Wirkstärke, Dosierung oder Anwendungshäufigkeit bestehen zwischen Binosto® und Präparaten in Tablettenform ebenso nicht wie hinsichtlich Applikationsort und -weg.

Hinsichtlich der Einnahmenvorschriften in der Fachinformation (Abschnitt 4.2. Hinweise zur Förderung der Aufnahme in den Magen und somit zur Verringerung des Risikos des Auftretens oraler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen) sowie der Warn- und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unter 4.4. bestehen abgesehen von der Tatsache, dass die Brausetablette in aufgelöster Form eingenommen wird, keine Unterschiede zwischen Binosto® und Präparaten in der Darreichungsform Tablette bzw. Filmtablette (vgl. Fachinformationen Binosto® 70 mg Brausetabletten, Stand 3/2017, Fosamax® einmal wöchentlich 70 mg Tabletten, Stand 4/2016). Auch besteht für das Arzneimittel Binosto® in gleicher Weise eine Gegenanzeige bei Anomalien des Ösophagus sowie bei Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen.

Hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Dysphagie, die keine Tabletten schlucken können, liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

5 Kikendall JW. Pill-induced esophagitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2007;3(4):275-6.

Zum potentiell erhöhten Risiko gastrointestinaler Beschwerden siehe Bewertung zu Einwand 2.

2. Einwand:

Recordati Pharma GmbH

Vermeidung relevanter klinischer Beeinträchtigung durch verminderte Nebenwirkungen (§ 52 Abs. 2)

Arzneimittel können die Schleimhäute des Ösophagus und des Magens schädigen, so dass diese der Magensäure ungeschützt ausgeliefert sind.[...]

Gastrointestinale Beschwerden, bis hin zu den oben beschriebenen Komplikationen durch die Einnahme von oralen Bisphosphonaten, sind ein bekanntes und häufig untersuchtes Problem, was sich auch in der Fachinformation des Referenzarzneimittels Fosamax® Tabletten widerspiegelt.[...]

Die Anzahl der gastrointestinalen Ereignisse in klinischen Studien schwankt zwischen 14-25%, was durch Kovariablen wie Therapiedauer, Magenschutz, Komediaktion, Alter, Geschlecht und ähnliches erklärt werden kann^{6 7}. Auch wenn die Daten widersprüchlich sind, so gibt es dennoch Untersuchungen, die das vermehrte Auftreten von Ösophaguskarzinomen mit einer Dauer von mehr als fünf Jahren Bisphosphonattherapie assoziieren, was wiederum auf Mukosaveränderungen durch den sauren Wirkstoff zurückzuführen ist⁸.

Osteoporose ist eine Erkrankung von älteren Menschen. Dadurch kommt neben der Polytherapie und dem oben erwähnten potenzierten Risiko von gastrointestinalen Ereignissen, die Dysphagie (Schluckstörungen) gehäuft hinzu.[...] Die Schluckbeschwerden erhöhen das Risiko für eine verlängerte Verweildauer der ungepufferten tablettenförmigen Alendronsäure auf der Ösophagusschleimhaut und führen somit zu Schleimhautläsionen⁹.

Hinzu kommt, dass die Patienten, die an Osteoporose leiden, nachweislich mit 45% eine der höchsten Abbruchraten ihrer Therapie aufweisen und somit eine signifikant höhere Frakturrate aufweisen^{10 11 12}, was durch eine Therapie mit verbesserter Verträglichkeit auf Grund einer veränderten Darreichungsform reduziert werden kann. Flüssige Formulierungen der Alendronsäure wurden speziell dafür entwickelt die Therapietreue von Patienten mit Osteoporose zu erhöhen und den gastrointestinalen Beschwerden entgegen zu wirken¹³. Dies wurde in mehr

6 Modi A, Siris ES, Steve Fan CP, Sajjan S. Gastrointestinal Events Among Patients Initiating Osteoporosis Therapy: A Retrospective Administrative Claims Database Analysis. Clin Ther. 2015;37(6):1228-34.

7 Modi A, Fan CS, Tang J, Weaver JP, Sajjan S. Association of gastrointestinal events with osteoporosis treatment initiation and treatment compliance in Germany: An observational study. Bone Rep. 2016;5:208-13.

8 Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ. 2010;341:c4444.

9 de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med. 1996;335(14):1016-21.

10 Ferguson S, Feudjo Tepie M, Taylor A, Roddam A, Critchlow C, Iqbal M, et al. The impact of persistence with bisphosphonates on health resource utilization and fracture risk in the UK: a study of patient records from the UK Clinical Practice Research Datalink. J Eval Clin Pract. 2016;22(1):31-9.

11 Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy. 2008;28(4):437-43.

12 Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2006;17(11):1645-52.

13 Brandi ML, Black D. A drinkable formulation of alendronate: potential to increase compliance and decrease upper GI irritation. Clin Cases Miner Bone Metab. 2013;10(3):187-90.

als 100 Osteoporosepatienten gezeigt, von denen 90% nach 12 Monaten Behandlung weiterhin therapieadhärent waren¹⁴.

Zum Nachweis der Überlegenheit von Binosto® 70 mg Brausetabletten gegenüber dem ungepufferten Wirkstoff in Fosamax®-Tabletten wurde eine randomisierte pH-Telemetrie Studie im cross-over Design durchgeführt. Diese zeigte, dass nach der Einnahme der Brausetablette keine Rückstände im Ösophagus zu detektieren waren. Die Einnahme einer gewöhnlichen Tablette führte dazu, dass im Magen innerhalb von Minuten Alendronat-Tabletten ein pH-Wert von unter 3 vorlag. Schleimhautkontakt mit Alendronat bei pH-Werten unter 3 reizt gastroösophageales Gewebe. 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. Der mittlere Magen-pH war nach Einnahme von Binosto® signifikant höher als nach Fosamax®-Einnahme (pH 3,5 vs. 1,9; p=0,008). Dies bedeutet, dass bei einem Reflux die ösophageale Schleimhaut nicht so stark angegriffen wird. Außerdem hielt sich der Magen-pH signifikant länger auf über 3 (56 vs. 4 min; p=0,014) mit Binosto® 70 mg Brausetabletten^{15 16 17}. Insgesamt minimiert Binosto® die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat¹.

Damit ist nachweislich der Fachinformation von Binosto® 70 mg Brausetabletten ein erheblicher therapeutischer Unterschied zu Alendronat-Tabletten gegeben. Insofern führt die Fachinformation zu Binosto® 70 mg Brausetabletten folgendes aus:

*„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.**“*

Um weiter den Unterschied zu herkömmlichen Alendronsäuren in Tablettenform hervorzuheben, wurde genau dieser Unterschied in einer Änderung der Fachinformation von Binosto® 70 mg Brausetabletten im Juli 2015 vorgenommen. Es wurde der Wortlaut eingefügt, dass gewisse Nebenwirkungen, die bei der Tabletten-Form festgestellt wurden, nicht alle bei Binosto® 70 mg Brausetabletten, das als gepufferte orale Lösung eingenommen wird, zutreffen¹. Laut Fachinformation von Binosto® 70 mg Brausetabletten wurden **die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei der Behandlung mit der Tablettenform beobachtet und müssen nicht für Binosto® 70 mg Brausetabletten gelten**, das als gepufferte Lösung zum Einnehmen eingenommen wird.

Es besteht also gemäß den Fachinformationen von Binosto® und Fosamax® ein geringeres Nebenwirkungsrisiko zwischen Binosto® 70 mg Brausetabletten und den ungepufferten tablettenförmigen Alendronatformulierungen (Fachinformation, Abschnitt 4.8).

In einer gerichteten Pharmakovigilanz-Datenbank Untersuchung, die nach der Zulassung durchgeführt wurde, wurden gastrointestinale Nebenwirkungen durch die gepufferte Brausetablette untersucht. Die Auswertung der Pharmakovigilanz Datenbank ergab, basierend auf

14 Coaccioli S, Celi G, Crapa ME, Masia F, Brandi ML. Alendronate soluble solution: a higher adherence rate in the treatment of osteoporosis. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11(2):123-5.

15 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Final Assessment Report Steovess 70mg Effervescent Tablets - Overview. 2014.

16 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report - Binosto 70mg effervescent tablets. 2012. Verfügbar unter: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/website-resources/con146872.pdf>.

17 Hodges LA, Connolly SM, Winter J, Schmidt T, Stevens HN, Hayward M, et al. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: A possible means of improving gastric tolerability of alendronate. Int J Pharm. 2012;432(1-2):57-62.

1 Million Verordnungen, eine Häufigkeit von Ösophagitiden unter 0,1-1%, auch unter der Annahme, dass nur 6-10% aller aufgetretenen Nebenwirkungen gemeldet wurden¹⁸.

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 in der *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 Ösophagitisfälle, während es bei Binosto nur ein Zehntel, d.h. 20 Fälle seien.

BAH

[...] Bei der Prüfung auf therapierelevante Unterschiede fällt auf, dass Alendronsäure als Bisphosphonat ein Wirkstoff ist, der ein besonderes Risiko zur Auslösung einer medikamenteninduzierten Ösophagitis besitzt, bedingt durch seine stark sauren Eigenschaften [1]. Es ist davon auszugehen, dass eine galenische Formulierung in Form einer Lösung dieses Risiko deutlich reduziert, weil eine Lösung wesentlich schneller die Speiseröhre passiert als ein Festkörper. Daher liegt es nahe, dass Lösungen das Risiko einer bisphosphonatinduzierten Ösophagitis reduzieren. Dieser therapierelevante Unterschied durch positive Beeinflussung einer wirkstoffimmanenten Nebenwirkung betrifft ebenfalls die Produkte Alendron-Hexal® und Binosto®. Ein wechselseitiger Austausch der Lösungen gegen die festen Arzneiformen in der Apotheke ist daher nicht sachgerecht. In der Apotheke kann nicht abgeschätzt werden, ob die Verordnung einer Lösung nicht gerade wegen eines besonderen Risikos einer Ösophagitis erfolgte, da solche Angaben nicht auf dem Verordnungsblatt vermerkt werden. Dies ist zwar prinzipiell durch ein aut-idem-Kreuz steuerbar, jedoch fehlt dieses in der Praxis häufig, gerade bei Verordnungen von Klinikärzten, die mit den Erstattungsregularien im ambulanten Bereich nicht vertraut sind.[...]

Bewertung:

Hinsichtlich der Einnahmевorschriften in der Fachinformation (4.2. Hinweise zur Förderung der Aufnahme in den Magen und somit zur Verringerung des Risikos des Auftretens oraler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen) sowie der Warn- und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unter 4.4. bestehen abgesehen von der Tatsache, dass die Brausetablette in aufgelöster Form eingenommen wird, keine Unterschiede zwischen Binosto® und Präparaten in der Darreichungsform Tablette bzw. Filmtablette (vgl. Fachinformationen Binosto® 70 mg Brausetabletten, Stand 3/2017, Fosamax® einmal wöchentlich 70 mg Tabletten, Stand 4/2016).

Darüber hinaus werden die vom Stellungnehmer angeführten Änderungen in der Fachinformation zu Binosto® 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

¹⁸ Hruska J, Jorgensen FK, Pierleoni-Nielsen C, Eriksen EF. Upper gastrointestinal safety with the buffered solution of alendronate 70 mg: Post marketing experience. *Osteoporos Int.* 2017(28(S1)):P589.

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 (aber können).

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. Bei der pH-Wert Telemetrie-Studie handelt es sich um eine explorative Studie, sie weist nur eine sehr geringe Anzahl von 12 gesunden Probanden auf und es 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 Vorteil der Brausetablette 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 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 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 Refluxes) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat.“*

Im Public Assessment Report¹⁶ 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.

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 Anhaltspunkt für einen therapeutischen Vorteil von Binosto® Brausetabletten, der einer therapeutischen Vergleichbarkeit mit Blick auf die Austauschbarkeit von Darreichungsformen entgegensteht, ableiten. Auch aus der vom Stellungnehmer vorgelegten Literatur ergibt sich keine andere Bewertung.

Hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Dysphagie, die keine Tabletten schlucken können, liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt, wobei auch die Lösung zum Einnehmen eine Alternative für Patienten mit Schluckbeschwerden darstellte. Im Regelfall sind die wirkstoffgleichen Arzneimittel jedoch unabhängig von ihrer Anwendungsform (fest oder flüssig) austauschbar.

3. Einwand:

Recordati Pharma GmbH

Acetylsalicylsäure als gepufferte Brausetablette zeigt eine verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit im Vergleich zur Tablette

Dass eine gepufferte Brausetablette im Vergleich zu einer Tablette zu einer besseren gastro-intestinalen Verträglichkeit beiträgt, wurde für das Präparat Aspirin® (Wirkstoff: Acetylsalicylsäure) in einer Anwendungsbeobachtung gezeigt¹⁹. [...]

Der Unterschied zwischen der festen Darreichungsform als Tablette und der gepufferten Lösung wird auch in der aut idem Regelung für die Acetylsalicylsäure deutlich. In der Anlage VII Teil A – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem) werden die flüssigen und die festen Darreichungsformen getrennt behandelt. [...]

Bewertung:

Die Bewertung des Wirkstoffs Acetylsalicylsäure in der Darreichungsform Brausetablette ist nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens. Die Erkenntnisse sind nicht übertragbar auf den vorliegenden Sachverhalt zur Austauschbarkeit Alendronsäure-haltiger Arzneimittel. Vergleichbare Untersuchungen liegen schon nicht vor.

4. Einwand:

Recordati Pharma GmbH

Rechtsprechung des Gerichtshofs der Europäischen Union zu unterschiedlichen Darreichungsformen

Der EuGH hat in der Rechtssache C-106/01 in Bezug auf die Frage, ob eine gleiche Darreichungsform vorliegt, eindeutig betont, dass diese Frage danach zu beurteilen ist, **ob die Unterschiede in der Einnahmeform wissenschaftlich erheblich** sind²⁰:

*„Auf die fünfte Frage ist daher zu antworten, dass für die Bestimmung der Darreichungsform eines Arzneimittels im Rahmen des Verfahrens nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung auf die **Form, in der das Arzneimittel vom Hersteller aufgemacht wird, und die Form, in der es eingenommen wird, einschließlich der physikalischen Form abzustellen ist**. In diesem Rahmen ist bei Arzneimitteln wie denen des Ausgangsverfahrens, die als eine für die Verabreichung an den Patienten mit einem Getränk zu verdünnende Lösung angeboten werden und nach Verdünnung eine Makroemulsion, eine Mikroemulsion oder eine Nanodispersion bilden, davon auszugehen, dass sie dieselbe Darreichungsform haben, **sofern die Unterschiede bei der Einnahmeform wissenschaftlich nicht erheblich erscheinen**.“*

(Hervorhebung durch den Verfasser)

¹⁹ Gessner U, Petersen-Braun M, Krauss C. Anwendungsbeobachtung zu Aspirin: Tablette versus Brausetablette. 2006; 35. Verfügbar unter: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1831>.

²⁰ EuGH. Rechtssache C-106/01: The Queen ./. The licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (handelnd durch The Medicines Control Agency) - Urteil des Gerichtshofes vom 29.04.2004. Verfügbar unter: <http://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=49137&pageIndex=0&doclang=de&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=792582>.

Aufgrund des im Rahmen des Zulassungsverfahrens, der daraus resultierenden Fachinformation und des in klinischen Studien gezeigten geringeren Nebenwirkungspotentials für gastrointestinale Beschwerden von Binosto® 70 mg Brausetabletten, ist vorliegend von wissenschaftlich erheblichen Unterschieden in der Darreichungsform auszugehen.

Bewertung:

Der G-BA stellt mit der vorliegenden Regelung nicht in Frage, dass es sich bei Brausetabletten und z.B. Tabletten um unterschiedliche Darreichungsformen handelt. Gegenstand der Bewertung im vorliegenden Stellungnahmeverfahren ist hingegen die Austauschbarkeit von Darreichungsformen aufgrund ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit im Rahmen einer Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V. Diese Fragestellung ist abzugrenzen vom Sachverhalt im vorgelegten EuGH-Urteil, in dem die Erteilung zweier Genehmigungen für das Inverkehrbringen durch die Zulassungsbehörde und Vorlage entsprechender Untersuchungen durch den pharmazeutischen im Rahmen einer Generikazulassung streitgegenständlich war.

5. Einwand:

Recordati Pharma GmbH

Vorliegen einer Hybridzulassung

Das Arzneimittel wurde gemäß § 24b Abs. 2 Satz 6 und Artikel 10 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EG über einen **Hybridantrag** im dezentralisierten Verfahren mit dem Vereinigten Königreich (UK) als verfahrensführendes Land (Reference Member State [RMS]) für den deutschen Markt zugelassen²¹. Basierend auf der Anerkennung der Daten und der Bewertung in einem Hybridzulassungsverfahren geht diese Zulassung über eine klassische generische Zulassung nach § 24b AMG hinaus. Im Rahmen der Zulassung konnte die Bioäquivalenz zum Referenzprodukt gezeigt werden²¹. Zusätzlich wurde im Zulassungsverfahren eine weitere klinische Studie berücksichtigt, welche einen geringeren und langsameren Abfall des Magen-pH mit der gepufferten Brausetablette im Vergleich zu Referenzprodukt in Tablettenform zeigte. Die unterschiedliche Anwendungsform und das veränderte Nebenwirkungsprofil haben zu Anpassungen der Fachinformation gegenüber dem ungepufferten Referenzarzneimittel Fosamax® geführt (siehe Fachinformation Binosto®). Die Fachinformation von Binosto® weist also wesentliche Unterschiede zur Fachinformation des Referenzarzneimittels auf. Dies unterstreicht die Tatsache, dass es sich nicht um ein klassisches Generikum handelt und ein klinisch relevanter Unterschied vorliegt.

Diese therapierelevanten Unterschiede führen dazu, dass die therapeutische Vergleichbarkeit (§ 50 Abs. 2) nicht gegeben ist und zudem zu einer Vermeidung von relevanten klinischen Beeinträchtigungen (§ 52 Abs. 2) gezeigt haben. Folglich ist eine Austauschbarkeit nicht gegeben.

Aus diesen Gründen werden Binosto® 70 mg Brausetabletten auch in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union nicht als Generikum eingestuft [...].

²¹ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report - Binosto 70mg effervescent tablets. 2012. Verfügbar unter: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/website-resources/con146872.pdf>.

Bewertung:

Für die Bildung einer Gruppe austauschbarer Darreichungsformen ist es nicht Voraussetzung, dass die Arzneimittel nach dem gleichen Zulassungsverfahren zugelassen wurden. Das Vorliegen einer Hybridzulassung in Abgrenzung zu einer klassischen generischen Zulassung nach § 24b Abs. 1 AMG steht einer möglichen Austauschbarkeit von Brausetabletten gegen Tabletten bzw. Filmtabletten mit dem Wirkstoff Alendronsäure daher nicht entgegen.

Gemäß 4. Kapitel § 50 Abs. 4 Verfo wird bei Nichtvorliegen einer bezugnehmenden Zulassung gegebenenfalls wirkstoffbezogen geprüft, ob Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften für die Therapie bedeutsam sind.

Im Übrigen weist auch der Stellungnehmer darauf hin, dass im Rahmen der Zulassung die Bioäquivalenz zum Referenzprodukt gezeigt werden konnte.

Zu den genannten Angaben in der Fachinformation siehe Bewertung zu Einwand 2.

6. Einwand:

BAH

Aufhebung einer Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Paracetamol

In der mündlichen Anhörung weist der Stellungnehmer darauf hin, dass der G-BA am 21. September 2017 die Aufhebung einer Gruppe austauschbarer Darreichungsformen zu Paracetamol Brausetabletten, Granulat im Beutel, Pulver im Beutel beschlossen habe. Es bestehe eine Analogie, weil auch das Produkt Alendron-HEXAL Lösung aktuell vom Markt gegangen sei und somit die bisher bestehende Auswahlmöglichkeit zwischen zwei flüssigen oralen Produkten weg falle, was den Regelungszweck an sich infrage stelle. Auch beim Paracetamol gebe es nur noch ein Handelsprodukt im Markt.

Bewertung:

Der G-BA hat mit Beschluss vom 21. September 2017 die Hinweise zu Paracetamol (feste Darreichungsformen) u.a. um die Darreichungsform „Granulat“ ergänzt. Die Gruppe mit dem Wirkstoff Paracetamol und den enthaltenen Darreichungsformen „Brausetabletten“, „Granulat im Beutel, flüssige Anwendung“ und „Pulver im Beutel, flüssige Anwendung“ wurde gestrichen, da in dieser Gruppe nur noch ein einziges Arzneimittel in Form von Brausetabletten verfügbar war. Dieser Sachverhalt unterscheidet sich insofern von der hier in Rede stehenden Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Alendronsäure, da neben Binosto® eine Reihe von Arzneimitteln in den Darreichungsformen „Filmtabletten“ und „Tabletten“ verfügbar und damit austauschbar sind.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat die Firma Recordati Pharma dem G-BA 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 2).

Wirkstoff Methocarbamol

7. Einwand:

Recordati Pharma GmbH

Kein gesicherter generischer Wettbewerb

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) orientiert sich bei den Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen gemäß § 49 Abs. 2 des 8. Abschnitts 1. Titel der G-BA-Verfahrensordnung an den **„am Markt verfügbaren zugelassenen Arzneimitteln mit dem jeweiligen Wirkstoff“**²². Sind wirkstoffgleiche Arzneimittel nicht dauerhaft im Markt verfügbar, erscheint eine Aufnahme eines Wirkstoffs in Anlage VII Teil A nicht als gerechtfertigt, da eine Substitution nicht gesichert ist, so dass die Listung nur hypothetischen Charakter haben kann, was letztendlich zu Verwechslungen in der Apotheke mit negativen Folgen für die Sicherheit des Patienten führen kann. Dies gilt insbesondere deshalb, weil die Anlage VII Teil A nicht ohne weiteres (bzw. ohne ein förmliches Verfahren) wieder geändert werden kann. Der G-BA sollte das **Verfahren in Bezug auf Methocarbamol daher nicht weiterverfolgen bis abschließend und rechtskräftig über die Rechtmäßigkeit des Wettbewerbsprodukts entschieden worden ist**. Auch der Gesetzgeber knüpft für die „aut idem“-Fähigkeit eines Arzneimittels an die im Markt befindlichen Arzneimittel an, wie sich aus den Gesetzgebungsmaterialien zum Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG) ergibt²³. [...]

Das aktuell im Markt verfügbare Produkt mit dem gleichen Wirkstoff „DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten“ ist in **Bezug auf die Rechtmäßigkeit seiner Zulassung aktuell Gegenstand eines verwaltungsgerichtlichen Verfahrens. Es ist damit nicht zwingend dauerhaft im Markt verfügbar.**

Dem liegt der folgende Sachverhalt zugrunde:

1. Die Recordati Pharma GmbH ist seit dem Jahr 2008 Zulassungsinhaberin des seit dem 2. September 2005 im Wege des Nachzulassungsverfahrens in seiner Zulassung verlängerten Arzneimittels Ortoton®. Dieses enthält den Wirkstoff 750 mg Methocarbamol pro Tablette. Für Ortoton® bestand **Unterlagenschutz bis zum 9. September 2015**.
2. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erteilte der Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH (Dr. Kade) am 15. August 2008 eine Zulassung für „DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten“ und am 20. Januar 2009 eine weitere Zulassung für „Methocarb Methocarbamol“. In beiden Fällen diente das Arzneimittel Ortoton® als Referenzarzneimittel. Die **beiden generischen Zulassungen wurden wegen Verstoß gegen den Unterlagenschutz vom Verwaltungsgericht (VG) Köln rechtskräftig aufgehoben**²⁴ (**bestätigt durch**²⁵).
3. Am 15. Juni 2010 erteilte das BfArM Dr. Kade sodann eine Zulassung für das Arzneimittel „DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten“ auf Grundlage eines **bibliographischen Antrags** nach § 22 Abs. 3 AMG, die ihrerseits wegen eines Verstoßes gegen den Unterlagenschutz zunächst **aufgrund eines Widerspruchs der Recordati Pharma GmbH im Juni 2014 aufgehoben wurde**.

22 G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 8. Abschnitt Bewertung der Austauschbarkeit von Arzneimitteln [aut idem]. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf.

23 Deutscher Bundestag (17. Wahlperiode). Bundestags-Drucksache 17/2413 vom 06.07.2010; Zu Nummer 15 (§ 129) Zu Buchstabe a Zu Doppelbuchstabe aa (Seite 29). 2010.

24 VG Köln. Urteil vom 30. Oktober 2012, Az.: 7 K 2148/10. 2012.

25 OVG Nordrhein-Westfalen. Beschluss vom 11. Oktober 2013, Az.: 13 A 2756/12. 2013.

4. Im Verfahren des einstweiligen Rechtsschutzes unterlag Dr. Kade sowohl beim VG Köln²⁶ als auch beim Oberverwaltungsgericht (OVG) Nordrhein-Westfalen²⁷ mit dem Versuch die sofortige Vollziehung des Aufhebungsbescheids des BfArM rückgängig zu machen.

Das VG Köln hat die Rechtswidrigkeit der Zulassungserteilung und die Rechtmäßigkeit der Aufhebungsentscheidung bzgl. der Zulassungserteilung ausdrücklich festgestellt. Es heißt in dem Beschluss vom 15.12.2014 :

„Daher war die streitgegenständliche Zulassung der Klägerin [Dr. Kade] vom 15.06.2010, die auf § 22 Abs. 3 AMG beruhte, wegen einer mittelbaren Verwertung der Unterlagen der Beigeladenen [Recordati] für das am 02.09.2005 zugelassene Arzneimittel „Ortoton®“ innerhalb der zehnjährigen Schutzfrist wegen eines Verstoßes gegen § 24b, § 141 Abs. 5 AMG i. V. m. § 24a AMG rechtswidrig, (...).

Infolgedessen war der Aufhebungsbescheid der Beklagten [BfArM] vom 13.06.2014 im Drittwiderspruchsverfahren der Beigeladenen [Recordati] gemäß § 68 Abs. 1 Satz 1 und § 73 Abs. 1 VwGO im Zeitpunkt seines Erlasses rechtmäßig.“

Das OVG Nordrhein-Westfalen hat in seinem Beschluss vom 27.04.2015 festgestellt, dass hinsichtlich der Rücknahmeentscheidung des BfArM vom 13.06.2014 bzgl. der zu Gunsten der Firma Dr. Kade ursprünglich erteilten Zulassung eine „offensichtliche Rechtmäßigkeit“ vorliegt²⁷.

Im anschließenden Hauptsacheverfahren war Dr. Kade demgegenüber erfolgreich, weil das VG Köln nach zwischenzeitlichem Ablauf der Unterlagenschutzfrist die Zulassung des Arzneimittels „DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten“ trotz der feststehenden ursprünglichen Rechtswidrigkeit nunmehr für rechtmäßig „geworden“ hält²⁸. **Die Berufung hiergegen ist derzeit beim OVG Nordrhein-Westfalen anhängig.**

Dabei wird das OVG Nordrhein-Westfalen nicht nur über die Frage zu entscheiden haben, ob die ursprüngliche Rechtswidrigkeit, die von den Verwaltungsgerichten bereits festgestellt wurde, fortbesteht, sondern auch über die Frage, ob es zu einem Erlöschen der Zulassung nach § 31 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 AMG gekommen ist, da Dr. Kade nach rechtswidriger Zulassungserteilung für einen Zeitraum von fast fünf Jahren nicht rechtmäßig in den Verkehr gebracht hat. Das Inverkehrbringen erfolgte unter Verstoß gegen Unterlagenschutzrechte und ist damit rechtswidrig. Ein rechtswidriges Verhalten – davon ist jedenfalls auszugehen – kann ein Erlöschen der Zulassung nach Maßgabe des § 31 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 AMG aber nicht hindern. Damit ist aktuell noch nicht rechtskräftig über die Rechtmäßigkeit der Zulassung des Wettbewerbers entschieden. Der G-BA sollte den Ausgang dieses Rechtsstreits nicht vorwegnehmen, indem er die Existenz eines generischen Wettbewerbs durch die Ergänzung der Anlage VII Teil A um einen Hinweis zur Austauschbarkeit der Darreichungsformen **„Filmtabletten“ und „Tabletten“** mit dem Wirkstoff **Methocarbamol** praktisch unterstellt, über den allerdings noch nicht rechtskräftig entschieden ist. Sofern die Zulassung des Wettbewerbers rechtskräftig für unrechtmäßig erklärt wird, besteht aber ein generischer Wettbewerb gerade nicht. In diesem Fall wäre die intendierte Ergänzung der Anlage VII Teil A irreführend und könnte zu einer Gefährdung der Patientensicherheit sowie zu einem Wettbewerbsnachteil der Recordati Pharma GmbH führen. Bereits aus diesen Gründen ist die **Ergänzung der oben genannten Anlage VII Teil A um den Wirkstoff Methocarbamol mangels rechtskräftiger Entscheidung der deutschen Gerichte derzeit nicht weiterzuverfolgen.**

²⁶ VG Köln. Beschluss vom 15. Dezember 2014, Az.: 7 L 1502/14. 2014.

²⁷ OVG Nordrhein-Westfalen. Beschluss vom 27. April 2015, Az.: 13 B 1484/14. 2015.

²⁸ VG Köln. Urteil vom 26. Januar 2016, Az.: 7 K 3354/14. 2016.

Bewertung:

Das Ergebnis des Rechtsstreites zum Unterlagenschutz kann zunächst dahinstehen, denn es ergibt sich für die Festlegung von Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen gemäß § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V keine abweichende Beurteilung hinsichtlich der Frage der therapeutischen Vergleichbarkeit.

Ob und in welchem Umfang Schutzrechte bestehen, entscheidet sich im Einspruchsverfahren vor dem OVG Nordrhein-Westfalen. Die derzeitige Rechtslage hindert den G-BA insofern nicht an der Bildung einer Gruppe austauschbarer Darreichungsformen, da das Arzneimittel DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten bis zu einer entgegenstehenden rechtskräftigen Entscheidung am Markt verfügbar sein wird. Hinreichende Anhaltspunkte für ein Aussetzen des Verfahrens zur Ergänzung der Anlage VII Teil A der Arzneimittel-Richtlinie bestehen daher erst recht nicht.

Sollten etwaige Schutzrechte der Zulassungsinhaberin des Arzneimittels Ortoton® Filmtabletten aufgrund einer rechtskräftigen Entscheidung gegenüber der Anbieterin des Arzneimittels DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten der Marktverfügbarkeit von DoloVisano® entgegenstehen, liegt es hinsichtlich des Regelungsgegenstandes nicht in der Sphäre des G-BA, diese Tatsache im Rahmen seiner Beobachtungspflicht aufzugreifen. Die Kriterien für die Austauschbarkeit der Darreichungsformen bleiben erfüllt, werden aber durch die Versorgungssituation nicht ausgefüllt. Da die Regelung in Anlage VII Teil A AM-RL in einem solchen Fall ins Leere laufen würde, kann der G-BA gegebenenfalls eine Aufhebung der Regelung prüfen.

8. Einwand:

Recordati Pharma GmbH

Kein Vertrieb auf Basis einer generischen Zulassung von „DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten“

Darüber hinaus erfolgt der Vertrieb von „**DoloVisano® Methocarbamol 750 mg Tabletten**“ aktuell nicht auf der Basis einer generischen Zulassung, sondern auf der Basis einer bibliographischen Zulassung nach § 22 Abs. 3 AMG. Dabei geht der Gesetzgeber eindeutig davon aus, dass eine Austauschbarkeit nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V im Falle einer **Zulassung nach § 24b AMG (sog. bezugnehmende Zulassung) gegeben ist**²³:

*„Auf Grund der besonderen Voraussetzungen für die **Zulassung von wirkstoffgleichen Arzneimitteln nach § 24b AMG ist sichergestellt, dass diese Arzneimittel sowohl mit dem Referenzarzneimittel als auch untereinander austauschbar sind.***

...“

(Hervorhebung durch den Verfasser)

Bewertung:

Für die Bildung einer Gruppe austauschbarer Darreichungsformen ist es nicht Voraussetzung, dass die Arzneimittel nach dem gleichen Zulassungsverfahren zugelassen wurden. Das Vorliegen einer bibliographischen Zulassung nach § 22 Abs. 3 AMG steht einer möglichen Austauschbarkeit von Tabletten und Filmtabletten mit dem Wirkstoff Methocarbamol nicht entgegen.

Die Art des Zulassungsverfahrens kann umgekehrt die Austauschbarkeit unterschiedlicher, aber aufeinander bezugnehmend zugelassener Darreichungsformen desselben Wirkstoffs begründen, das Fehlen einer generischen Zulassung steht einem Austausch daher nicht per se entgegen.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie (aut idem)

hier: Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2017
von 14.37 Uhr bis 15.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Recordati GmbH**:

Herr RA Dr. Krüger

Herr Schmid

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

Frau Alvermann

Herr Poß

Beginn der Anhörung: 14.37 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich begrüße Sie nochmals ganz herzlich hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Nachdem wir uns zuvor mit einer Festbetragsgruppenbildung beschäftigt haben, geht es jetzt spiegelbildlich in einem schriftlichen Stellungnahmeverfahren um Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie Austauschbarkeit von Arzneimitteln und hier Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung einer bestehenden Gruppe.

Es geht zum Ersten wieder um Alendronsäure-Filmtabletten und hier um die Ergänzung Brausetablette und Lösung zum Einnehmen, wobei wir eben schon zu Protokoll genommen haben, dass die Lösung zum Einnehmen seit dem 15. November nicht mehr im Markt verfügbar ist, also außer Vertrieb gesetzt ist, sodass wir hier letztlich über die Brausetablette und deren Vorteile sprechen, die möglicherweise einer Austauschbarkeit entgegenstehen könnten.

Zum Zweiten geht es um die Problematik, wie es mit dem Wirkstoff Methocarbamol aussieht. Hier läuft im Augenblick ein Rechtsstreitverfahren zur Zulassung und zur Rechtmäßigkeit. Das heißt, der Wirkstoff könnte möglicherweise nicht zwingend dauerhaft im Markt verfügbar sein. Hiermit werden wir uns noch einmal gesondert zu beschäftigen haben.

Ich kann jetzt zunächst noch einmal die Anwesenheit abfragen: Herr Schmid ist immer noch da, immer noch gut gelaunt; er hat eben auch schon länglich vorgetragen. Herr Poß ist noch da, und Frau Avermann ist noch da. Neu zu uns gestoßen ist Herr Rechtsanwalt Dr. Krüger, den ich hiermit begrüße.

Wir haben jetzt im Prinzip spiegelbildlich in Teilen diejenigen Fragestellungen noch einmal zu erörtern, die wir eben schon besprochen haben: Wie sieht es bei der Alendronsäure aus? Ist mit Binosto und damit dem Zurverfügungstellen einer flüssigen gepufferten und oral einzunehmenden Wirkstoffdarreichungsform den Patienten ein Arzneimittel zur Verfügung gestellt worden, das aufgrund seiner anderen Nebenwirkungsprofile, aufgrund seiner besseren Verträglichkeit und aufgrund der Möglichkeit der Verabreichung an Patientinnen mit Schluckbeschwerden ein so weitgehendes Alleinstellungsmerkmal hat, dass es eben der Aufnahme in die Liste der austauschbaren Arzneimittel entgegensteht?

Die Einzelpunkte haben wir soeben en détail bereits erörtert, wobei hier natürlich die Nuancen auch hinsichtlich der rechtlichen Einordnung andere sind. Wir bewegen uns ja bei der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 3, über die wir eben diskutierten, und bei der jetzt zu erörternden Austauschbarkeit in etwas unterschiedlichen Rechtsbereichen. Deshalb besteht die Möglichkeit für Herrn Krüger – ich nehme an, dass Sie einleitend etwas sagen –, dazu noch einmal grundsätzlich vorzutragen, dann noch einmal für Herrn Schmid, entweder auf das Bezug zu nehmen, was Sie eben schon gesagt haben, oder es sonst noch einmal zu erzählen. Anschließend würden wir versuchen, das eben noch einmal im Konnex zu diskutieren.

Die Fragen, welche Studien wir gerne hätten und wir wollen und welche Studien wünschbar wären, und Ähnliches haben wir eben, glaube ich, hinreichend erörtert. Jetzt geht es wirklich noch einmal um die Verknappung der Fragestellung, die wir eben etwas breiter diskutiert haben: Ist hier von einer Austauschbarkeit auszugehen, yes or no? Was spricht dafür, was spricht dagegen? Das ist eben das Komprimat dessen, was eben schon besprochen worden ist. Ich sage es noch einmal: Die Spezialproblematik Methocarbamol und das anhängige Rechtsverfahren sollten wir fürs Protokoll kurz erwähnen; aber das ist dann für uns etwas, was wir uns

dann noch einmal gesondert anschauen werden. – Bitte schön, Herr Krüger, wenn Sie möchten.

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Herr Hecken, vielen Dank. Sehr geehrte Damen und Herren! Ich habe draußen relativ lange gesessen, länger als ich dachte. Das heißt, Sie haben sich bereits sehr intensiv mit dem Thema beschäftigt. Ich laufe also jetzt Gefahr, Sie alle mit Wiederholungen sehr zu langweilen. Deshalb fasse ich mich jetzt kurz, versuche, meine Äußerung auf die Punkte zu reduzieren, die für mich als Juristen interessant sind. Das sind ja immer unterschiedliche Betrachtungsweisen. Insofern versuche ich einmal, in aller Kürze das noch einmal darzustellen, was ja zum Teil auch schon in den schriftlichen Eingaben mitgeteilt worden ist.

Sie hatten es angesprochen: Es geht jetzt um die Frage aut idem, also Austauschbarkeit von Darreichungsformen. Da hätten wir es normalerweise nach der Verfahrensordnung des G-BA ganz einfach, die im Grunde sagt: Immer dann, wenn wir bezugnehmende generische Zulassungen haben, haben wir eine austauschbare Darreichungsform. Das ist vielleicht fachlich manchmal nicht immer überzeugend, aber jedenfalls eine Vorgehensweise, die einfach ist und die man leicht abgrenzen kann.

Wir haben hier die Situation, dass wir eine solche bezugnehmende generische Zulassung für das Arzneimittel nicht haben. Das heißt, über diesen ganz einfachen Schritt, der in der Verfahrensordnung vorgesehen ist, über die Beantwortung der Frage, ob eine bezugnehmende generische Zulassung vorliegt oder nicht, kommen wir hier nicht zu der Austauschbarkeit, weil wir tatsächlich eine Hybridzulassung haben, also eine Zulassung, die sich zum Teil auf Daten stützt, die für Alendronsäure bekannt sind, die aber zu einem Teil, und zwar zu einem guten Teil, auf präparatespezifischen Daten basiert, die im Zulassungsverfahren bei den Zulassungsbehörden eingereicht worden sind.

Auf dieser Basis der präparatespezifischen Unterlagen hat es dann eine Zulassungserteilung gegeben, die sich deutlich von denjenigen Zulassungen unterscheidet, die wir für Alendronsäure in anderen oralen Darreichungsformen kennen. Daran kann man eigentlich sehr schön sehen: Diese Unterschiede zeigen sich in der Fachinformation. Ich vermute einmal, dass Sie in der Stunde, die jetzt schon zurückliegt, viel über Fachinformationsunterschiede gesprochen haben; das können wir uns also sparen, Sie wissen das. Die Unterschiede belegen, dass auch die Zulassungsbehörden davon ausgehen, dass es sich nicht um eine bezugnehmende generische Zulassung handelt. Da haben wir also im Grunde genommen schon einmal einen Punkt, von dem aus wir jedenfalls nicht ohne Weiteres zu einer Austauschbarkeit kommen.

Dann stellt sich die Frage, ob wir hier eventuell eine therapeutische Vergleichbarkeit und deshalb eine Austauschbarkeit zwischen der Brausetablette, um die es geht, und den anderen oralen Darreichungsformen haben. Auch da sieht die Verfahrensordnung wieder vor, auch da fachlich vielleicht nicht immer zwingend – das kann ich nicht beurteilen –, aber rechtlich sehr schön eindeutig, dass jedenfalls dann, wenn wir die gleiche Anwendungsform haben, schon einmal einiges für eine Austauschbarkeit sprechen könnte. In diesem Punkt sind wir ebenfalls der Überzeugung, dass wir hierbei von unterschiedlichen Anwendungsformen sprechen, dass wir hier also ein Produkt haben, das den Anwendungsformen, die am Markt für die orale Anwendung verfügbar sind, nicht entspricht.

Wir haben ein Produkt, das als Brausetablette zunächst in Leitungswasser – und das ist wichtig, glaube ich – aufgelöst werden muss, damit dann eine Trinklösung entsteht. Ich bin der

festen Überzeugung, dass Herr Schmid Ihnen auch erklärt hat, dass diese Trinklösung gepuffert ist. Die Trinklösung hat naturgemäß eine flüssige Form; alle anderen alendronathaltigen Produkte, die Sie schlucken können, kommen in fester Form daher, ob als Tablette, Kapsel oder wer weiß was, jedenfalls in fester Form. Insofern haben wir hier mit der flüssigen Darreichungsform ein zurzeit zumindest einzigartiges Produkt; das andere flüssige Arzneimittel ist ja von der Hexal AV gemeldet worden, also am Markt nicht mehr verfügbar.

Dieser Unterschied in der Anwendungsform ist auch hier tatsächlich klinisch relevant; ich vermute, dass dies ebenfalls schon in extenso diskutiert worden ist. Deshalb sei in aller Kürze lediglich noch einmal auf Folgendes hingewiesen: Die therapeutische Relevanz zeigt sich natürlich bei denjenigen Patienten, die in der Fachinformation ausdrücklich genannt werden. Das sind die Patienten mit den Schluckbeschwerden. Es fällt offensichtlich leichter, Flüssigkeiten zu schlucken als Tabletten oder Kapseln oder andere Arzneimittel in festen Darreichungsformen. Deshalb weist die Fachinformation auch auf diese Möglichkeit bei Binosto hin, dass eben Binosto bei solchen Patienten gegeben werden kann, die keine Tabletten schlucken können oder möchten; so steht es tatsächlich ausdrücklich darin. Ob das Wollen da immer so relevant sein soll, lasse ich einmal offen. Jedenfalls bei den Patienten, die nicht schlucken können, ist Binosto eine Alternative, und zwar die einzige Alternative, weil es in der Anwendungsform eben tatsächlich einzigartig ist.

Diese einfache Anwendungsform hat natürlich noch den Vorteil, dass man als Patient unter Umständen eine größere Therapietreue an den Tag legt; dazu gibt es Daten, die bereits schriftlich eingereicht worden sind. Ich weiß nicht, ob darüber gesprochen wurde, aber da sie schriftlich vorliegen, müssen wir das wahrscheinlich auch nicht im Detail wiederholen.

Wir haben durch die flüssige Darreichungsform – durch die flüssige Anwendungsform, muss man richtigerweise sagen – noch einen weiteren Vorteil. In dieser flüssigen Anwendungsform kommt das Arzneimittel mit einem relativ hohen pH-Wert daher. Dieser hohe pH-Wert, so habe ich mir erklären lassen – für mich als Jurist ist das nicht gerade mein Fachgebiet –, führt dazu, dass wir wohl eine bessere Magenverträglichkeit haben. Auch diese bessere Magenverträglichkeit haben die Zulassungsbehörden gesehen, und sie haben in der Fachinformation ausdrücklich bestätigt, dass tatsächlich diese Magenverträglichkeit, diese Verträglichkeit, durch die gepufferte Anwendungsform gegeben ist; denn die Wahrscheinlichkeit eines Kontaktes des Magens und eines refluxbedingten Kontaktes der Speiseröhre mit Alendronsäure wird dabei offensichtlich reduziert. Das ist etwas, was in der Fachinformation ausdrücklich so aufgenommen ist.

In der Fachinformation wird auch darauf hingewiesen, dass die Nebenwirkungen, die für andere, feste Darreichungsformen bekannt sind, bei Binosto nicht auftreten oder nicht auftreten müssen, dass also eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass hier aufgrund der Anwendungsform und aufgrund der Pufferung in der Anwendungsform ein anderes, zumindest im Hinblick auf die Magenverträglichkeit wohl auch besseres Nebenwirkungsprofil besteht.

Nach all dem ergibt sich aus zumindest meiner juristischen Perspektive, dass wir hier eine Einbeziehung dieser Brausetabletten in den Kreis der austauschbaren Darreichungsformen alendronathaltiger Arzneimittel eigentlich nicht vornehmen können, weil sie sachlich wohl nicht gerechtfertigt ist und vor allem, weil eine solche Aufnahme eben auch den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA widersprechen würde, sodass wir meinen, dass wir hier eine Ergänzung um die Brausetablette eigentlich nicht brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Darlegungen. – Sie haben Recht, wir haben uns sowohl über die Vorteile für die Patienten mit Schluckbeschwerden unterhalten, wobei ich das auf diejenigen Patienten eingrenzen möchte, die Tabletten nicht einnehmen können, weil das Wollen oder Mögen bei diesen Preisunterschieden und bei den der einschlägigen Systematik zugrunde liegenden Regelungen jetzt erst einmal nicht der entscheidende Faktor sein können, als auch über die Verträglichkeiten und die Unterschiede in den Verträglichkeitsprofilen gesprochen. Da war einfach eine Bitte, den Diskussionsstand aus der letzten Stunde einmal auf folgenden Punkt zu reduzieren: Inwieweit sind die auch von Ihnen bemühten Ausführungen in den Fachinformationen so konkret, dass sie wirklich einen Vorteil in einem juristisch untrennbaren und unauflöslichen Zusammenhang – ich betone, in einem juristischen Sinne; denn das ist der hier entscheidende Punkt, weniger die Frage, wie hochrangig die da zugrunde liegende Evidenz ist – darstellen? Denn es sind ja eher nebulöse Formulierungen, über die wir eben diskutiert hatten, die nicht belanglos sind und die man werten muss. Aber wir hatten das eben sehr breit dargestellt. Vor diesem Hintergrund würde ich jetzt einfach noch einmal die Fragerunde eröffnen.

Also, Herr Schmid, Sie wiederholen den Vortrag, den Sie eben gehalten haben, jetzt bezogen auf die Schluckbeschwerden, auf die Studienlage, auf die jetzt nachträglich vorgelegten Daten, die in den Vereinigten Staaten von Amerika noch einmal anhand der unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungsprofile eben im Vergleich zu den klassischen Tabletten zeigen, dass diese Lösung hier, die Brausetablette, Vorteile für die Patienten mit den gastrointestinalen Problemlagen hat. Sie wiederholen, dass dies deutlich mehr an Evidenz ist, als in den seinerzeitigen Zulassungsverfahren vorgelegt worden ist, und deutlich über die zwölf oder 16 Patienten hinausgeht, die in dieser Telemetrie-Studie eingeschlossen sind. – Ich sage dies nur, damit wir im Protokoll noch einmal Bezug darauf nehmen können und das hier auch noch einmal ordnungsgemäß protokolliert haben.

Ich schaue einmal in die Runde: Fragen, jetzt ergänzend zu dem Vortrag, den wir gehört haben? – Keine? – Herr Ermisch noch einmal.

Herr Dr. Ermisch: Ich hätte eine Frage an Herrn Krüger, weil mich Folgendes ein bisschen verwundert, da die Hybridzulassung im AMG unter Generika-Zulassung im § 24b läuft. Wenn man wieder in den Assessment Report des in Rede stehenden Produkts sieht und da auch begründet hat, dass es den Hybridantrag genau deswegen braucht, weil man eine andere Darreichungsform hat, ja zu nichts anderem die Daten dienen, die beigelegt werden mussten, als um zu beweisen, dass diese andere Darreichungsform keinen Unterschied auslöst, dann komme ich nicht dahin, das nicht als generische Zulassung zu identifizieren.

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Die generische Zulassung ist im AMG geregelt. Dafür haben wir entsprechende Normen. Die Hybridzulassung ist so explizit im AMG mittlerweile zwar angesprochen, aber einen großen Regelungsumfang hat sie im Ergebnis nicht. Sie dient dazu, dass Sie tatsächlich Weiterentwicklungen auf Basis von Produkten haben können, die schon am Markt etabliert und bereits zugelassen sind. Sie dient vor allem dazu, dass Sie bei den Fachbehörden, bei den Zulassungsbehörden auf entsprechende Erkenntnisse aufbauen können.

Das ist gerade einer der Punkte, warum wir hier beispielsweise, quasi in der Art eines Klassenlabelings, Nebenwirkungen auflisten, die aus der Anwendung alendronathaltiger Arzneimittel in festen Darreichungsformen bekannt geworden sind. Das sind Nebenwirkungen, die

unter der Anwendung des Arzneimittels Binosto bis jetzt unter Umständen nicht aufgetreten sind. Sie stehen gleichwohl mit darin.

Das können Sie nur machen, wenn Sie auf Basis dieser entsprechenden Zulassungsregelungen eben auch Bezug nehmen. Dann kann die Behörde aber eben auch Bezug nehmen und sagen: Wir haben die Vermutung, weil es zumindest einmal derselbe Wirkstoff ist – das ist auch völlig unstreitig –, dass dieser selbe Wirkstoff unter Umständen eine ähnliche Nebenwirkungsproblematik hat. Das ist ja auch klar; darum geht es im Grunde im Ergebnis nicht. Bei denjenigen Nebenwirkungen aber, die offensichtlich anwendungsformspezifisch sind, hat die Zulassungsbehörde sehr deutlich darauf hingewiesen, dass es eben Nebenwirkungen sind, die unter Binosto nicht aufgetreten sind und unter Umständen auch nicht auftreten werden. Vielmehr sagen sie ganz klar: Das sind Nebenwirkungen, die wir aus alten Studien mit diesem seit Jahren bekannten Wirkstoff haben, aber eben in anderen Darreichungsformen.

Es ist eben gerade so, dass die bezugnehmende Zulassung an sich, die bezugnehmende generische Zulassung klassischerweise diejenige Zulassung ist, bei der Sie keine präparatespezifischen Unterlagen einreichen. Genau dies ist aber hier passiert. Wenn man sich die Frage stellt, ob die Wortwahl mit der bezugnehmenden generischen Zulassung so richtig glücklich ist, jetzt wieder vor allem mit Blick auf die Verfahrensordnung, so wird man sagen können, vielleicht ist sie es nicht. Vielleicht hätte man einmal erklären sollen, was die bezugnehmende Zulassung ist. Die bezugnehmende generische Zulassung kann nur die sein, die ohne präparatespezifische Unterlagen unter vollständiger Bezugnahme auf bereits vorhandene Unterlagen aus vorangegangenen Zulassungsverfahren eingereicht wurde. Das ist der Fall, den wir hier gerade nicht haben. Deshalb, so meine ich, kann man hier sehr gut davon sprechen, dass wir hier eine Hybridzulassung haben. Niemand behauptet, dass es etwas Neues im Sinne eines neuen Wirkstoffes ist oder so; das ist ja klar. Aber es ist eine Hybridzulassung, und die Daten, die da sind, waren erforderlich, um die Zulassung zu erhalten.

Dann ist es nun auch so, dass selbst die Zulassungsbehörden sagen, es ist nicht generisch. Wir haben sowohl von der italienischen als auch von der britischen Zulassungsbehörde genau diesen Hinweis auf den generischen Charakter eben nicht im Assessment Report – er ist gestrichen worden –, weil gesagt worden ist: Es ist nicht generisch. Es ist zu sehr präparatespezifisch, als dass es generisch sein könnte im Sinne einer reinen Bezugnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Allerdings erkläre ich jetzt hier zu Protokoll – das habe ich jetzt eben auch schon mehrfach gemacht, bezogen auf Äußerungen Ihres Vorgängers als anwaltlicher Vertreter –, dass dies Ihre Sicht der Dinge ist. Wir tendieren im Augenblick – ansonsten hätten wir das gar nicht so in die Wege geleitet – zu der Auffassung, dass auch hier die bezugnehmende Zulassung durchaus den Regelungscharakter haben kann, den unsere Verfahrensordnung letztlich abbildet. Dafür spricht auch einiges, was jetzt hier in der Hybridzulassung an Unklarheiten erwähnt worden ist, die nach wie vor bestehen, wenn eben sinngemäß geschrieben steht – das ist mehrfach vorgetragen worden –, dass bestimmte Nebenwirkungen, die für die klassischen Präparate aufgeführt worden sind, hier nicht auftreten müssen.

Dies schmälert ein wenig das, was Sie jetzt mit dem Brustton der Überzeugung hinsichtlich des Vorliegens weiterer und erweiterter Evidenz vorgetragen haben. Wir hatten eben mehrere ähnliche unklare Formulierungen, die jedenfalls für mich folgende Rechtsfrage aufwerfen, die wir zu prüfen haben und die am Ende möglicherweise auch in einem gerichtlichen Verfahren einer näheren Überprüfung unterzogen wird: Ist im vorliegenden Fall eine Hybridzulassung im

klassischen Sinne, die sich eben auf wirklich weitergehende und neue Evidenz stützt, gegeben, oder ist es wegen der limitierten Evidenz unbeschadet des Umstandes, wie das Ding jetzt am Ende überschrieben oder benannt worden ist, doch nicht wesentlich mehr als eben eine bezugnehmende Zulassung? Das ist eine Rechtsfrage, die man sich auf der Basis des Evidenzkörpers und der Zulassungsunterlagen anschauen muss.

Es ist relativ klar, dass in der Zulassung zwei, drei Relativierungen vorgenommen worden sind, die aber alle relativ unspezifisch sind. Die Formulierungen haben wir eben durchdekliniert; für mich spricht das eher dafür, dass man hier eben nur mit einem sehr eng begrenzten neuen Evidenzkörper gearbeitet hat.

Dies sei an dieser Stelle nur gesagt, damit Sie sehen, dass ich zur Kenntnis nehme, was Sie sagen. Okay, wenn Sie mich überzeugt hätten, müsste ich sagen: Die Anhörung ist an dieser Stelle beendet. Ich entschuldige mich bei Ihnen dafür, dass ich Sie überhaupt eingeladen habe, dass ich das überhaupt in Erwägung gezogen habe. Aus dem Umstand, dass wir die Veranstaltung jetzt noch fortführen, können Sie entnehmen, dass wir zur Kenntnis nehmen, was Sie sagen, aber dass das sicherlich noch intensiverer Prüfung bedarf. – Herr Krüger, dann Herr Poß.

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Selbstverständlich, ich weiß, dass bei Rechtsfragen – —

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist immer so!

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Wir kennen das ja. Es wäre ja auch ein Wunder, wenn Sie meiner Meinung wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. – Gut, vor Weihnachten können schon einmal Wunder passieren.

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Ein Nikolausbeschluss oder so etwas. – Aber ich wollte auf etwas anderes hinweisen. Ich komme eigentlich ursprünglich aus dem Zulassungsbereich, bin also Zulassungsrechtler und mache sehr viel Herstellungsrecht. Aber Zulassungsrecht ist jetzt hier das für uns Relevante, glaube ich. Wenn man sich anschaut, was wir haben, so haben wir mit Alendronsäure am Ende des Tages ein altes Möhrchen als Wirkstoff. Das ist bewährt, das hat ein bestimmtes Risikoprofil. Dieses Risikoprofil stammt in der Hauptsache nicht aus klinischen Studien, sondern zu einem guten Teil aus dem, was verlässlich ist, der Nachmarktbeobachtung, wobei man dann mit Pharmakovigilanz-Daten das echte Nebenwirkungsprofil ermitteln kann.

Dies ist den Zulassungsbehörden selbstverständlich bekannt, und wir kennen es aus zahlreichen anderen Fällen auch: Wenn Sie mit einem solchen Wirkstoff kommen, der bekannt ist, der ein bekanntes Nebenwirkungsprofil hat, dann sagt die Zulassungsbehörde: Im Sinne eines Klassenlabelings oder eines Wirkstofflabelings müssen diese Angaben mit aufgenommen werden. Wenn ihr irgendetwas anderes haben wollt, irgendeine Einschränkung von dem, was wir bei allen anderen alendronsäurehaltigen Arzneimitteln zulassen, dann müsst ihr uns das belegen.

Ich meine durchaus, dass man, wenn man die Fachinformationen nebeneinander legt, feststellt, dass die Behörde im Vergleich zu dem, was sie normalerweise bei oralen alendronsäurehaltigen Arzneimitteln zulässt, sich durchaus bewegt hat, und zwar eben gerade auf Basis der präparatespezifischen Daten, die vorgelegt worden sind; denn es ist natürlich so, dass die

Behörde die Erkenntnisse aus den vergangenen Jahren nicht über Bord wirft. Sie schränkt sie aber doch erheblich ein und weist darauf hin, dass sie nicht für dieses Arzneimittel gewonnen wurden. Darauf bräuchte sie nicht hinzuweisen, wenn die Behörde der Meinung wäre, wir hätten eine Austauschbarkeit in dem Sinne, dass die Unterschiede keine Rolle spielen können. Deshalb glaube ich, wenn man sich die zulassungsrechtliche Situation anschaut, dass wir an dieser Stelle mit den Unterschieden eigentlich schon aus zulassungsrechtlicher Sicht zumindest eine erhebliche Unterschiedlichkeit belegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, die Beweglichkeit der Behörde im Allgemeinen und im spezifischen Fall werden wir dann prüfen. – Herr Poß, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Poß (BAH): Ich bitte Sie auch noch einmal, den Sachverhalt oder die Frage, ob eine Hybridzulassung wirklich eine bezugnehmende generische Zulassung auch im Wording der Verfahrensordnung darstellt, besonders zu prüfen, weil wir ja hier einen anderen Regelungsinhalt haben als bei der Festbetragsgruppenbildung. Hierbei geht es dadurch, dass ein automatischer Austausch ohne Einfluss des Arztes vorgenommen werden muss, ja doch um eine sehr hochgradige Vergleichbarkeit, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Poß (BAH): – sodass schon relativ geringe Unterschiede diese automatische Austauschbarkeit negieren. Zum anderen – das ist vielleicht ein bisschen akademisch, weil das Produkt jetzt vom Markt gegangen ist – war bzw. ist auch Alendron-HEXAL eine Hybridzulassung; die Zulassung besteht ja weiterhin. Wer sich mit Zulassungen auskennt, der weiß, dass orale Lösungen und fest-orale Darreichungsformen oft reine bezugnehmende Zulassungen sind, ohne Hybridcharakter, ohne zusätzliche Daten. Die Tatsache, dass dies gerade bei den beiden bisher auf dem Markt gewesenen Arzneimitteln anders ist, zeigt, dass hier doch auch von den Zulassungsbehörden keine automatische Austauschbarkeit angenommen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann Ihnen an dieser Stelle, ohne irgendeiner Bewertung der Bänke vorgreifen zu können, mit Blick auf das, was Sie schriftlich vorgetragen haben, versprechen, dass Sie, wenn es bei den jetzt ins Auge gefassten Entscheidungen bleibt, mindestens drei Seiten in den Tragenden Gründen dazu lesen, weil ich davon ausgehe, dass das die entscheidende Frage ist, die wir am Ende des Tages zu beantworten haben. Das ist ganz selbstverständlich. – Die Patientenvertretung, bitte.

Frau Flake: Ich möchte das aus Sicht der Patientenvertretung sehen. Wir vertreten ja sehr viele Osteoporosepatienten, etwa 18.000. Dieses „Nebenwirkung-nicht-sein-müssen“ ist sehr fraglich. Wir als Patienten möchten wissen: Bestehen Nebenwirkungen oder gibt es sie nicht, gegenüber dem Alendronat zum Beispiel? Diese begrenzte Evidenz möchte ich doch infrage stellen, wenn Sie in Ihrer Studie nicht die Männer eingeschlossen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmid.

Herr Schmid (Recordati): Vielleicht zum letzten Punkt zuerst. In die Bioäquivalenzstudie, die die Grundlage für die Zulassung in Europa und in den USA bildete, wurden tatsächlich Frauen und Männer eingeschlossen. Allerdings wurden die Daten – Sie sind ein Zulassungsspezialist, haben Sie vorhin gesagt; wahrscheinlich kennen Sie den Hintergrund besser. Ich glaube, es hatte letztlich patentrechtliche Gründe, dass die Indikation bei Männern in Europa noch

patentrechtlich geschützt war. Deswegen wurden dann diese Daten aus der Bioäquivalenzstudie herausgenommen und nur die Daten für die Frauen eingereicht. Aber das hat nichts damit zu tun, dass man irgendetwas unter den Teppich kehren wollte oder dass bei den Männern das Risiko für Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt anders gewesen wäre als bei Frauen.

Es tut mir leid, wenn ich hier an dieser Stelle letztlich nicht genau erklären kann, wieso das Label in den USA die Männer beinhaltet, während die zugelassenen Indikationen in Europa die Männer nicht enthalten. Ich kann den Grund hier an dieser Stelle nicht sagen; aber es hat garantiert nichts damit zu tun, dass man irgendetwas unterschlagen wollte oder dass das Präparat bei Männern ganz anders gewirkt hätte als bei Frauen.

In Bezug auf die Nebenwirkungen und die Frage, ob es sie gibt oder wie groß die Evidenz ist, würde ich einfach sagen: Das Gewicht der Evidenz steigt mit der globalen Patientenexposition. Bei diesem Präparat Binosto kommen pro Monat weltweit 100.000 Verordnungen dazu. Das heißt, jeden Monat kommen zurzeit ungefähr 8.500 Patientenjahre dazu. Gleichzeitig sehen wir nicht, dass der Vorteil, den wir gegenüber Fosamax oder gegenüber herkömmlichen Alendronatformulierungen haben, nicht mehr bestehen würde. Im Gegenteil, die Evidenzbasis wird immer härter. Insofern kann ich wirklich guten Gewissens sagen, dass wir eine gute Evidenz haben, dass Binosto in Bezug auf Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt besser ist als Fosamax. Aber es wäre natürlich falsch, zu sagen, dass Binosto überhaupt keine Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt bewirkt; so ist es nicht. Aber die Evidenz ist da, und mit der steigenden Patientenexposition wird sie größer. In der Fachinformation finden sich meines Erachtens, auch wenn die Sprache teilweise ein bisschen vage ist, doch auch sehr, sehr klare Formulierungen, beispielsweise die, dass Binosto Patienten gegeben werden kann, die keine Tabletten schlucken können. Das lässt an Klarheit eigentlich nichts zu wünschen übrig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das betrifft die Frage Schluckbeschwerden. Dass ich eine Lösung zum Einnehmen solchen Patienten geben kann, die nicht schlucken können, ist klar. Das hatten wir ja eben getrennt in der Anhörung. Zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen hatte Frau Grell eben auch schon die FDA-Daten bemüht, wo es unter Einbeziehung der Männer und Frauen diese Unterschiede eben nicht mehr gab. Aber das hatten wir an der Stelle befriedigend erörtert. Da waren ja doch gewisse Auffälligkeiten; aber da haben Sie gesagt, Sie haben der EMA alles vorgelegt, und das haben wir ja auch so genommen. Das wäre ansonsten ja auch absolut problematisch. Aber darüber brauchen wir meines Erachtens nicht mehr zu diskutieren. – Okay. Weitere Fragen? – Zusammenfassung aus Ihrer Sicht? – Herr Schmid.

Herr Schmid (Recordati): Vielleicht nur zwei kurze Sätze: Binosto ermöglicht die Behandlung von Patientengruppen, die ohne dieses Arzneimittel entweder nicht erfolgreich behandelt werden könnten oder die auf deutlich teurere parenterale Formulierungen ausweichen müssten. Eine Austauschbarkeit von Binosto bei Patienten mit Schluckstörungen, bei Patienten mit Refluxkrankheit oder bei Patienten mit anderen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts könnte gegebenenfalls die Patientensicherheit gefährden.

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

Herr Poß (BAH): Ich wollte es zum Schluss nur noch einmal kurz sagen: Der G-BA hat am 21. September dieses Jahres ebenfalls im Rahmen seiner Marktbeobachtung die Aufhebung

einer Gruppe austauschbarer Darreichungsformen beschlossen, nämlich zu Paracetamol Brausetabletten, Granulat im Beutel, Pulver im Beutel. Wir wollen auf diese Analogie hinweisen, weil ja auch das Produkt Alendron-HEXAL jetzt vom Markt gegangen ist und somit die bisher bestehende Auswahlmöglichkeit zwischen zwei flüssigen oralen Produkten wegfällt, was natürlich auch den Regelungszweck an sich infrage stellt, sodass wir auf Folgendes hinweisen wollen: Auch dort, beim Paracetamol, gibt es nur noch ein Handelsprodukt im Markt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Deshalb haben wir in der letzten Anhörung die beiden Schwerpunkte Schluckbeschwerden – egal, ob es 30 Prozent sind oder ob es hier auf das Wollen, Können oder Mögen ankommt, aber zunächst einmal Schluckbeschwerden – und dann eben die Profile, Nebenwirkungsprofile etc. pp., gebildet. Ich glaube, das muss man auch am Ende des Tages differenziert betrachten. – Herr Krüger, Sie noch? Sie nehmen Bezug?

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Ich glaube, ich brauche das nicht noch einmal zu wiederholen, Sie haben es alle gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie nehmen Bezug auf die nichtbezugnehmende Zulassung.

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Ich meine, das mit der bezugnehmenden Zulassung ist gesagt worden, Sie haben es gehört und zur Kenntnis genommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr RA Dr. Krüger (Recordati): Ich bin der festen Überzeugung, dass Sie alle als Profis die Sache würdigen werden und zum richtigen Ergebnis kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann können wir diese beiden Anhörungen beenden. Ich glaube, ich hatte mich nach der letzten noch nicht für Ihre Anwesenheit bedankt. Das war eine spannende Diskussion. – Danke schön, dass Sie da waren. Somit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.10 Uhr

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 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 wohlgemerkt 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 Symptomen 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 begreiflich. 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 sagen, 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 Versorgungspraxis 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