

**Tragende Gründe
zum Beschluss über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 2:**

**Festbetragsgruppenänderung Stufe 2
Cefalosporine Gruppe 1, 2 und 3**

vom 18. April 2005

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zu den u.g. Festbetragsgruppen der Cefalosporine abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die

Cefalosporine Gruppe1: Cefadroxil, Cefalexin

Cefalosporine Gruppe 2: Cefaclor, Cefuroxim, Loracarbef

Cefalosporine Gruppe 3: Cefixim, Cefpodoxim, Ceftributen

die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V erfüllen. Die Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Für keinen der in einer Festbetragsgruppe eingeschlossenen Cefalosporine ist eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu einem anderen Vertreter der Wirkstoffgruppe nachgewiesen. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Argumente der anhörsberechtigten Organisationen sehr gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten die Annahme einer therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, durch einen Vertreter innerhalb der Gruppen der Cefalosporine nicht rechtfertigen. Hinreichende Gründe für die Herausnahme einzelner Vertreter der in den Festbetragsgruppen zusammengefassten Cefalosporine liegen daher nicht vor. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen erfolgte auf der Basis der Verordnungsdaten des Jahres 2004. Die Darreichungsformen wurden aktualisiert (Lauer-Taxe Stand 01.03.2006).

Dazu im Einzelnen:

Festbetragsgruppe „Cefalosporine“ der Stufe 2, Gruppen-Nr. 1:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Cefalosporine	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgröße:	Cefadroxil	8606
	Cefadroxil-1-Wasser	
	Cefalexin	12106
	Cefalexin-1-Wasser	
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Trinktabletten, Brausetabletten, Tabs, Sirup, Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat, Granulat im Dosierbrief/ Beutel	

Festbetragsgruppe „Cefalosporine“ der Stufe 2, Gruppen-Nr. 2

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Cefalosporine	
Festbetragsgruppe Nr.:	2	
Status	Verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgröße:	Cefaclor	6148
	Cefaclor-1-Wasser	
	Cefuroxim	4757
	Cefuroxim axetil	
	Loracarbef	2715
	Loracarbef-1-Wasser	
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Trinktabletten, Brausetabletten, Tabs, Sirup, Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat, Granulat im Dosierbrief/ Beutel “	

Festbetragsgruppe „Cefalosporine“ der Stufe 2, Gruppen-Nr. 3

Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Cefalosporine	
Festbetragsgruppe Nr.:	3	
Status	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgröße:	Cefixim	2088
	Cefixim-3-Wasser	
	Cefpodoxim	1949
	Cefpodoxim proxetil	
	Ceftibuten	2190
	Ceftibuten-2-Wasser	
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Trinktabletten, Brausetabletten, Tabs, Sirup, Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat, Granulat im Dosierbrief/ Beutel	

I. Feststellungen des Unterausschusses „Arzneimittel“

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der im Anhörungsverfahren vorgelegten Stellungnahmen, der Auswertung der Stellungnahmen des Unterausschusses „Arzneimittel“ vom 07.03.2005 sowie der Entscheidungsgrundlagen zur Gruppenbildung und zur Vergleichsgröße in der Fassung vom 15. November 2005, die das grundsätzliche Verfahren der Gruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wiedergeben.

1. Prüfung der Voraussetzungen für eine Gruppenbildung der Stufe 2 - Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit (§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V)

Die Cefalosporine (Cefadroxil, Cefalexin, Cefaclor, Cefuroxim, Loracarbef, Ceftibuten, Cefpodoxim, Cefixim) zeichnen sich durch gemeinsame Indikationsgebiete aus. So wirken sie alle gegen die Infektionen der Atemwege, Hals-Nasen-Ohren und der Nieren/ Harnwege.

Aufgrund der Unterschiede im Erregerspektrum wird eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen.

Die Cefalosporine der Gruppe 1 haben eine gute Aktivität gegen gram-positive Erreger, wie Streptokokken, Staphylokokken, einschließlich der penicillinasebildenden Stämmen.

Gruppe 2: Gute Wirksamkeit im gram-positiven Bereich gegen Streptokokken und Staphylokokken und einer höheren Aktivität gegenüber gramnegativen Erregern.

Gruppe 3. Weitere gesteigerte Aktivität im gram-negativen Bereich mit reduzierter Aktivität gegen gram-positivem Erreger.

1.1 Vorgeschlagene Gruppen des Anhörungsverfahrens

Cefalosporine Gruppe 1: Cefadroxil, Cefalexin

Cefalosporine Gruppe 2: Cefaclor, Cefuroxim, Loracarbef

Cefalosporine Gruppe 3: Cefixim, Cefpodoxim, Ceftributen

1.2 Schriftliches Anhörungsverfahren

Das Anhörungsverfahren zur Festbetragsgruppenneubildung nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) wurde vom 9. Dezember 2005 bis 13. Januar 2006 durchgeführt. Der Anhörungstext ist im Anhang aufgeführt.

2. Würdigung der Stellungnahmen nach § 35 Abs. 2 SGB V

Bei der Bildung der Festbetragsgruppen wurden die im Rahmen des Anhörungsverfahrens eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

2.1 Übersicht der eingesendeten Stellungnahmen zu Cefalosporinen

Firma/ Organisation	Eingangsdatum	Festbetragsgruppe
InfectoPharm GmbH	05.01.2006	Cefalosporine, Gruppe 1-3
Grünenthal GmbH	12.01.2006	Cefalosporine, Gruppe 1
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	13.01.2006	Cefalosporine, Gruppe 2
Sankyo Pharma GmbH	13.01.2006	Cefalosporine, Gruppe 3

2.2 Beschreibung des methodischen Vorgehens bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Bewertung der Stellungnahmen erfolgte in der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 7. März 2006 auf der Basis der Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 15. November 2005 zur Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V unter Berücksichtigung der Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs. 1 Satz 3 2.HS SGB V, zur Vergleichsgröße nach § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V.

Die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen wurden geprüft und dabei die den Stellungnahmen beigelegte Literatur in die Bewertung mit einbezogen.

Die schriftliche Zusammenfassung der Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen des Anhörungsverfahrens wurde den Mitgliedern des Unterausschusses zur Sitzung am 7. März 2006 zur Verfügung gestellt.

2.3 Bewertung der Argumente zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit, zur therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen und zur Vergleichsgröße

2.3.1 Ebenen der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit:

2.3.1.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit

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

2.3.1.1.1 Pharmakokinetik

Nach den Entscheidungsgrundlagen sind pharmakokinetische Parameter für die Festbetragsgruppenbildung dann relevant, wenn sie hinsichtlich der therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nachweislich von erheblicher Bedeutung sind.

Es liegen keine Einwände vor.

2.3.1.1.2 Pharmakodynamik

Mechanismus der antibakteriellen Wirkung der Cefalosporine:

Die Interferenz mit der bakteriellen Zellmembran- Synthase führt zur Entstehung filamentartiger Bakterienzellen sowie zur Zellauflösung.

Es liegen keine Einwände vor.

2.3.1.2 Chemische Verwandtschaft

Nach den Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses sind Wirkstoffe chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.

Alle Cefalosporine sind Derivate der 7- Aminocephalosporansäure und damit chemisch verwandt.

Darüber hinaus ist die chemische Verwandtschaft kein obligates Kriterium für die Gruppenbildung.

2.3.1.3 Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit

Die Wirkstoffe der Festbetragsgruppe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, da sie über den gleichen Wirkungsmechanismus hinaus für gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind.

Argument:

Ein Stellungnehmer widerspricht der Einordnung aller Darreichungsformen der Wirkstoffe Cefadroxil und Cefalexin in eine Festbetragsgruppe. Er fordert, die Darreichungsformen der Cefalosporine, Gruppe 1 in zwei Gruppen aufzuteilen:

Feste orale Darreichungsformen, Anwendung überwiegend bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren: Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Brausetabletten, Tabs, Granulat im Beutel

Orale kindgerechte Darreichungsformen, Anwendung überwiegend bei Kindern bis 12 Jahren: Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat (*Grünenthal GmbH*)

Begründung:

Die unterschiedlichen Darreichungsformen der Wirkstoffe Cefadroxil und Cefalexin haben unterschiedliche Zulassungen. Während die höher dosierten Tabletten und Filmtabletten ausschließlich für Erwachsene und Jugendliche über 40 kg Körpergewicht zugelassen sind, dürfen die niedriger dosierten Säfte teilweise nur an Kinder abgegeben werden. Deswegen läge für die unterschiedlichen Darreichungsformen desselben Wirkstoffes keine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet vor. Desweiteren wird in den Arzneimittel-Richtlinien (Nr. 20.1) definiert, dass Erwachsenen Saftzubereitungen nur im Ausnahmefall verordnet werden sollen. Dies steht im Widerspruch zu den vorgeschlagenen Festbetragsgruppen, die als Anlage 2 ebenfalls Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinien sind. (*Grünenthal GmbH*).

Stellungnahme:

Als einziges Literaturzitat wird von den Stellungnehmern das von der European Medicines Agency (EMA) 2005 heraus gegebene Diskussionspapier genannt, das ausdrücklich die Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder fordert.

Pharmakologische Vergleichbarkeit:

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

Es liegen keine Argumente bzw. Belege für eine unterschiedliche Pharmakodynamik der Wirkstoffe vor.

Es liegen keine Argumente bzw. Belege für eine unterschiedliche Pharmakokinetik der Darreichungsformen vor. Alle oralen Darreichungsformen der Festbetragsgruppe sind therapeutisch vergleichbar.

Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit

Das gemeinsame Anwendungsgebiet die Aktivität gegen gram-positive Erreger, wie Streptokokken, Staphylokokken, einschließlich der penicillinasebildenden Stämmen. Damit liegt für die vorgeschlagene Gruppe eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit vor. Eine Aufteilung in zwei Festbetragsgruppen ist nicht gerechtfertigt.

Der Vorschlag des Stellungnehmers zur Aufteilung der Festbetragsgruppen ist zudem in der Praxis nicht umsetzbar, da die überwiegende Anzahl der Darreichungsformen sowohl für Erwachsene als auch für Kinder zugelassen und eine eindeutige Zuordnung der Fertigarzneimittel zu diesen Festbetragsgruppen an Hand der Fachinformationen nicht möglich ist.

2.4 Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V

2.4.1 Neuartige Wirkungsweise

Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht wurde unter Patentschutz steht.

Es liegen keine Einwände vor.

2.4.2 Therapeutische Verbesserung

Nach den Entscheidungsgrundlagen kann sich eine therapeutische Verbesserung insbesondere daraus ergeben, dass

- a) das Arzneimittel eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zeigt,
- b) das Arzneimittel über besondere Leistungsmerkmale verfügt, z. B.
 - Wechsel des Applikationsortes (z. B. systemisch, topisch),
 - Wechsel des Applikationsweges (z. B. oral, parenteral) oder

- für die Therapie bedeutsame andere Galenik (z. B. retardiert/ normal freisetzend)
- c) das Arzneimittel geringere Nebenwirkungen aufweist.

Argument:

Ein Hersteller fordert, den Wirkstoff Cefpodoximproxetil auf der Gruppe 3: Cefixim, Cefpodoxim, Ceftributen heraus zu nehmen.

Laut Hersteller besitzt der Wirkstoff Cefpodoximproxetil im Vergleich zu den Wirkstoffen Cefixim und Ceftributen

- eine höhere Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken und Pneumokokken
- eine geringere Resistenzinzidenz gegenüber Pneumokokken
- sowie eine höhere Gewebepenetration gegenüber Cefixim.

(Sankyo Pharma GmbH)

Stellungnahme:

Als Beleg werden neben In-vitro-Vergleichen drei klinische Studien zitiert, die vorgestellt und kommentiert werden. Bei der vierten angegebenen Studie (*Pagano et al. 1998*) handelt es sich lediglich um eine Abstract-Publikation, die zudem in unlesbarer Form beigelegt wurde.

Die Studie von *Cohen et al. (1994)* ist eine randomisiert kontrollierte Behandler-verblindete Studie, die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Cefpodoximeproxetil und Cefixime bei akuter Otitis media bei Kindern zwischen 6 Monaten und 6 Jahren vergleicht.

Insgesamt wurden 146 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon erhielten 72 Cefpodoxim und 74 Cefixim. Für 140 Patienten wurden die Endpunkte erhoben. Beide Wirkstoffe wurden in vergleichbarer Dosierung über 8 Tage eingenommen. Zielvariable war die Rate der Therapieversager.

Die Rate der Therapieversager nach 9 bis 11 Tagen war in der Cefpodoximgruppe mit 12% signifikant geringer als in der Cefiximgruppe mit 26,7% ($p < 0,05$). Die Rückfallhäufigkeit nach 30 bis 45 Tagen war gleich hoch, Nebenwirkungen traten in der Cefiximgruppe mit 15% nicht-signifikant häufiger auf als in der Cefpodoximgruppe.

Die Studie zeigt eine überlegene Wirksamkeit von Cefpodoxim gegenüber Cefixim für Kinder mit akuter Otitis am Ende der Behandlungszeit.

Es handelt sich grundsätzlich um eine valide Studie der Evidenzstufe 1b. Einige methodische Mängel der Studie schränken ihre Aussagekraft ein. Es fehlt eine Verblindung der Patienten, das primäre Zielkriterium ist nicht ausreichend definiert und es wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt. Zudem war der Anteil Jungen in der Cefiximgruppe höher, was zu dem schlechteren Ergebnis beigetragen haben könnte.

Die Studie von *Boulesteix et al. (1995)* entspricht in ihrem Studiendesign weitgehend der oben beschriebenen Studie. Es handelt sich ebenfalls um eine randomisiert kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von Cefpodoxim-proxetil Dosierung 8 mg/kg/d für 5 Tage mit Cefixim der gleichen Dosierung für 8 Tage hinsichtlich der Effektivität der Behandlung, Compliance und Nebenwirkungen vergleicht. Insgesamt wurden 247 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon wurden 125 mit Cefpodoxim und 122 mit Cefixim behandelt. 2 Patienten wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Behandlungserfolges, der Compliance oder der Häufigkeit von Nebenwirkungen 30 bis 40 Tage nach Beginn der Einnahme gefunden. Beide Wirkstoffe erreichten Heilungs- bzw. Besserungsraten von über 93%.

Es handelt sich grundsätzlich um eine valide klinische Studie der Evidenzstufe 1b. Die Glaubwürdigkeit ist allerdings durch einige Schwächen eingeschränkt. Die Studie ist nicht verblindet, es wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen ist durch das unterschiedliche Geschlechterverhältnis und die mangelnde Vergleichbarkeit der Therapieschemata (5 Tage Cefpodoxim versus 8 Tage Cefixim) eingeschränkt.

45% der Kinder hatten nach 30 bis 40 Tagen einen pathologischen Tympanonbefund, obwohl die Heilungsrate als über 93% angegeben wurde.

Die Studie *Sengupta et al. (2004)* ist eine randomisiert kontrollierte multizentrische Studie aus Indien. Es wird die Wirksamkeit von Cefpodoxim 5 mg/kg/d und Cefixim 4 mg/kg/d bei unteren Atemwegsinfektionen von Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren verglichen. Die Therapie wurde 10 bis 14 Tage durchgeführt. Insgesamt wurden 676 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon wurden 396 mit Cefpodoxim und 380 mit Cefixim behandelt. Es wurden signifikante Unterschiede hinsichtlich des Behandlungserfolges und der Häufigkeit von Nebenwirkungen zugunsten von Cefpodoxim beobachtet. Es ist allerdings nicht nachvollziehbar, inwieweit der beobachtete Unterschied auf die unterschiedlichen Wirkstoffe oder auf die unterschiedliche Dosierung zurückzuführen ist. Dazu kommen weitere methodische Schwächen der Studie, z.B. eine fehlende Verblindung, ungeeignete statistische Tests und fehlende Fallzahlplanung. Die Studie erscheint deswegen nicht geeignet, die Überlegenheit von Cefpodoxim gegenüber Cefixim für die Indikation „untere Atemwegserkrankungen“ bei Kindern zu belegen.

Fazit:

Von den drei randomisiert kontrollierten Studien, die laut Stellungnehmenden die überlegene Wirksamkeit von Cefpodoxim gegenüber Cefixim belegen sollen, zeigt eine Studie eine überlegene Wirkung von Cefpodoxim bei akuter Otitis von Kindern, eine Studie keinen Unterschied zwischen den Wirkstoffen bei akuter Otitis von Kindern und eine Studie eine überlegene Wirkung von höher dosiertem Cefpodoxim gegenüber niedriger dosiertem Cefixim bei unteren Atemwegsinfektionen von Kindern.

Alle drei Studien weisen methodische Schwächen auf, die ihre Glaubwürdigkeit einschränken. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist in allen Fällen eingeschränkt, weil zwei der Studien vor über 10 Jahren

durchgeführt wurden und sich die neueste Studie auf den indischen Versorgungskontext bezieht.

Argument:

Der Hersteller fordert, Cefuroximaxetil nicht in eine Festbetragsgruppe mit Cefaclor zusammen zu fassen, sondern Cefaclor zusammen mit Cefadroxil und Cefalexin in der Gruppe 1 zu belassen (*GlaxoSmithKline GmbH*).

Als Begründung wird angeführt, dass Cefuroximaxetil einen höheren medizinischen Nutzen als Cefaclor hat. Dieser Nutzen äußert sich in

- einem erweiterten Wirkungsspektrum,
- einer besseren β -Lactamasestabilität,
- einer besseren Wirksamkeit gegenüber *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*.

Der Unterschied sei besonders relevant, weil Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* die am häufigsten isolierten bakteriellen Erreger von ambulant erworbenen Pneumonien sind (*GlaxoSmithKline GmbH*).

Stellungnahme:

Belegt werden die Aussagen mit dem Verweis auf die Fachinformationen der Wirkstoffe, die allerdings keine entsprechend eindeutigen Hinweise enthalten.

Cefaclor und Cefuroximaxetil unterscheiden sich hinsichtlich des Spektrums und der Aktivität gegenüber diesen Bakterien. Als Beleg werden Daten aus dem ALEXANDER-Projekt beigefügt, einer longitudinalen Surveillance-Studie zur Resistenzsituation von 1992 bis 2001.

Hierbei waren von 519 geprüften *Streptococcus pneumoniae* Stämmen 13% gegenüber Cefaclor und 94% gegenüber Cefuroximaxetil empfindlich.

Von 480 geprüften *Haemophilus influenzae* Stämmen waren weniger als 1% gegenüber Cefaclor, aber 82% gegenüber Cefuroximaxetil empfindlich.

Die Stellungnehmenden führen zudem die Einteilung der Cephalosporine des Paul-Ehrlich-Institutes an:

Gruppe 1: Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor

Gruppe 2: Cefprozil, Loracarbef und Cefuroximaxetil

Gruppe 3: Cefpodoximproxetil, Ceftibuten und Cefixim

Diese Einteilung sei in einer Reihe von Leitlinien umgesetzt, die der Stellungnahme beiliegen.

Fazit:

Ein klinischer Beleg der Überlegenheit von Cefuroximaxetil anhand kontrollierter Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wurde nicht erbracht. Die einzige klinische Studie, die zitiert wird (*Shah et al. 1999*), vergleicht ein Chinolon mit einem Cephalosporin und ist deswegen für einen Nutzenvergleich innerhalb der Gruppe der Cephalosporine nicht geeignet.

Argument:

Es wird beantragt, dass die vorgeschlagenen Festbetragsgruppen nicht gebildet werden oder alternativ, dass die vorgeschlagenen Festbetragsgruppen jeweils getrennt mit Darreichungsformen, die vornehmlich für Erwachsene vorgesehen sind (orale, abgeteilte Darreichungsformen – Tabletten, Filmtabletten, Brausetabletten, Tabs, Granulat im Beutel) und mit Darreichungsformen, die vornehmlich für Kinder vorgesehen sind (orale, nicht abgeteilte Darreichungsformen- Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat) gebildet werden (*InfectoPharm GmbH*)

Begründungen des Antrags:

Grundsätzlicher Verstoß gegen § 35 Absätze 1 und 5 des SGB V:

Benachteiligung der Gruppe der Kinder. Der Hersteller weist darauf hin, dass durch die Festbetragsgruppenbildung die Darreichungsformen für Kinder aufgrund ihrer niedrigen Dosierung nicht mehr wirtschaftlich sind und vom Markt genommen werden. Ein höherer Preis für Arzneimittel für Kinder sei gerechtfertigt, weil

- die Bevölkerungsgruppe klein und so heterogen ist, dass allein für die – Gruppe der Kinder mehrere Dosierungen des Medikaments zur Verfügung gestellt werden müssen.
- viele für Erwachsene einsetzbare Hilfsstoffe für Kinder ein toxikologisches Risiko darstellen.
- eine besondere Galenik hinsichtlich Konsistenz und Geschmack entwickelt werden muss, damit Kinder die Wirkstoffe aufnehmen können.
- die Arzneimittel einfach und sicher anwendbar sein müssen, um eine hohe Compliance zu entwickeln.

Die allgemeinen Berechnungsformen zur Festlegung der Festbetragshöhe sind aus den oben genannten Gründen nicht geeignet, den speziellen Anforderungen bei der Herstellung von pädiatrischen Arzneimitteln gerecht zu werden.

Stellungnahme:

Ein Arzneimittel zeigt im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung i. S. des § 35 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 1a Satz 2 SGB V, wenn in dem (den) gemeinsamen Anwendungsgebiet(en) ein Zusatznutzen mit einem therapeutisch relevanten Ausmaß nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse besteht.

Belege für die aufgestellten Behauptungen anhand von wissenschaftlicher Literatur wurden nicht erbracht.

Eine eindeutige Zuordnung der Fertigarzneimittel zu den oben vorgeschlagenen Gruppen an Hand der Fachinformationen ist nicht möglich (siehe auch 2.3.1.3 Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit, Stellungnahme Seite 9)

Argument:

Es liege Verstoß gegen europäische Regelungen zur Förderung pädiatrischer Arzneimittel vor.

Eine Verringerung der Anzahl der für Kinder zugelassenen Arzneimittel würde die Lebensqualität von Kindern senken. Die Entwicklung von Kinderarzneimitteln wird von der Europäischen Kommission besonders gefördert. Die Stellungnehmenden sehen diese Bemühungen durch die Einstufung von Kinderarzneimitteln in Festbetragsgruppen mit Arzneimitteln für Erwachsene aus wirtschaftlichen Gründen gefährdet (*InfectoPharm GmbH*).

Stellungnahme:

Ein Arzneimittel zeigt im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung i. S. des § 35 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 1a Satz 2 SGB V, wenn in dem (den) gemeinsamen Anwendungsgebiet(en) ein Zusatznutzen mit einem therapeutisch relevanten Ausmaß nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse besteht.

Insgesamt wurden mit der Stellungnahme 15 Literaturzitate eingereicht eine wissenschaftliche Studie mit eigenen Daten ist aber nicht darunter.

Zusammenfassung:

Von den Wirkstoffen der Gruppe verfügt kein Arzneimittel über ein besonderes Leistungsmerkmal.

Die Wirkstoffe der Festbetragsgruppen sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Unter Berücksichtigung der Zulassung (Fachinformationen) und der vorgelegten klinischen Studien zeigt keiner der Wirkstoffe innerhalb einer

Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung auch wegen geringerer Nebenwirkungen.

2.5 Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V

Zu der im Anhörungsverfahren vorgeschlagenen Berechnung der Vergleichsgröße wurden keine Einwände vorgetragen.

2.5.1 Einwände der Stellungnehmer zur Vergleichsgröße

Zusammenfassung:

Nach Abschnitt C, § 3 der Entscheidungsgrundlagen wird als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke für Wirkstoffe mit zyklischer Therapie bestimmt.

II. Fazit

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen aus dem durchgeführten Anhörungsverfahren nach § 35 Abs. 2 SGB V hat sich der Unterausschuss „Arzneimittel“ einen Überblick über die den Stellungnahmen beigefügte Literatur und die Meinung der einschlägigen Fachkreise verschafft und danach auf der Basis der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 15. November 2005 festgestellt, dass die o. a. Cefalosporine die Voraussetzungen für eine Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V (Stufe 2) erfüllen und hinreichende Belege, die eine Sonderstellung eines Vertreters innerhalb der Gruppen der Cefalosporine i. S. d. § 35 Abs. 1 Satz 3, 1. HS rechtfertigen könnten, nicht vorliegen.

Düsseldorf, den 18. April 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

Literaturliste

- Boulesteix J et al., Cefpodoxime proxetil 5 jours versus cefixime 8 jours, dans le traitement des otites moyennes aiguës de l'enfant, *Méd Mal Infect* 1995, 25, 534-9
- Breitkreutz, J, TI: Kindgerechte Arzneiformen, Neue Produkte und Entwicklungsprojekte, *Monatsschrift Kinderheilkd* /153/8 (S726-734) 2005
- Bundesministerium für Bildung und Forschung, Position paper by the German Federal Government on the 7th EU, Research Framework Programme — Advancing the European Research Area, 26.11.2004
- Cohen R et al., Cefpodoxime-proxetil versus céfixime dans le traitement de l'otite moyenne aigüe douloureuse et fébrile de l'enfant, *Méd Mal Infect* 1994, 24, 844-51
- Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A., Community acquired pneumonia--a prospective UK study., *Arch Dis Child* 2000; 83(5):408-412.
- Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H., Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function., *Chest* 1998; 113(6):1542-1548.
- Europäische Kommission, Brüssel, Verordnung des Europäischen Parlamentes und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr 1768/92, der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr 726/2004; Vorschlag vom 29.09.2004, http://dg3eudra.org/F2/Paediatrics/docs/2004_09/DE.pdf
- Europäische Kommission, Brüssel, Background Memo „Pädiatrische Arzneimittel“ für Journalisten <http://dq3eudra.org/F2/Paediatrics/docs/Paeds%20memo%2029%20Sept.pdf>
- Europäische Kommission, Brüssel, Proposal for a Decision of the European Parliament and of the Council concerning the seventh framework programme of the European Community for research, technological development and demonstration activities (2007 to 2013) building the Europe of knowledge, COM(2005) 119 final; 2005/0043(COD); SEC(2005) 430;
- Europäische Kommission, Brüssel, The Sixth Framework Programme: Work Programme for the specific programme for research, technological development and demonstration: Integrating and strengthening the European Research Area, Commission Decision C(2005)2076; 07.07.2005
- European Forum for Good Clinical Practice, Entwicklung eines Europäischen Rahmens für die Erforschung von Arzneimitteln für Kinder, *Monatsschrift Kinderheilkd* /153/8 (S777-781) 2005
- European Medicines Agency (EMA) Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/19481005en.pdf>
- File TM, Jr., Tan JS., Incidence, etiologic pathogens, and diagnostic testing of community-acquired pneumonia., *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3(2):89-97.
- File TM., Community-acquired pneumonia, *Lancet* 2003; 362(9400):1991-2001.
- Focht J, In-vitro-Aktivität von Cefpodoxim im Vergleich zu anderen oralen Antibiotika, *Arzneimitteltherapie* 1999, 10, 305-11
- Franken, A, Europäische Initiative: Better Medicine for children, *Monatsschrift Kinderheilkd* /153/8 (S751-755) 2005

- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K et al., Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie., *Chemother J* 2005; 14(4):97-155.
- Korbel, C M; Mühlbauer, B, Klinische Forschung an Kindern, 12 Novelle des Arzneimittelgesetzes — Fortschritt mit Folgen *Monatsschrift Kinderheilkd* /153/8 (S756-760) 2005
- Liese P, Brüssel, Background Paper: Better Medicine for children, http://www.euractiv.com/29/images/Liese-paediatrics-BG-13-11-04_tcm29-132268.doc
- Liu P et al., Tissue penetration of cefpodoxime and cefixime in healthy subjects, *J Clin Pharmacol* 2005, 45, 564-9
- Naber KG, Fünfstück R, Hofstetter AG, Brühl P, Hoyme UB., Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie von Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes bei Erwachsenen., *Chemother J* 2003; 9(6):193-199.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M., *Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8 ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2001.
- N.N, Industry pushes for adoption of European legislation on paediatric trials, *Scrip Pharm News*/3068/2005
- Pagano PJ et al., Comparative study of cefpodoxime proxetil 5-day regimen versus cefixime 10-day regimen in pediatric patients with acute otitis media, 38th ICAAC 1998, San Diego
- Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN., Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment., *Am J Med* 2001; 111 Suppl 9A:4S-12S.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J et al., Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity., *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):397-405.
- Schito GC et al., Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries, *JAC* 2002, 50, Topic T1, 7-11
- Scholz H, Antimikrobielle Chemotherapie In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e V (Ed) *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, München: Futuramed 2003 S 109-112
- Scholz H, Naber KG., Einteilung der Oralcephalosporine., *Chemother J* 1999; 8(6):227-229.
- Scholz H, In-vitro-Aktivität von Cefpodoxim, *Chemother J* 2002, 11, 178-82
- Scholz H, Vogel F, Abele-Horn M, Adam D, Belohradsky BH, Handrick W et al., Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen., *Chemother J* 2002; 11(2):59-70.
- Sengupta J et al., Comparative evaluation of cefpodoxime versus cefixime in children with lower respiratory tract infections, *Indian J Pediatr* 2004, 71(6), 517-21

Sethi S., Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis., Chest 2000; 117(5 Suppl 2):380S-385S.

Shah PM, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R., Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study., J Antimicrob Chemother 1999; 43(4):529-539.

Vogel F, Worth H, Adam D, Elies W, Ewig S, Höffken G et al., Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen., Chemother J 2000; 9(1):3-23.

Vogel F, Scholz H, al Nawas B, Elies W, Kresken M, Lode H et al., Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen., Chemother J 2002; 11(2):47-58.

Wongl, Centre for Paediatric Pharmacy Research,
<http://www.ulsop.ac.uk/depts/paediatric-pharmacy-research/cppr.htm>

1. Anhörungsschreiben



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@g-b a.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al

Datum:
9. Dez. 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von bestehenden Festbetragsgruppen der Stufe 2 nach § 35 SGB V – Tranche 15

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 2. November 2005 vereinbart, das Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung folgender Arzneimittel-Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 und 1a SGB V einzuleiten:

Eingruppierung von neuen Wirkstoffen in bestehende Festbetragsgruppen der Stufe 2

- Beta-Rezeptorenblocker, Gruppe 1

Änderung der Anlage 2 in Festbetragsgruppen der Stufe 2

- Cefalosporine, Gruppe 1
- Cefalosporine, Gruppe 2
- Cefalosporine, Gruppe 3

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

13. Januar 2005

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

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

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

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

Ist dies nicht möglich, so bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Katrin Althoff
Referentin

Anlagen

2. Anhörungsentwurf

§ 3

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe:

Cefalosporine

Wirkstoffe

Cefadroxil

Cefadroxil-1-Wasser

Cefalexin

Cefalexin-1-Wasser

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Brausetabletten, Tabs, Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat, Granulat im Beutel (flüssige Anwendung)

§ 3

Tabelle: Gewichtung der Gesamtwirkstärken**Cefalosporine**

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Brausetabletten, Tabs,
Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat, Granulat im
Beutel (flüssige Anwendung)

Wirkstoffbase	Gesamt- wirkstärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	Gesamt- wirkstärke, gewichtet
Cefadroxil	3000	15,0	16	48000,0
Cefadroxil	5000	0,0	1	5000,0
Cefadroxil	6000	24,9	25	150000,0
Cefadroxil	10000	53,1	54	540000,0
Cefadroxil	12000	0,8	1	12000,0
Cefadroxil	20000	6,2	7	140000,0
Cefalexin	5000	14,8	15	75000,0
Cefalexin	6000	12,8	13	78000,0
Cefalexin	10000	40,2	41	410000,0
Cefalexin	12000	3,4	4	48000,0
Cefalexin	15000	3,2	4	60000,0
Cefalexin	20000	20,4	21	420000,0
Cefalexin	24000	1,7	2	48000,0

§ 3

Wirkstoffbase	Gesamt- wirkstärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	Gesamt- wirkstärke, gewichtet
Cefalexin	30000	3,3	4	120000,0

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße**Cefalosporine**

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Brausetabletten, Tabs,
 Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat, Granulat
 im Beutel (flüssige Anwendung)

Wirkstoffbase	Gewichtete Wirkstärken- summe	Summe Gewichtungs- werte	Vergleichsgröße (VG)= gewichtete Wirkstärkensumme /Summe der Gewichtungswerte
Cefadroxil	895000,0	104	8606
Cefalexin	1259000,0	104	12106

§ 3

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe:

Cefalosporine

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Cefadroxil	8606
Cefadroxil-1-Wasser	
Cefalexin	12106
Cefalexin-1-Wasser	

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Brausetabletten, Tabs, Saft, Trockensaft, Pulver, Suspension, Granulat, Granulat im Beutel (flüssige Anwendung)