



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Ivabradin, Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 16. Januar 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	5
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	5
1.2	Mündliche Anhörung.....	5
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	5
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	5
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	5
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	6
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	22
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation.....	29

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

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

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

zusammengefasst werden.

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

Aus der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zur Festbetragsgruppe der „Herzmittel, andere, Gruppe 1, in Stufe 3“, ergibt sich die Bildung der Festbetragsgruppe „Ivabradin, Gruppe 1, in Stufe 1“ anstelle einer Stufe 3.

Änderungen, die von den Stellungnahmeberechtigten vorgeschlagen wurden, lösen gemäß 1. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) kein erneutes Stellungnahmeverfahren aus.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Ivabradin, Gruppe 1“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 22.01.2019 B3).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 15. Juli 2019 wurden die pharmazeutischen Unternehmer und Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Berlin-Chemie AG	19.02.2019
Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	20.02.2019
Universitätsmedizin Göttingen Herzzentrum Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie	20.02.2019
Universitätsklinikum Regensburg Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II	11.02.2019
Georg Weyers, Kardiopraxis, Bergisch Gladbach	18.02.2019

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Berlin-Chemie AG	Dr. Claudia Abel Dr. Stephan Silbermann
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Britta Marquardt Anna Wehage

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Berlin-Chemie AG, Dr. Claudia Abel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Berlin-Chemie AG, Dr. Stephan Silbermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BAH, Anna Wehage	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: keine therapeutisch vergleichbare Wirkung

Die **Berlin-Chemie AG** führt aus, dass gemäß Punkt 4.1 der jeweiligen Fachinformation Ranolazin und Ivabradin unterschiedliche Anwendungsgebiete haben und für unterschiedliche Patientengruppen zugelassen sind, auf die eine bestimmte Ausgangssituation zutreffen muss:

a) Anwendungsgebiet Ivabradin (Fachinformation Procoralan® [1]):

„Symptomatische Behandlung der chronischen Angina pectoris

Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute (bpm). Ivabradin ist indiziert:

- bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder
- in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind.“

b) Anwendungsgebiet Ranolazin (Fachinformation Ranexa® [2]):

„Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren.“

Diese Unterschiede definieren klar zu differenzierende Anwendungsgebiete der Arzneimittel, so dass sich ihre therapeutischen Wirkungen im Sinne von § 35 SGB V und Kapitel 4. § 23 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses unterscheiden.

1 Servier Deutschland GmbH, Fachinformation Procoralan®, 2018

2 Berlin-Chemie Menarini, Fachinformation. Ranexa®, 2016

Die ESC-Leitlinie zur Behandlung der chronischen KHK [3] verweist darauf, dass Medikamente der zweiten Wahl bei ausgewählten Patienten dann als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden können, wenn dies aufgrund von Komorbiditäten bzw. Intoleranz anderer Antianginosa notwendig wird. Sie äußert sich zudem in Hinblick auf Patienten mit stabiler Angina pectoris und niedriger Herzfrequenz wie folgt: „Although lowering the heart rate < 60 b.p.m. is an important goal in the treatment of SCAD, patients presenting with low heart rate should be treated differently. Heart rate lowering drugs (beta-blockers, ivabradine, heart rate lowering CCBs) should be avoided or used with caution and, if needed, started at very low doses. Anti-anginal drugs without heart lowering effects should preferably be given.“ [...]. Die Leitlinienkommission unterscheidet im Einklang mit der Zulassung deutlich zwischen zwei unterschiedlichen Patientengruppen für den Einsatz von Ivabradin und Ranolazin.

Die Berlin-Chemie AG kommt zu dem Fazit, dass der Einsatz von Ivabradin auf Patienten mit bestimmten kardialen Parametern, wie z. B. eine Herzfrequenz ≥ 70 Schläge pro Minute, beschränkt ist. Der Einsatz von Ranolazin ist unabhängig von Herzfrequenz und Blutdruck möglich. Beide Parameter werden nur minimal [2] und nicht signifikant [4] beeinflusst, wodurch der Einsatz bei besonderen Patientengruppen mit niedriger Herzfrequenz und/oder niedrigem Blutdruck möglich wird.

Unterschiedliche Ursachen der Angina pectoris

Gemäß Zulassung ist eine KHK Voraussetzung für den Einsatz von Ivabradin. KHK umfasst unterschiedliche Entitäten, die eine differenzierte Betrachtung und Behandlung erfordern. Ranolazin kann im Gegensatz zu Ivabradin unabhängig von der Ursache der Angina-pectoris-Beschwerden eingesetzt werden.

Für Ranolazin konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Behandlung zu signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität führt. Diese Erfolge stellten sich unabhängig vom Vorliegen einer obstruktiven KHK ein [5,6,7,8,9].

Fazit: Ivabradin ist nur bei KHK indiziert, Ranolazin kann unabhängig von der pathophysiologischen Ursache verordnet werden. Die Symptomkontrolle ist von herausragender Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten und für die Wiederaufnahme körperlicher Aktivität, die von allen einschlägigen Leitlinien empfohlen wird.

Kardiale Parameter

Eine Therapie mit Ivabradin ist laut Fachinformation [1] nur bei KHK-Patienten möglich, die eine Herzfrequenz ≥ 70 Schläge pro Minute aufweisen und im Sinusrhythmus sind. Nur wenn diese Ausgangsvoraussetzungen vorliegen, darf mit Ivabradin behandelt werden.

3 Montalescot G; Sechtem U; Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J / 34/38 (2949-3003) /2013/

4 EMA. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR LATIXA. International Nonproprietary Name: ranolazine, 2008

5 Mehta PK; Goykhman P; Thomson LE et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging / 4/5 (514-522) /2011/

6 Villano A; Di Franco A; Nerla R et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. Am J Cardiol / 112/1 (8-13) /2013/

7 Tagliamonte E; Rigo F; Cirillo T et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. Echocardiography / 32/3 (516-521) /2015/

8 Diedrichs H; Wollenberg U; Schmerbach K; Limberg R; Schiffhorst G; Zeiher, AM. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp. Cardiol / 6/12 (6-12) /2015/

9 Borzi M, Intorcica A, Perrone MA et al. Ranolazine treatment in the heterogeneous symptomatic stable coronary artery disease population. J Cardiovasc Med / 19/4 (186-90) /2018/

Unterstrichen werden die Beschränkungen im Anwendungsgebiet von Ivabradin durch den Rote-Hand-Brief, der 2014 nach Publikation der SIGNIFY-Studie versandt wurde [10]. In dieser 2014 publizierte Studie wurde Ivabradin zur symptomatischen Behandlung der chronischen Angina pectoris bei KHK-Patienten (n = 19.102) untersucht [11]. Gründe für den Rote-Hand-Brief waren u. a. eine erhöhte Inzidenz an Bradykardien und der statistisch signifikante Anstieg im Auftreten des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt) unter Ivabradin bei Patienten mit symptomatischer Angina pectoris (CCS-Grad \geq II).

Beschränkung des Anwendungsgebietes: Herzfrequenz < 70 Schläge pro Minute.

Nach der SIGNIFY-Studie wurden durch den Rote-Hand-Brief mit Nachdruck neue Grenzwerte kardialer Parameter definiert, die vor dem Einsatz von Ivabradin beachtet werden müssen [10]. Das Anwendungsgebiet unter 4.1 der Fachinformation von Ivabradin wurde darauffolgend durch die EMA 2015 stark eingeschränkt. Ein Grund für diese Änderung war, dass in der Gesamtpopulation der SIGNIFY-Studie die Inzidenz an Bradykardien (symptomatisch und asymptomatisch) unter Ivabradin signifikant höher war als unter Placebo (17,9 % vs. 2,1 %), wobei mehr als 30 % der Patienten in der Ivabradin-Gruppe wenigstens einmal eine Ruheherzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute erreichten [10].

Klinische Studien und Register mit KHK-Patienten unterstreichen die Praxisrelevanz der Indikationseinschränkung von Ivabradin. Bis zu 56 % der Patienten mit stabiler KHK weisen eine Herzfrequenz von < 70 Schläge pro Minute auf [12,13] und dürfen gemäß 4.1 der Fachinformation nicht mit Ivabradin behandelt werden [1]. Ranolazin dagegen wirkt hämodynamisch neutral und kann daher ohne Einschränkung verordnet werden. Der Einsatz von Ranolazin wird von der europäischen Leitlinie bei diesen Patienten bevorzugt empfohlen (siehe oben).

Im Rahmen der mündlichen Anhörung nimmt die Stellungnehmerin ergänzend Bezug auf die im österreichischen Register ProCor erhobenen Daten zur Herzfrequenz von Patienten mit Angina pectoris und schätzt, dass in Deutschland 40 bis 60 % der Patienten eine Herzfrequenz < 70 Schläge pro Minute haben.

Fazit: Da die Behandlung mit Ivabradin bei Patienten mit einer Herzfrequenz < 70 Schläge pro Minute nicht zugelassen ist, liegt für einen Großteil der Patienten kein gemeinsames Anwendungsgebiet für Ivabradin und Ranolazin vor. Aufgrund des Wirkmechanismus schließt Ranolazin eine Versorgungslücke bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz.

Beschränkung des Anwendungsgebietes: Normaler Sinusrhythmus

Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus müssen Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden sollen, im normalen Sinusrhythmus sein. Diese Einschränkung liegt beim Einsatz von Ranolazin nicht vor.

10 Servier Deutschland GmbH. Rote-Hand-Brief: Procoralan (Ivabradin) – Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141210.pdf>

11 Fox K; Ford I; Steg PG; Tardif JC; Tendera M; Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* / 371/12 (1091-1099) /2014/

12 Ortiz M R; Romo E; Mesa D et al. Prognostic value of resting heart rate in a broad population of patients with stable coronary artery disease: prospective single-center cohort study. *Rev Esp Cardiol* / 63/11 (1270-80) /2010/

13 Steg PG; Ferrari R; Ford I et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS ONE* / 7/5 (e36284) /2012/

Register-Daten [14] mit über 13.600 konsekutiven Patienten mit stabiler KHK und symptomatischer Angina pectoris zeigen, dass über 13 % dieser Patientenpopulation unter der bedeutendsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern, leiden, d. h. nicht im Sinusrhythmus sind. Patienten mit Angina pectoris waren signifikant häufiger von Vorhofflimmern betroffen als KHK-Patienten ohne Angina-pectoris-Beschwerden. Diese Patienten dürfen gemäß 4.1 der Fachinformation nicht mit Ivabradin behandelt werden [1].

Im Rahmen der mündlichen Anhörung nimmt die Stellungnehmerin ergänzend Bezug auf das österreichische Register ProCor, aus dem hervorgeht, dass 19 % der Männer und 25 % der Frauen mit stabiler Angina pectoris an Herzrhythmusstörungen leiden.

Fazit: Patienten, die nicht im Sinusrhythmus sind (d. h. z. B. unter Vorhofflimmern leiden), können mit Ranolazin, nicht aber mit Ivabradin behandelt werden.

Gefährdung von symptomatischen Patienten mit CCS-Grad \geq II

Zusätzlich wird das Patientenkollektiv, das für Ivabradin infrage kommt, durch die Ergebnisse der SIGNIFY-Studie noch weiter eingeschränkt [11]. Unter 5.1 der Ivabradin-Fachinformation [1] wird festgestellt, dass es in einer vorab festgelegten großen Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina pectoris (n = 12.049), die zu Behandlungsbeginn deutlich symptomatisch waren (CCS-Grad II oder höher), gegenüber Placebo einen statistisch signifikanten Anstieg (HR 1,18; p = 0,018) des primären zusammengesetzten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Herzinfarkt) gab. Diese Ergebnisse führten maßgeblich dazu, dass der Hersteller von Ivabradin einen Rote-Hand-Brief verfassen musste [15]. Besondere Bedeutung erlangen diese Daten dadurch, dass die überwiegende Mehrheit symptomatischer Patienten in großen Studien zur stabilen Angina pectoris Symptome in CCS-Grad \geq II [11, 16, 17] zeigen und daher nicht mit Ivabradin behandelt werden sollten, um diese nicht einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auszusetzen. [...]

Im Rahmen der mündlichen Anhörung ergänzt Berlin Chemie, dass in manchen Ländern, z. B. Frankreich und Schweiz, als Reaktion auf die Ergebnisse der SIGNIFY-Studie die Erstattungsfähigkeit von Ivabradin in der Indikation stabile Angina Pectoris ausgesetzt wurde.

Weitere Einschränkungen durch Gegenanzeigen

Unter 4.3 der Fachinformation von Procoralan® [1] wird das potentielle Patientenkollektiv für Ivabradin zusätzlich zu den Bedingungen aus 4.1 noch weiter beschränkt. Punkt 4.3 bezieht sich u. a. auf bedeutsame Erkrankungen des Herzens, wie z. B. akuter Myokardinfarkt oder kardiogener Schock, die bei Patienten mit KHK häufig auftreten. Vor dem Einsatz von Ivabradin müssen daher diese Risiken abgewogen und alle Gegenanzeigen in die Risiko-Nutzen-Analyse mit einbezogen werden.

Alle oben angeführten Punkte zeigen auf, dass Ivabradin und Ranolazin keine therapeutisch vergleichbare Wirkung und keine identischen Anwendungsgebiete gemäß 4.1 der Fachinformationen haben und daher nicht in eine Festbetragsgruppe der Stufe 3 zusammengefasst werden dürfen. [...]

14 Eisen A; Bhatt DL; Steg PG et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. J Am Heart Assoc / 5/10 (e004080) /2016/

15 EMA. EPAR Anhang IV Wissenschaftliche Schlussfolgerungen.

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/corlantor-epar-scientific-conclusion_de.pdf

16 Boden WE; O'Rourke RA; Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med / 356/15 (1503-1516) /2007/

17 Jespersen L; Hvelplund A; Abildstrom SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J / 33/6 (734-744) /2012/

Der **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H.)** stellt fest, dass das gemeinsame Anwendungsgebiet aus den Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel abgeleitet werden kann, sich jedoch bei genauer Betrachtung deutliche Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen zeigen, die für die Festbetragsgruppenbildung relevant sind. [...]

Die Gegenüberstellung der Anwendungsgebiete gemäß Fachinformation zeigt, dass für den Einsatz von Ivabradin bestimmte Einschränkungen bestehen. So muss eine koronare Herzkrankheit vorliegen, es muss ein normaler Sinusrhythmus bestehen und die Herzfrequenz darf nicht unter 70 Schlägen pro Minute liegen. Letzteres geht auf eine Sicherheitsbewertung der EMA zurück, die zu einer Einschränkung des Anwendungsgebiets führte (Rote-Hand-Brief im Dezember 2014). Weiterhin ist Ivabradin auch als Monotherapie zugelassen, Ranolazin jedoch nur als Ergänzung zur antiischämischen Basistherapie. Schließlich unterscheiden sich die beiden Wirkstoffe deutlich in Art und Anzahl der Gegenanzeigen. Abgesehen von der obligatorischen, wirkstoffindividuellen Unverträglichkeit gibt es laut Fachinformationen für Ivabradin 14 Kontraindikationen, für Ranolazin jedoch nur 4.

Bewertung

Die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 zielt gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V auf die Zusammenfassung von Wirkstoffen, auch Kombinationen, die eine therapeutisch vergleichbare Wirkung haben, wenn sie für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind.

Die von der Festbetragsgruppe „Herzmittel, Gruppe 1“ in Stufe 3 umfassten Wirkstoffe Ivabradin und Ranolazin haben aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „*symptomatische Behandlung der stabilen Angina pectoris*“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt. Für beide Wirkstoffe ist das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt auf die Anwendung in Kombination mit Betablockern (für Ranolazin auch mit Calciumkanalblockern) oder wenn Betablocker (für Ranolazin auch Calciumkanalblocker) nicht toleriert werden bzw. kontraindiziert sind. Bei Ivabradin erfolgt die Anwendung unter der Voraussetzung, dass die Patientinnen und Patienten an KHK erkrankt sind sowie einen normalen Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz ≥ 70 Schläge pro Minute (bpm) aufweisen.

Den Ausführungen des B.A.H., dass Ivabradin auch als Monotherapie, Ranolazin jedoch nur als Ergänzung zur antiischämischen Basistherapie zugelassen ist, kann nicht gefolgt werden. Ranolazin ist gemäß aktueller Fachinformation von Ranexa [2] zwar primär zur ergänzenden Therapie zugelassen, das Anwendungsgebiet umfasst aber auch die Behandlung von Patientinnen und Patienten die „*Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren*“ und damit auch die Anwendung als Monotherapie.

Bestehende Unterschiede in den jeweiligen Zulassungen hinsichtlich unterschiedlicher Kontraindikationen schließen die Zusammenfassung der Wirkstoffe in eine gemeinsame Festbetragsgruppe grundsätzlich nicht aus, sofern damit Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Dies ist vorliegend gegeben. Die Festbetragsgruppenbildung dient der Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen und sind als solche zu differenzieren von Verordnungs-ausschlüssen und diesen auch nicht gleichzusetzen. Über den Zuschnitt der Festbetragsgruppe ist zumindest gewährleistet, dass mindestens ein Wirkstoff weiterhin aufzahlungsfrei zur Verfügung steht.

Darüber hinaus stehen außerhalb der Festbetragsgruppe zur symptomatischen Behandlung der stabilen Angina pectoris bei Versagen von Betablockern (und Calciumkanalblockern) oder wenn diese nicht toleriert werden langwirksame Nitrate zur Verfügung.

Gemäß aktueller Nationaler VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, 5. Auflage 2019 [18] stehen als antianginöse Medikation Betablocker, Calciumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Ivabradin zur Verfügung. Hinsichtlich der symptomatischen Wirkung sieht die Leitliniengruppe keine Über- oder Unterlegenheit einer bestimmten antianginösen Therapie; abhängig von den Komorbiditäten sieht sie Unterschiede bezüglich der Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse. Sie spricht die Empfehlung aus, die Wahl der antianginösen Therapie an den Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten und den möglichen unerwünschten Wirkungen zu orientieren.

Auch in der zitierten ESC-Leitlinie, 2013 [3] werden langwirksame Nitrate neben Ivabradin und Ranolazin sowie dem in Deutschland nicht am Markt verfügbaren Nicorandil in Abhängigkeit von Herzfrequenz, Blutdruck und Verträglichkeit als Second-line-Therapie empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit niedriger Herzfrequenz sollten gemäß ESC-Leitlinie Herzfrequenz-senkende Arzneimittel (Betablocker, Ivabradin, Herzfrequenz-senkende Calciumkanalblocker) vermieden oder diese nur vorsichtig eingesetzt werden. Auch für diese Patientengruppe stellen langwirksame Nitrate eine Therapiealternative außerhalb der Festbetragsgruppe dar.

Die Berlin Chemie AG führt schriftlich aus, dass bis zu 56 % der Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK eine Herzfrequenz von < 70 Schläge pro Minute aufweisen und damit nicht mit Ivabradin behandelt werden dürfen. Aus den zitierten Studien geht jedoch hervor, dass die untersuchten Patientinnen und Patienten bereits mit Arzneimitteln behandelt wurden, die zum Teil herzfrequenz-senkend wirken und ein Effekt der Arzneimittel auf die Herzfrequenz wahrscheinlich ist [12,13]. In der mündlichen Anhörung verweist die Berlin Chemie AG hinsichtlich des Herzrhythmus bei KHK-Patientinnen und -Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris ergänzend auf die Daten des österreichischen ProCor-Screeningprogramms, einer Querschnittserhebung aus dem Jahr 2009 [19]. Hier hatten 61,4 % der Patientinnen und Patienten eine Herzfrequenz < 70 Schläge pro Minute. Auch die in dieses Screening-Programm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bereits herzfrequenzsenkende Arzneimittel.

Ebenso führt die Berlin Chemie AG aus, dass über 13 % der Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris unter der bedeutendsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern, leiden [14]. Die im Rahmen der mündlichen Anhörung genannte Prävalenz von Herzrhythmusstörungen bei den in das ProCor-Screeningprogramm einbezogenen Patientinnen und Patienten können anhand der publizierten Ergebnisse nicht nachvollzogen werden [19].

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet dürfen nur Patientinnen und Patienten mit KHK, mit einer Herzfrequenz größer 70 Schläge pro Minute und mit normalem Sinusrhythmus mit Ivabradin behandelt werden. Einer Bildung der Festbetragsgruppe steht dies nicht entgegen, da, wie bereits dargelegt, Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen.

Sofern für Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Ivabradin nicht in Frage kommt, stehen außerhalb der Festbetragsgruppe Verordnungsalternativen zur Verfügung. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Unbenommen davon ist eine aufzahlungsfreie Versorgung sichergestellt, sofern sich ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde, im Einzelfall als alternativlos erweist (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

18 Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, 5. Auflage, 2019. Version 1

<https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufli-vers1-lang.pdf>

19 Badr Eslam R; Siostrzonek P; Eber B, Podczeck-Schweighofer A; Lang I. ProCor: an extramural screening on heart rate reduction in patients with chronic stable angina pectoris in Austria. Wien Klin Wochenschr. 2010 Aug;122(15-16):486-93

Das Merkmal der therapeutischen Vergleichbarkeit setzt im Übrigen weder Austauschbarkeit noch Identität der in der Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffe voraus. Vielmehr soll über die Vorgabe des gemeinsamen Anwendungsgebietes ein übergreifender gemeinsamer Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe hergestellt werden (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 48).

Ein Unterschied in der Anzahl und Art bestehender Gegenanzeigen für die Anwendung von Ivabradin und Ranolazin steht einer Festbetragsgruppenbildung nicht grundsätzlich entgegen. Ebenso verhält es sich mit den durch die EMA festgelegten Anwendungsvoraussetzungen zu Ivabradin vor dem Hintergrund der SIGNIFY-Studie [11], wobei auch der gegenüber Placebo vorliegende Anstieg des primären zusammengesetzten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Herzinfarkt) für Patientinnen und Patienten mit CCS-Grad \geq II unter Einsatz einer höheren als der aktuell zugelassenen Dosierung berücksichtigt wurde.

Auf der Grundlage des Inhalts der auch für den Wirkstoff Ivabradin fortbestehenden arzneimittelrechtlichen Zulassung erweisen sich die in die Festbetragsgruppe „Herzmittel, Gruppe 1“ in Stufe 3 einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Etwaige Unterschiede stehen unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgegebenen Vergleichsmaßstäbe für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 einer therapeutischen Vergleichbarkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe nicht *per se* entgegen. Eine Deckungsgleichheit der Anwendungsmöglichkeiten verschiedener in einer Festbetragsgruppe zusammengefasster Wirkstoffe ist gerade nicht geboten. Auch ist die Erstattungsfähigkeit in anderen Ländern kein Kriterium zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe. Für den Gemeinsamen Bundesausschuss ergeben sich derzeit keine hinreichenden Anhaltspunkte, für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsausschlüsse insbesondere für den Wirkstoff Ivabradin zu erlassen.

§ 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V sieht eine Ausnahme von der Gruppenbildung für patentgeschützte Wirkstoffe vor, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Nach 4. Kapitel § 27 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgt der Nachweis der therapeutischen Verbesserung im gemeinsamen Anwendungsgebiet aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Dabei soll die therapeutische Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Nur wenn direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen, ist zu prüfen, ob placebokontrollierte Studien verfügbar sind, die sich für einen indirekten Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eignen.

Von der Berlin-Chemie AG werden die Studien Mehta et al. [5], Villano et al. [6], Tagliamonte et al. [7] und Diedrichs et al. [8] zur Herleitung eines Vorteils von Ranolazin hinsichtlich einer Verbesserungen der Lebensqualität unabhängig vom Vorliegen einer obstruktiven KHK zitiert.

Bei der Studie Villano et al. [6] handelt es sich um eine direkt vergleichende Studie von Ivabradin und Ranolazin. Untersucht wurde bei 46 Patientinnen und Patienten mit mikrovasculärer Angina pectoris – und damit ohne koronare Herzkrankheit – der Effekt von Ivabradin und Ranolazin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die (krankheitsbezogene) Lebensqualität mittels Seattle Angina Questionnaire (SAQ) und EuroQoL-VAS und diverse Laborparameter. Die Studie war gemäß beschriebener Fallzahlplanung nicht angelegt, um die Wirksamkeit von Ranolazin und Ivabradin zu vergleichen. Im Vergleich zu Placebo zeigten beide Wirkstoffe eine Verbesserung in den einzelnen Dimensionen des SAQ und bei der EuroQoL-VAS, wobei Ranolazin bei einem Teil der Skalen eine größere Verbesserung zeigte als Ivabradin.

Da Ivabradin nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit zugelassen ist, handelt es sich bei dieser Studie

nicht um einen Vergleich der Wirkstoffe im gemeinsamen Anwendungsgebiet. Schon daher kann die Studie nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von Ranolazin herangezogen werden.

Bei der Studie Mehta et al. [5] handelt es sich um eine kleine (Pilot-)Studie im Crossover-Design, in der bei 20 Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris ohne KHK der Effekt von Ranolazin im Vergleich zu Placebo untersucht wurde.

In der Studie Tagliamonte et al. [7] wurde bei 58 Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris ohne KHK der Effekt von Ranolazin im Vergleich zu Placebo untersucht.

Bei der Studie Diedrichs et al. [8] handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, in der eine Kohorte von 1537 Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina pectoris, die mit Ranolazin behandelt wurden, betrachtet wurde.

Eine direkt vergleichende Studie von Ivabradin und Ranolazin im gemeinsamen Anwendungsgebiet wird nicht vorgelegt. Eine therapeutische Verbesserung von Ranolazin ist damit nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris sieht der Gemeinsame Bundesausschuss von der Bildung einer, die Wirkstoffe Ivabradin und Ranolazin zusammenfassenden, Festbetragsgruppe der Stufe 3 ab. Stattdessen erfolgt, wie seitens der Stellungnehmenden vorgeschlagen (siehe 3. Einwand), für den Wirkstoff Ivabradin die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1.

2. Einwand: Einschränkung von Therapiemöglichkeiten, fehlende Verordnungsalternative

Die **Berlin-Chemie AG** sieht die von § 35 Absatz 1 Satz- 2 Nr. 3 SGB V geforderte therapeutisch vergleichbare Wirkung als nicht gegeben. Es fehlt damit an den Voraussetzungen für eine wirksame Festbetragsgruppenbildung. Dennoch wird im Folgenden auch auf die Auswirkungen einer hypothetischen, contra legem vorgenommenen Festbetragsgruppenbildung eingegangen:

Durch die Gruppenbildung werden Therapiemöglichkeiten eingeschränkt. Patienten mit stabiler Angina pectoris ohne KHK mit einer Herzfrequenz < 70 Schläge pro Minute und ohne Sinusrhythmus können nach Ausreizung hämodynamisch wirksamer Therapien, wie z. B. mit Betablockern und Calciumantagonisten, nicht mit Ivabradin, sondern nur mit Ranolazin behandelt werden. Medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen nicht in hinreichendem Maße zur Verfügung. § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V gibt jedoch als Voraussetzung für die Festbetragsgruppenbildung vor, dass gerade diese Versorgungseinschränkungen für die Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht eintreten dürfen.

Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts muss das Arzneimittel „für die Therapie bedeutsam“ sein. Ein Arzneimittel zur Behandlung von Versicherten kann also nicht durch ein Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung gleichwertig ersetzt werden; es muss für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar sein. Dabei ist die Vergleichbarkeit nicht aufzufassen im Sinne einer Austauschbarkeit oder Identität. Die arzneimittelrechtliche Zulassung muss einen Rückschluss darauf zulassen, dass ausschließlich mit einem Arzneimittel der Wirkstoffgruppe besondere Patientenkollektive zu erschließen sind.

Wie bereits oben [...] näher dargelegt, ist genau dies im Hinblick auf Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ivabradin einerseits und Ranolazin andererseits der Fall.

Gemäß Fachinformation unter 4.1 wird Ranolazin als Ergänzungstherapie verordnet, wenn hämodynamisch wirksame Therapien wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten

ausgereizt bzw. unzureichend wirksam sind [2]. Als nachrangig zu verordnende Medikamente stehen in Deutschland Ivabradin, langwirksame Nitrate und Ranolazin zur Verfügung. Ivabradin und die langwirksamen Nitrate zählen wie Betablocker und Calciumantagonisten zu den hämodynamisch wirksamen Medikamenten. Einzig Ranolazin vermindert nur minimal [2] und nicht signifikant [4] Blutdruck und Herzfrequenz. Die EMA hat Ranolazin in 4.1 der Fachinformation als Ergänzungstherapie zugelassen und damit das Anwendungsgebiet von Ranolazin auf Patienten eingeschränkt, die hämodynamisch austherapiert sind [4]. Wie zuvor dargelegt, gibt es daher Patientenkollektive, die ohne Ranolazin nicht therapiert werden können.

Auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen oder Maßnahmen, die ohne Arzneimitteltherapie zur Erreichung des therapeutischen Ziels führen würden, stehen nicht zur Verfügung.

Eine weitere Einschränkung stellt dar, dass Ivabradin gemäß 4.2 der Fachinformation nach 3 Monaten abgesetzt werden muss, wenn keine Verbesserung der Angina-pectoris-Symptomatik eintritt [1]. In diesem Fall kann dann Ranolazin eingesetzt werden. Dies resultiert aus dem unterschiedlichen Wirkansatz der beiden Medikamente (vergleiche 5.1 beider Fachinformationen [1,2]).

Fazit: Durch eine Festbetragsgruppenbildung werden Therapiemöglichkeiten eingeschränkt.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung erläutert die Berlin Chemie AG mit Bezugnahme auf die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ergänzend, dass Patienten mit KHK von einer Blutdrucksenkung nur bis zu einem nicht zu unterschreitenden Schwellenwert profitieren. Der Zielwert liegt bei 130 mm Hg, für bestimmte Patientengruppen (geriatrische Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus) gibt es abweichend höhere Zielwerte. Vor dem Hintergrund, dass gemäß Registerdaten die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte bei den in Rede stehenden Patienten zwischen 128 und 135 mm Hg liegen, wird die therapeutische Bedeutung von Ranolazin, das den Blutdruck im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen nur geringfügig senkt, betont.

Gefährdung einer ausreichenden, zweckmäßigen und in der Qualität gesicherten Versorgung

Marktexklusivität

Der Wirkstoff Ranolazin ist aktuell und in den kommenden Jahren durch ein Formulierungspatent geschützt [...]. Daher ist noch für längere Zeit von einer Marktexklusivität seitens der Berlin-Chemie AG für Ranolazin als Ranexa® Retardtabletten auszugehen und ein Inverkehrbringen von Ranolazin-Generika in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Bei der ärztlichen Verordnung von Ranexa® Retardtabletten wäre es somit erforderlich, eine mögliche Aufzahlung für GKV-Patienten zu berücksichtigen.

Einschränkungen in der Versorgung

Auf Grund des früheren Eintritts von Ivabradin-Generika wird das Preisniveau der geplanten Festbetragsgruppe vor allem durch die Ivabradin-Generika bestimmt, die den Festbetrag auf ein Niveau senken können, das eine qualitätsgesicherte Produktion von Ranolazin-Retardtabletten nicht mehr ermöglichen wird. Ein Festbetrag ist eine Maßnahme mit preisregulierender Wirkung, die wirtschaftslenkend ist. Eine Gruppenbildung aus einem Wirkstoff mit (Alt-)Original und Generika (Ivabradin) und Original (Ranolazin) setzt einen wirtschaftlichen Folgemechanismus für das solitäre Original in Gang, dem Ranolazin nicht standhalten wird. Die Festbeträge als Erstattungshöchstbeträge müssen jedoch mit dem fortwährenden Anspruch der gesetzlichen Versicherten auf eine qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung vereinbar sein. Dies ist vorliegend nicht der Fall.

Würde die Festbetragsgruppe wie vorgeschlagen gebildet, ist zu erwarten, dass kein einziges Ranolazin-haltiges Arzneimittel für GKV-Patienten zur Verfügung stehen wird, jedenfalls nicht ohne Aufzahlung. Diese Aufzahlung würde für die Patienten zusätzlich zur gesetzlichen

Zuzahlung anfallen. In Abhängigkeit von der weiteren Entwicklung der Ivabradin-Generika muss darüber hinaus von einem deutlichen Anstieg der Aufzahlung für Ranolazin im Verlaufe der Folgejahre ausgegangen werden, die die Patienten wirtschaftlich deutlich stärker belasten wird.

Das **Universitätsklinikum Regensburg (UKR)** führt aus, dass Antianginosa zu der mit am meisten verschriebenen Substanzklasse gehören. Der Alltag und zahlreiche Studien zeigen uns jedoch, dass Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) viel zu häufig nicht ausreichend behandelt sind und unter persistierenden Beschwerden leiden, welche die Lebensqualität deutlich mindern. In der letzten Dekade konnten wir ferner zeigen, dass nicht nur stenosierende KHK zur Myokardischämie und hieraus resultierenden Beschwerden führt, sondern dass eine Vielzahl an Erkrankungen der Mikro- und Makrozirkulation, aber auch des Myokards ursächlich sein können. In letzteren Fällen sind interventionelle Verfahren nicht geeignet und auch für die Behandlung der KHK gehen medikamentöse Ansätze mit interventionellen Strategien Hand in Hand. Evidenz und Studienlage der älteren antianginösen Substanzklassen sind erschreckend schlecht und es fehlen mitunter jegliche Daten zur Langzeitsicherheit (z. B. für langwirksame Nitrate). Daher war es von integraler Wichtigkeit auf die Substanzen Ranolazin und Ivabradin zurückgreifen zu können.

Aus klinischer Sicht ist es jedoch elementar, die beiden Wirkstoffe nicht als gleichwertige Alternativen zu benennen. Patienten mit Angina Pectoris müssen personalisiert und mit Rücksicht auf hämodynamische Parameter und Komorbiditäten behandelt werden. Ivabradin wirkt antianginös über eine selektive Verlangsamung der Herzfrequenz durch Inhibition des Funnychannels. Sofern eine erhöhte Herzfrequenz vorliegt (so auch Einschlusskriterium der Studien), kann hierdurch ein antianginöser Effekt verursacht werden. Ist die Herzfrequenz jedoch bereits passend oder gut eingestellt, macht eine Therapie mit dieser Substanz keinen Sinn. Vielmehr kommt es zur Bradykardisierung und Komplikationen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern, der häufigsten relevanten Herzrhythmusstörung, ist die Substanz zudem wirkungslos. Für Patienten ohne manifeste Hypertonie oder einer Ruheherzfrequenz nicht weit über 70/Minute ist hingegen Ranolazin das kausale Antianginosum. Es nimmt eine elementare Sonderstellung in der Klasse der Antianginosa ein, dergestalt, dass es sich um einen hämodynamisch neutralen und die Herzfrequenz nicht beeinflussenden Wirkmechanismus handelt. Somit besteht bezüglich des Einsatzgebietes ein grundlegender Unterschied beider Substanzen, der bedacht werden sollte. Aus diesen pharmakodynamischen und klinischen Gründen kann und darf der Wirkmechanismus und die hieraus resultierende klinische Relevanz beider Substanzen nicht gleichgesetzt werden.

Die **Kardiopraxis, Bergisch Gladbach** führt aus, dass Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden quantitativ in einer kardiologischen Praxis einen sehr großen Raum einnehmen. Hier ist zu konstatieren, dass es sich um ein Symptom handelt. Diesem charakteristischen Beschwerdebild liegt allerdings nicht immer eine stenosierende epikardiale koronare Herzerkrankung zugrunde. Relativ häufig sehe ich in diesem Kontext Patienten mit einer koronaren Mikrozirkulationsstörung, einer hypertensiven Herzerkrankung, einer endothelialen Dysfunktion und auch gelegentlich solche mit einer Kardiomyopathie. Da im Rahmen der Symptomatik fast immer eine invasive Diagnostik (oder eine alternative koronare Bildgebung) erfolgt, kann ich aus meinem Praxishintergrund den in großen Studien/Registern weltweit beobachteten Anteil von etwa 50 % (der „katheterterten“ Patienten) mit fehlender relevanter Koronarstenose bestätigen.

Da diese Patienten auch nach einem invasiven Eingriff oder einer Operation sehr oft weiter symptomatisch sind, genügt der Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung nicht als Begründung, diese Patienten nicht antianginös behandeln zu müssen.

Es ist mir zudem in meiner Praxis aufgefallen, dass „klassische“ antianginöse Substanzen (mit Ausnahme von Akutnitraten) bei diesen Patienten weniger effektiv sind. Offensichtlich ist bei diesem Kollektiv eine Reduktion der extravasalen Wandspannung mit Verbesserung der Perfusion (als wesentlicher Wirkmechanismus von Ranolazin) gut geeignet, die Symptomatik zu verbessern.

Bezogen auf die Therapie der Angina pectoris allgemein empfehlen die internationalen und nationalen Leitlinien (einschließlich der Nationalen Versorgungsleitlinie) den Beginn einer symptomatischen Therapie mit Betablockern (in erster Linie über eine Frequenzreduktion wirksam, Beginn bei einer Frequenz von >70/min.) oder Kalziumantagonisten (wirken über eine Senkung des Blutdrucks sowie des peripheren Gefäßwiderstandes).

Bei den beiden erstgenannten Therapien können natürlich hämodynamische Nebenwirkungen (insbesondere Bradykardie, Hypotonie) nicht ausgeschlossen werden, so dass bei nicht wenigen Patienten hier eine klinisch relevante Limitierung im therapeutischen Einsatz besteht.

Ivabradin wirkt im Wesentlichen frequenzsenkend (allerdings nur bei Sinusrhythmus). In meiner Praxis habe ich Ivabradin schon von Beginn an als „Nischenpräparat“ behandelt, da die meisten „passenden“ Angina-pectoris-Patienten den selektiven Betablocker in der Regel gut toleriert haben, relevante Kontraindikationen sind hier eher selten (insbesondere Asthma bronchiale, elektrokardiografische Überleitungsstörungen, Psoriasis).

Die ebenfalls in den Leitlinien noch thematisierte Therapie mit Langzeitnitraten ist bei genauerer Ansicht der Studienlage eher ungünstig (möglicherweise bedingt durch eine Verschlechterung der Endothelfunktion, Radikalbildung). Akutnitratre haben unverändert ihren Stellenwert i. S. der Testung von Beschwerden und der Kupierung von Anfällen.

Im Gegensatz zu den oben genannten Therapien (insbesondere Betablocker, Kalziumantagonisten, Ivabradin) hat Ranolazin weder einen Einfluss auf die Herzfrequenz noch auf den Blutdruck. Das Medikament ist somit auch gut und effektiv einsetzbar bei Patienten mit Bradykardie oder mit eher niedrigen Blutdruckwerten. Somit ist Ranolazin definitiv nicht mit den übrigen antianginösen Substanzen vergleichbar. Das Medikament wirkt im Wesentlichen über eine Hemmung des späten Natriumeinstroms in die Herzmuskelzellen, hierdurch kommt es sekundär zu einer Reduktion der intramyokardialen Kalziumbelastung. Dies bedingt eine „Entspannung“ des Herzmuskels wodurch die myokardiale Perfusion (im Wesentlichen durch einen extravasalen Mechanismus) verbessert wird.

Ranolazin hat somit in meinen Augen ein Alleinstellungsmerkmal. Dies betrifft sowohl den Wirkmechanismus als auch die Anwendung in der Praxis. Bei fehlenden Effekten auf Blutdruck und Herzfrequenz ist der Einsatz bei Patienten mit Bradykardien oder Hypotonie unproblematisch. Zudem ist Ranolazin gut mit sämtlichen anderen Antianginosa kombinierbar.

Eine Gleichstellung von Ivabradin und Ranolazin (offensichtlich aus rein wirtschaftlichen Erwägungen) ist aus meiner Sicht als Therapeut problematisch.

Ein mögliches Rückzugsszenario aus dem deutschen Markt (im Rahmen der Diabetestherapie bereits bei anderen Pharmaka beobachtet) würde mein Portfolio der medikamentösen Therapie der Angina pectoris deutlich beschneiden.

Die **Universitätsmedizin Göttingen** führt aus, dass die Wirkprinzipien antianginöser Medikamente vorwiegend auf der Senkung von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz durch β -Blocker, Kalziumantagonisten und langwirksame Nitrate beruhen. Doch trotz entsprechender medikamentöser Therapie oder auch interventioneller und chirurgischer Revaskularisation haben viele Patienten weiterhin Angina pectoris, teilweise sogar sehr ausgeprägt. [20,21,22]. Daher ist es sinnvoll, auch Medikamente mit anderem Wirkmechanismus zur Verfügung zu haben.

20 Hemingway H; Crook AM; Feder G et al. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. N Engl J Med / 344/9 (645-54) /2001/

21 Serruys PW; Unger F; Sousa JE et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med / 344/15 (1117-1124) /2001/

22 Wijeyesundera HC; Nallamothu BK; Krumholz HM et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. Ann Intern Med / 152/6 (370-379) /2010/

Die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK [23] schlägt als Erstlinientherapie β -Blocker vor. In der zweiten Linie folgen die langwirksamen Nitrate, Kalziumantagonisten, Ivabradin und Ranolazin. In der Therapie ist darauf zu achten, dass Patienten mit Angina pectoris häufig verschiedene begleitende Risikofaktoren und/oder Komorbiditäten aufweisen, welche maßgeblich bei der Auswahl der antianginösen Therapie berücksichtigt werden müssen.

Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des I_f -Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Zugelassen ist Ivabradin für Patienten mit normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen [1].

Patienten mit einer erhöhten Ruheherzfrequenz können also von einem antianginösen Effekt durch eine Therapie mit Ivabradin profitieren. Jedoch ist eine Behandlung mit Ivabradin bei Patienten mit einer Ruheherzfrequenz < 70 Schläge pro Minute nicht sinnvoll bzw. sogar kontraindiziert. Häufig kommt es sogar zu Bradykardien und weiteren Komplikationen. In der randomisierten, placebokontrollierten SIGNIFY-Studie konnte bei 19.102 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit kein prognostischer Vorteil von Ivabradin gegenüber Placebo festgestellt [2]. In einer vorab festgelegten Subgruppe von 12.049 Patienten mit CCS-Klasse $\geq II$ konnte sogar ein signifikanter Anstieg des kombinierten Endpunktes (Kardiovaskulärer Tod oder nicht-tödlichem Herzinfarkt) im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Für die klinische Versorgung bedeutet dies, dass besonders symptomatische Patienten möglicherweise ein Risiko eingehen, wenn sie mit Ivabradin behandelt werden. Diese Ergebnisse führten zu einem Rote-Hand-Brief, in dem explizit auf neue Empfehlungen in der Anwendung von Ivabradin hingewiesen wurde.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, der häufigsten und bedeutendsten Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen, ist eine Therapie mit Ivabradin durch seine Wirkung am Sinusknoten wirkungslos. In der klinischen Praxis bedeutsam wird diese Einschränkung dadurch, dass ein relevanter Teil von ca. 30 bis 40 Prozent der Patienten mit bestehendem Vorhofflimmern gleichzeitig auch an einer KHK erkrankt [24,25,26] und mit Ivabradin nicht sinnvoll behandelt werden kann.

Das Wirkprinzip von Ranolazin unterscheidet sich grundlegend von den übrigen antianginösen Medikamenten (Betablocker, Kalziumantagonisten und langwirksame Nitrate) sowie insbesondere von Ivabradin. Als so genannter I_{Na} -late-Inhibitor hemmt Ranolazin effektiv den pathologisch erhöhten späten Natriumeinstrom in die Herzmuskelzelle während einer Ischämie. Dadurch werden die Relaxation des Herzmuskels in der Diastole sowie die myokardiale Mikrozirkulation verbessert. Dies senkt den Sauerstoffbedarf und erhöht gleichzeitig das Sauerstoffangebot [2].

Das Wirkprinzip von Ranolazin ist hämodynamisch neutral: Weder Herzfrequenz noch Blutdruck werden durch die Therapie mit Ranolazin beeinflusst, was in der Praxis einen wesentlichen Vorteil hoher klinischer Relevanz darstellt.

23 Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie. Chronische KHK. Langfassung. 4. Auflage 2016. Version 1; [cited: 14.02.2019]; DOI: 10.6101/AZQ/000267

24 De Caterina R; Renda G; Carnicelli AP et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* / 69/11 (1372-1382) /2017/

25 Connolly SJ; Wallentin L; Ezekowitz MD et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* / 128/3 (237-243) /2013/

26 Kopin D; Jones WS; Sherwood MW et al. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* / 197 (133-141) /2018/

Die dargelegten Unterschiede der beiden Substanzen Ivabradin und Ranolazin zeigen, dass ein fundamentaler Unterschied hinsichtlich der Einsetzbarkeit in der kardiologischen Praxis besteht, der diese Substanzen keinesfalls als synonym erscheinen lässt.

So darf Ivabradin lediglich bei einem stark dezimierten Patientenkollektiv mit Angina pectoris-Symptomatik (Sinusrhythmus, Ruheherzfrequenz ≥ 70 Schläge pro Minute und CCS-Grad kleiner II) eingesetzt werden. Bei Ranolazin bestehen diese Beschränkungen nicht. Es verfügt über ein nicht-hämodynamisches Wirkprinzip, das eine klinisch bedeutsame Symptomlinderung bei einer Vielzahl von Patienten erzielt. Vor dem Hintergrund, dass in der klinischen Realität viele Patienten trotz teils repetitiver Interventionen (Stent, Bypass) und ausgeschöpfter hämodynamisch wirksamer medikamentöser Therapie ihrer Angina pectoris noch immer symptomatisch sind, kommt Ranolazin hier eine sehr wichtige und relevante Sonderstellung zu.

Eine Gleichstellung beider Substanzen darf aus den genannten Gründen aus meiner Sicht nicht stattfinden.

Bewertung

Die Zusammenfassung von Ivabradin und Ranolazin in eine Festbetragsgruppe bedeutet keine „Gleichstellung beider Substanzen“ oder Betrachtung der „beiden Wirkstoffe [...] als gleichwertige Alternativen“ sondern folgt den Regeln der Festbetragsgruppenbildung, wonach es auf eine therapeutisch vergleichbare Wirkung ankommt, wenn die Wirkstoffe für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind (siehe hierzu die Bewertung des 1. Einwandes). Dabei bedeutet Vergleichbarkeit weder Austauschbarkeit noch Identität. Vielmehr soll ein übergreifender gemeinsamer Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe hergestellt werden (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 48). Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung keines der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe erlaubt den Rückschluss, dass ausschließlich mit diesem Wirkstoff besondere, im Vorfeld näher spezifizierte Patientenkollektive zu erschließen sind. Dies kann gegeben sein, wenn ein Wirkstoff in die Festbetragsgruppe eingebunden wird, der für ein Behandlungsgebiet zugelassen ist, für den kein anderer Wirkstoff arzneimittelrechtlich zugelassen ist. Mit Blick auf die Vorgabe der Anwendung von Ivabradin bei Patienten mit KHK, normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von > 70 bpm handelt es sich grundsätzlich nicht um eine entsprechend vorgepräzisierte Patientengruppe, unbenommen davon, dass für die Patientinnen und Patienten, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen Behandlungsalternativen außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung stehen. Komorbiditäten und/oder etwaige weitere Medikation erweisen sich regelhaft als intraindividuelle Faktoren, die die Therapie und die Auswahl des zu verordnenden Arzneimittels zwar beeinflussen können, jedoch nicht generell gegen die Einbeziehung eines entsprechenden Wirkstoffes in die Festbetragsgruppe sprechen. Zum einen stehen Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde und im Einzelfall als alternativlos erweist, aufzahlungsfrei zur Verfügung (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.). Zum anderen sind langwirksame Nitrate eine Verordnungsalternative außerhalb der Festbetragsgruppe (vgl. Bewertung zu Einwand 1.).

Gleichzeitig ergeben sich für den Gemeinsamen Bundesausschuss derzeit keine hinreichenden Anhaltspunkte, abweichend von der mit § 35 Absatz 1 Satz 2 Halbsatz 1 und Satz 5 Halbsatz 1 SGB V verbundenen Maßgabe auf den Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung abzustellen, ergänzende Unterlagen insoweit heranzuziehen, als sie Anlass geben für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder

Verordnungsausschlüsse insbesondere für den Wirkstoff Ivabradin zu erlassen (dazu auch BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 29).

Der Zusammenfassung von Ivabradin und Ranolazin in einer Festbetragsgruppe „Herzmittel, Gruppe 1“ in Stufe 3 steht nicht entgegen, dass diese aufgrund ggf. unterschiedlicher Wirkmechanismen nicht pharmakologisch vergleichbar sind. In der Festbetragsgruppe der Stufe 3 werden Wirkstoffe zusammengefasst, die eine therapeutisch vergleichbare Wirkung haben, wenn sie für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind. Die pharmakologischen Aspekte sind in der Festbetragsgruppe der Stufe 3 nicht von Relevanz.

Unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris sieht der Gemeinsame Bundesausschuss von der Bildung einer die Wirkstoffe Ivabradin und Ranolazin zusammenfassenden Festbetragsgruppe der Stufe 3 ab. Stattdessen erfolgt, wie seitens der Stellungnehmenden vorgeschlagen (siehe 3. Einwand), für den Wirkstoff Ivabradin die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1.

3. Einwand: Festbetragsgruppe der Stufe 3 nicht sachgerecht

Die **Berlin Chemie AG** führt aus, dass alle angeführten Punkte aufzeigen, dass Ivabradin und Ranolazin keine therapeutisch vergleichbare Wirkung und keine identischen Anwendungsgebiete [...] haben und daher nicht in eine Festbetragsgruppe der Stufe 3 zusammengefasst werden dürfen. Der G-BA hat in seiner Verwaltungs- und Spruchpraxis der Problematik der therapeutisch nicht vergleichbaren Wirkung sowie der Problematik von unterschiedlichen Patientenkollektiven bereits Rechnung getragen und von einer Bildung einer Festbetragsgruppe abgesehen, so beispielsweise das Festbetragsverfahren des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anastrozol, Gruppe 1, in Stufe 1 Exemestan, Gruppe 1, in Stufe 1 Letrozol, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V, dort insbesondere die Zusammenfassende Dokumentation Einwände 3 und 4 bzw. Einwand 6.

Der G-BA ist grundsätzlich frei, den Zuschnitt der Festbetragsgruppen festzulegen. Würde allerdings die Festbetragsgruppe wie vorgeschlagen gebildet, stünde keine einzige Packung mit dem Wirkstoff Ranolazin im Rahmen der GKV-Versorgung zur Verfügung. Somit ist auch eine Arzneimittelauswahl zum Festbetrag nicht mehr gegeben. Für das vom G-BA deklarierte gemeinsame Indikationsgebiet „symptomatische Therapie der stabilen Angina pectoris“ stünde so nur noch ein Wirkstoff für einen großen Teil der betroffenen GKV-Patienten zur Verfügung. Eine Therapieauswahlmöglichkeit wäre somit nicht mehr gegeben. Deshalb wäre alternativ abzuwägen, eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 für Ivabradin-Originale, Importe und Generika zu bilden. Somit würde der Wirkstoff Ranolazin als Therapiealternative für einen Großteil der Angina pectoris Patienten in der GKV-Versorgung weiterhin zur Verfügung stehen.

Der **B.A.H.** führt aus, dass die verfügbaren Packungen nach Festbetragsfestsetzung durch die Generika von Ivabradin getrieben werden. Von Ranolazin sind keine Generika auf dem Markt. [...] Daher ist seitens des G-BA zu prüfen, ob Ranolazin nach der Festsetzung von Festbeträgen aufzahlungsfrei zur Verfügung steht. Nach unserer Interpretation dürfte dies nicht der Fall sein. In diesem Fall stünde eine wichtige Therapieoption für bradykarde Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht mehr zur Verfügung. Die Gruppenbildung ist wegen der potentiellen Einschränkung von Therapiemöglichkeiten verfehlt. Eine mögliche Abhilfe, um dies zu verhindern, wäre eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 für Ivabradin. So hat der G-BA die Pläne, eine Festbetragsgruppe auf Ebene der Stufe 3 für die Aromatasehemmer zu bilden, zugunsten der Bildung von Stufe 1-Gruppen aufgegeben, um Therapiemöglichkeiten nicht einzuschränken. Ein analoges Vorgehen ist hier angezeigt.

Bewertung

Die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 liegen auch unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einwände vor. Festbeträge sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten.

Die Sicherstellung einer für die Therapie hinreichenden Arzneimittelauswahl hat nur soweit wie möglich zu erfolgen und kann auch dazu führen, dass lediglich ein einziges therapiegerechtes Arzneimittel zum Festbetrag zur Verfügung steht (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 89).

Dabei liegt der Zuschnitt der Festbetragsgruppen im Ermessen des Gemeinsamen Bundesausschusses. Gemessen an der Zielsetzung der Festbetragsgruppenbildung generell und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris sieht der Gemeinsame Bundesausschuss mit Blick auf die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 für den Wirkstoff Ivabradin derzeit von der Bildung einer die Wirkstoffe Ivabradin und Ranolazin zusammenfassenden Festbetragsgruppe der Stufe 3 ab.

4. Einwand: Unterschiedliche Kosten Herstellungsprozess

Die **Berlin-Chemie AG** führt aus, dass der Wirkstoff Ranolazin sich ausschließlich in Form von Retardtabletten im Handel befindet, während alle Ivabradin-haltigen Arzneimittel als Filmtabletten zugelassen sind. Der Aufwand für die patentgeschützte Herstellung und Analytik von Retardtabletten ist mit deutlich höheren Kosten verbunden als die Herstellung und Analytik von Filmtabletten. So sind für die spezifikationskonforme Fertigung von Ranolazin-Retardtabletten mehr Produktions- und Analyseschritte notwendig als im Fall von Ivabradin-Filmtabletten. Für die Herstellung von Ranolazin-Retardtabletten ist ein schrittweises Vorgehen notwendig, um auf Basis von Analyseergebnissen relevante Parameter in den weiteren Produktionsschritten zu adjustieren. Zudem übersteigt der Aufwand für die Analytik ebenfalls den Aufwand bei Ivabradin, da die Wirkstofffreisetzung über einen Zeitraum von 20 bis 24 Stunden bestimmt wird, um valide Hinweise für Anpassungen in weiteren Produktionsschritten zu erhalten.

Fazit: Auch hinsichtlich Aufwand und Kosten bestehen bei der Herstellung von Ranolazin-Retardtabletten und Ivabradin-Filmtabletten erhebliche Unterschiede.

Der **B.A.H.** führt aus, dass die Entwicklung einer zuverlässigen Retardierung ein aufwändiger und damit auch teurer Prozess ist. Da Originalhersteller die Galenik ihrer Zubereitungen regelmäßig mit Formulierungspatenten schützen, muss ein interessierter Generikahersteller eine vollständige Eigenentwicklung einer Retardformulierung betreiben. Er muss nicht nur komplett selbst entwickeln, sondern muss zudem beachten, dass sein Herstellungsprozess in keiner Weise bestehende Formulierungspatente angreift. Dadurch wird die Formulierungsentwicklung in diesem Fall noch teurer als für den Originalentwickler. Außerdem wird die Entwicklung schwieriger, da der naheliegendste Weg, den der Originalhersteller genommen hat, verbaut ist. Angesichts der Umsatzgrößenklasse von Ranolazin ist daher der Markteintritt von Ranolazin-Generika, zumindest bis zum Ablauf der Formulierungspatente, sehr unwahrscheinlich.

Bewertung

Der Einwand kann dahinstehen, da von der Bildung einer die Wirkstoffe Ivabradin und Ranolazin zusammenfassenden Festbetragsgruppe der Stufe 3 abgesehen wird und stattdessen die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 für den Wirkstoff Ivabradin erfolgt (siehe Bewertung 1., 2. und 3. Einwand).

5. Einwand: Preisermittlung bei „flat-pricing“

Die **Berlin-Chemie AG** wendet ein, dass die vorgeschlagene Festbetragsgruppierung den von ihr bewusst gesetzten „flat-price“ für Ranexa®-Retardtabletten unterwandern würde. Gemäß 4.3 der Fachinformation [2] beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Ranexa® 375 mg zweimal täglich. Nach 2 bis 4 Wochen sollte die Dosis auf 500 mg zweimal täglich titriert und je nach Ansprechen des Patienten auf eine empfohlene Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich weiter titriert werden. Vor diesem Hintergrund haben wir uns als Hersteller und Vertreiber dazu entschieden, für alle Wirkstärken den gleichen Preis zu setzen um eine qualitätsgesicherte Versorgung zu ermöglichen. Der „flat-price“:

- reduziert die Gefahr, dass Patienten, die mit 375 mg zweimal täglich ausreichend therapiert sind, aus Kostengründen eine 750 mg Retardtablette teilen.
- die Möglichkeiten der Therapieoptimierung durch Auftitration auf Grund höherer Kosten für die Wirkstärken 500 und 750 mg ungenutzt bleiben.

Auf Grund der Systematik der Preisermittlung für festbetragsgeregelter Arzneimittel würde diese Maßnahme zur Sicherstellung einer qualitätsgesicherten Versorgung keinen Bestand haben.

Bewertung

Der Einwand kann dahinstehen, da von der Bildung einer die Wirkstoffe Ivabradin und Ranolazin zusammenfassenden Festbetragsgruppe der Stufe 3 abgesehen wird und stattdessen die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 für den Wirkstoff Ivabradin erfolgt (siehe Bewertung 1., 2. und 3. Einwand).

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**hier: Festbetragsgruppenbildung und Aktualisierung
von Vergleichsgrößen – Herzmittel, andere,
Gruppe 1, in Stufe 3**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2019
von 14:16 Uhr bis 14:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Berlin Chemie AG:**

Frau Dr. Abel

Herr Dr. Silbermann

Angemeldete Teilnehmerinnen vom **Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH):**

Frau Wehage

Beginn der Anhörung: 14:16 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, seien Sie uns herzlich willkommen. Darf ich fragen, weil sich eigentlich vier Personen angemeldet haben, inwieweit Sie vollzählig sind?

(Frau Wehage [BAH]: Frau Marquardt ist nicht da!)

– Frau Marquardt ist nicht da. Kommt sie denn noch?

(Frau Wehage [BAH]: Nein, sie ist krank!)

– Okay. Ich wollte es nur wissen, weil wir sonst vielleicht noch fünf Minuten gewartet hätten.

Seien Sie uns herzlich willkommen zur Anhörung. Wir haben uns leider ein bisschen verspätet. Das bleibt bei diesen Anhörungen manchmal nicht aus. Wir können es nicht immer auf die Minute genau sagen.

Es geht hier um die mündliche Anhörung zur Festbetragsgruppenbildung „Herzmittel, andere, Gruppe 1 in Stufe 3“, und die einbezogenen Wirkstoffe sind Ivabradin und Ranolazin. Stellungnahmen sind von der Berlin Chemie AG eingegangen, außerdem vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller, von der Universitätsmedizin Göttingen, Herzzentrum Göttingen, und vom Universitätsklinikum Regensburg sowie von der Kardiopraxis Bergisch-Gladbach.

Wir müssen hier zunächst einmal die Anwesenheit feststellen. Von der Berlin Chemie AG sind Frau Dr. Abel und Herr Dr. Silbermann da, und für den Bundesverband der Arzneimittelhersteller ist Frau Wehage anwesend.

Ich muss Sie darauf hinweisen, dass wir hier ein Wortprotokoll führen, sodass Sie bitte, falls Sie nachher Fragen beantworten, immer Ihren Namen und die Organisation bzw. die Firma zu nennen, die Sie vertreten, weil wir das aufnehmen. – Wer von Ihnen möchte beginnen, Stellung zu nehmen? Ich will Ihnen, auch wenn die schriftlichen Stellungnahmen vorliegen, Gelegenheit geben, noch einmal Ihre Position zusammenzufassen. – Frau Dr. Abel, bitte.

Frau Dr. Abel (Berlin Chemie): Wir haben noch einmal eine Stellungnahme vorbereitet, in der wir auf bestimmte wesentliche Punkte fokussieren möchten. Das übernimmt Herr Dr. Silbermann.

Herr Dr. Silbermann (Berlin Chemie): Schönen guten Tag zusammen! – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, hier noch das eine oder andere an Aspekten aus der Versorgungsrealität, die vielleicht über unsere schriftliche Stellungnahme ein Stück weit hinausgehen, ausführen zu dürfen.

Beim Festbetragsverfahren der Stufe 3, über das wir hier reden, ist ja, um das kurz in Erinnerung zu rufen, das gemeinsame Anwendungsgebiet der zusammengefassten Arzneimittel – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Silbermann, darf ich Sie einmal ganz kurz unterbrechen? – Wir haben eine entsetzliche Akustik hier im Raum. Könnten Sie bitte etwas näher an das Mikrofon herangehen? Das liegt nicht an Ihnen. – So ist es besser, danke schön.

Herr Dr. Silbermann (Berlin Chemie): Das gemeinsame Anwendungsgebiet der beiden Arzneimittel soll hier kurz dargestellt werden. Das begründet sich im Wesentlichen aus der

Zulassung der Arzneimittel. Wie auch in Ihrer Verfahrensordnung festgestellt, ist ein wesentliches Element der Zulassung die Fachinformation der Arzneimittel. Wir glauben zeigen zu können und auch schriftlich bereits ausgeführt zu haben, dass dieses geforderte gemeinsame Anwendungsgebiet für Ivabradin und Ranolazin so nicht vorliegt, und wollen Sie dazu gerne einmal in diesen Punkt 4.1 beider Arzneimittel einführen, der ja dieses Anwendungsgebiet regelt.

Da steht zwar zunächst sowohl für Ivabradin als auch für Ranolazin in der Überschrift die stabile Angina Pectoris; aber bereits unter 4.1, also im zulassungsrelevanten Text, wird natürlich darauf verwiesen, dass für Ivabradin gravierende Einschränkungen bestehen, die so für Ranolazin eben nicht bestehen. Im Einzelnen ist dies, dass als Ursache der Angina-Pectoris-Beschwerden des Patienten bei Ivabradin eine koronare Herzerkrankung festgestellt sein muss; das gilt so nicht für Ranolazin. Zudem müssen die Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden sollen, im Sinusrhythmus sein; auch das gilt nicht so für Ranolazin und erklärt sich aus dem Wirkmechanismus der Medikamente. Und last not least muss bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden sollen, die hohe Herzfrequenz mindestens 70 Schläge pro Minute sein. Auch das ist ein bedeutsamer Parameter, der für Ranolazin so nicht gilt.

Unter 5.1 der Fachinformation für Ivabradin wird darüber hinaus unter den klinischen Sicherheitshinweisen auf eine Studie Bezug genommen, zu der ich gleich auch noch drei Sätze sagen möchte. Dort wird nämlich darauf hingewiesen, dass für Patienten mit einer leichten (?) und höhergradigen Symptomatik an Angina Pectoris, wie sie durch die CCS-Klassifikation festgestellt werden kann und die hier mindestens gleich Grad II sein muss – das sind im klinischen Alltag Patienten, die Angina Pectoris bereits bei leichter körperlicher Belastung haben –, bei Therapie mit Ivabradin ein gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Noch einmal in der Zusammenfassung: All diese Merkmale gelten in der Einschränkung für Ivabradin; sie gelten für Ranolazin nicht.

Ein Gedanke ist uns an dieser Stelle wichtig. Die meisten von Ihnen kennen sicherlich Labeleinschränkungen und Zulassungsbeschränkungen von Arzneimitteln meist im Kontext fehlender Daten. Da fehlen Studiendaten, oder bestimmte Populationen sind nicht erfasst; dann dürfen Sie diese Menschen damit nicht therapieren. Im vorliegenden Fall ist es aber genau umgekehrt; denn diese Labelbeschränkung von Ivabradin wurde durch die europäische Arzneimittelbehörde vorgenommen, und zwar nachdem im Jahre 2014 mit SIGNIFY eine der größten kardiovaskulären Sicherheitsstudien für Angina-Pectoris-Patienten durchgeführt wurde. In dieser Studie wurde ausschließlich Ivabradin eingesetzt. Es gab eine vordefinierte Subgruppe von über 12.000 Patienten mit eben genau der vorhin beschriebenen CCS-Klasse II oder größer, und für diese Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg im primären kombinierten Endpunkt, der aus Tod und nicht-tödlichem Herzinfarkt zusammengesetzt war.

Folgendes nur als Nebenbemerkung: Länder wie beispielsweise die Schweiz oder Frankreich haben sich in der Folge ausbedungen, die Erstattung von Ivabradin in der Indikation „Stabile Angina Pectoris“ auszusetzen. Entscheidender für uns ist allerdings, dass die EMA den Hersteller veranlasst hat, den in diesen Fällen üblichen Rote-Hand-Brief europaweit zu versenden und im Nachgang natürlich die eben beschriebenen Labeladaptionen vorzunehmen.

Jetzt denke ich, dass für uns alle sicherlich ganz spannend ist, über wie viele Menschen und über wie viel Nichtübereinstimmung wir jetzt sprechen, wenn wir über die Zulassung der Arzneimittel reden, und wo man in der Regel ganz gute Daten findet, um das zu beschreiben. Das sind in der Regel Register. Wir haben hier eine Vielzahl von Registern identifiziert, die einerseits Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung beinhalten, die aber andererseits auch die geforderten Daten zum Beispiel zur Herzfrequenz, zum Herzrhythmus oder eben – das sehen wir später – auch zum Blutdruck zeigen. Darunter ist mit CLARIFY zum Beispiel ein Register, das weltweit geführt wird und über 30.000 Patienten beinhaltet. Darin sind 13 europäische Länder enthalten, und da es kein rein deutsches Register gibt, haben wir zum Beispiel mit ProAcor noch ein etwas kleineres Register, in etwa 1.300 Patienten, aus Österreich betrachtet, zu dem man sagen muss, dass es wahrscheinlich der deutschen Versorgungsrealität relativ nah ist.

Was findet man, wenn man sich diese Daten aus den Registern anschaut? Nehmen wir einmal den ersten Punkt, Ruheherzfrequenz der Patienten. Je nach Register sind etwa 40 bis 60 Prozent der Patienten in diesen Registern bei einer Herzfrequenz unter 70 pro Minute in Ruhe, oder anders ausgedrückt: All diese Patienten kommen für eine Therapie mit Ivabradin nicht infrage, für eine mit Ranolazin allerdings schon.

Ein bisschen dünner wird die Datenlage, wenn man aus diesen Registern Daten zum Herzrhythmus ableiten will. Man findet nicht in allen Registern entsprechende Ausführungen; man findet aber im Durchschnitt das Vorhofflimmern als bedeutsamste Herzrhythmusstörung bei etwa 8 bis 15 Prozent. Das österreichische Register ProAcor zeigt Daten für Männer von 19 Prozent und für Frauen, glaube ich, von 26 Prozent für Vorhofflimmern. Zur Erinnerung an das vorher Gesagte: All diese Patienten scheiden für eine Therapie mit Ivabradin aus.

Was ich hier nicht länger ausbreiten möchte, ist der Faktor der koronaren Herzerkrankung als Grundlage für die Therapie mit Ivabradin; ich glaube, das haben wir schriftlich ausreichend begründet. Aber zur Erinnerung sei gesagt: Etwa 40 bis 50 Prozent sind lediglich Patienten, bei denen für die Angina-Pectoris-Beschwerden eine schwelende KHK als ursächlich angesehen wird. Nun kann man diese Entitäten – Herzfrequenz, Herzrhythmus und KHK oder nicht – nicht summieren, weil natürlich Überlappungen und Überschneidungen bestehen. Unter dem Strich sieht man aber dann, wenn man nur den größten Punkt anschaut, nämlich die Ruheherzfrequenz: Die Hälfte der Patienten sind nicht mit Ivabradin behandelbar.

Wir haben uns in der Vorbereitung beispielshalber ein Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den Aromatasehemmern angeschaut, und auch dort gab es für verschiedene Aromatasehemmer das Bestreben, sie in die Festbetragsgruppe III einzugruppieren. Das wurde dort nicht vorgenommen, weil die Übereinstimmungen im gemeinsamen Anwendungsgebiet nicht groß genug waren. Wir hoffen, dass wir es für diesen Punkt hier auch zeigen konnten.

Darüber hinaus möchten wir einen weiteren Punkt aus der Praxis anführen, der vielleicht über unsere schriftliche Stellungnahme noch hinausgeht. Er betrifft im Wesentlichen den Blutdruck. Wie viele von Ihnen wahrscheinlich wissen, beginnt die Therapie von Angina-Pectoris-Patienten in aller Regel mit hämodynamisch wirksamen Substanzen. Das bedingt sich im Grunde daraus, dass die einschlägigen nationalen, aber auch internationalen Leitlinien dies vorsehen, aber natürlich auch die Zulassung der Arzneimittel, sowohl für Ivabradin als auch für Ranolazin. Der Sinn ist klar: Die Herzfrequenz und der Blutdruck sind Parameter, die letztlich die Herzökonomie steuern. Das heißt, wenn ich sie günstig einstelle und vernünftig

beeinflussen kann, dann senke ich den Sauerstoffbedarf des Herzens. Was bedeutet das in der Praxis? In der Praxis bedeutet es, dass die meisten Patienten mit Angina-Pectoris-Beschwerden vor Therapie mit Ivabradin oder Ranolazin mit Betablockern und/oder eben Kalziumantagonisten eingestellt sind.

Jetzt komme ich zurück zu den Registern, die wir aufgezeigt haben. In einer ganzen Reihe dieser Register sind auch durchschnittliche, meist systolische Blutdruckwerte aufgeführt; sie liegen in der Mehrzahl dieser Register zwischen 128 und 135 mmHg systolisch. Ein kurzer Seitenblick in die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie – das ist eine gemeinsame Leitlinie mit der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie – für Patienten mit KHK zeigt: Das Therapieziel liegt bei 130 mmHg systolisch für ebendiese Patienten. Es liegt deutlich höher für ältere Patienten – 65 ist hier der Cutoff – und zum Beispiel für Patienten mit Diabetes mellitus. Unter 120 zum Beispiel, so wird dort extra hervorgehoben, ist diese Behandlung absolut kontraindiziert. Warum ist das so? Auch davon werden sicherlich einige von Ihnen schon gehört haben. Es gibt die sogenannte J-Kurve oder J-Curve; das ist ein Phänomen: Wenn Sie einen hohen Blutdruck haben, dann haben Sie naturgemäß ein hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Sterblichkeit, und je mehr Sie diesen Blutdruck senken, umso stärker senken Sie auch das Risiko zum Beispiel für kardiovaskuläre Todesfälle oder Herzinfarkte, und dies bis zu einem bestimmten Punkt, ab dem dieser relativ lineare Bezug zum Stoppen kommt. Senken Sie den Blutdruck darüber hinaus, so steigt das Risiko wieder an.

Ich versuche das mit meiner Hand zu modellieren: Das sieht im Grunde wie ein etwas schräg gestelltes J aus; das ist diese J-Kurve. Das bedeutet aber in der Praxis, dass Sie all diese Patienten – die Durchschnittswerte aus den Registern habe ich Ihnen gesagt – nicht mit einer hämodynamisch wirksamen Substanz behandeln können. Vielmehr brauchen Sie eine Option, die den Blutdruck dieser Patienten nicht beeinflusst, und damit bleibt Ihnen eigentlich außer Ranolazin nicht viel übrig.

Ich denke, das sind im Wesentlichen unsere Gedanken, die das, was wir schriftlich dargelegt haben, entweder erweitern oder ein wenig darüber hinausgehen. Zum einen hoffen wir damit zeigen zu können, dass insbesondere in diesem Grenzbereich der hämodynamisch vortherapierten Patienten Ranolazin eine wirklich wichtige Therapieoption für die Patienten darstellt. Wichtiger erscheint uns allerdings, klargemacht zu haben, dass das beschriebene und erforderliche gemeinsame Anwendungsgebiet für diese Arzneimittel zumindest nicht in der Form besteht, wie es eben für eine Festbetragsgruppenbildung Stufe 3 erforderlich wäre. Weitere Details finden sich natürlich in unseren schriftlichen Ausführungen. Ich glaube, das ist es für den Moment gewesen. – Danke für Ihre Aufmerksamkeit. Wenn Sie Fragen haben, will ich gerne versuchen, sie zu beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Silbermann. – Ich würde aber erst einmal Frau Wehage noch die Möglichkeit geben, ergänzend ihrerseits Stellung zu nehmen.

Frau Wehage (BAH): Ich habe nichts mehr da hinzuzufügen; das war sehr ausführlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann darf ich fragen: Gibt es Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann möchte ich mich ganz herzlich bei Ihnen für die Anhörung bedanken. Sie können ganz sicher sein, dass das, was Sie hier sehr ausführlich und hochinteressant ausgeführt haben, in unsere Beratung eingehen wird. Haben Sie ganz herzlichen Dank.

Herr Dr. Silbermann (Berlin Chemie): Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:34 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens
- 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren
- 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)