

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

Vom 18. Dezember 2008

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

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

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

zusammengefasst werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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

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

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren mit Frist vom 30. April 2008 vorgelegten Argumente sowie der Entscheidungsgrundlagen zur Gruppenbildung und zur Vergleichsgröße in der Fassung vom 19. Juli 2007 unter Berücksichtigung des AVWG, die das grundsätzliche Verfahren der Gruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wiedergeben.

## **3. Verfahrensablauf**

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

In der vorbereitenden Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 4. März 2008 wurde der Entwurf zur Eingruppierung von Epoetin zeta in die bestehende Festbetragsgruppe Antianämika, andere, Gruppe 1, beraten und die Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (28.03.2008 – 30.04.2008) beschlossen.

### **3.2 Einleitung des Stellungnahmeverfahrens**

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 28. März 2008 bis 30. April 2008 durchgeführt.

Die Unterlagen zur Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind unter Punkt 5 des Anhangs aufgeführt.

### 3.3 Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

#### 3.3.1 Übersicht der eingesendeten Stellungnahmen

Firma/ Organisation	Eingangsdatum	Festbetragsgruppe
Janssen-Cilag GmbH	29.04.2008	Antianämika, andere, Gruppe 1
Medice Arzneimittel GmbH & Co. KG	29.04.2008	Antianämika, andere, Gruppe 1
Roche Pharma AG	30.04.2008	Antianämika, andere, Gruppe 1

### 3.4 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
48. Sitzung UA „Arzneimittel“	4. Mrz. 2008	Beschluss zur Einleitung eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
51. Sitzung UA „Arzneimittel“	10. Jun. 2008	Kenntnisnahme der eingegangenen Stellungnahmen
1. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. Nov. 2008	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Erstellung von Beschlussentwurf und tragenden Gründen
2. Sitzung UA „Arzneimittel“	9. Dez. 2008	Konsentierung von Beschlussentwurf und tragenden Gründen

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

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

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

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

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

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

Pharmakokinetische, nicht therapierelevante Unterschiede z. B. der Serumhalbwertszeit zwischen Erythropoetin und Darbepoetin alfa ergeben sich aus unterschiedlichen Glykosylierungsmustern (fünf stickstoffgebundene Kohlenstoffketten bei Darbepoetin alfa statt der drei stickstoffgebundenen Kohlenstoffketten bei Erythropoetin). In pharmakodynamischer Hinsicht sind jedoch mit allen Wirkstoffen vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Alle Epoetine und Darbepoetin alfa beeinflussen die Erythropoese nach demselben Wirkmechanismus: Sie stimulieren nach Bindung an den Rezeptor für das körpereigene Erythropoetin auf erythroiden Progenitorzellen die Proliferation, Differenzierung sowie Resistenz gegenüber Apoptose und fördern so die spezifische Bildung von Erythrozyten.

#### **4.1.2 Chemische Verwandtschaft**

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

Diese Voraussetzung wird mit der vorgeschlagenen Subsumierung von Epoetin zeta unter den Wirkstoff Erythropoetin erfüllt, denn alle in der Festbetragsgruppe genannten Modifikationen von Erythropoetin haben eine dem Darbepoetin alfa vergleichbare Grundstruktur und wirken durch ihre spezifische Affinität zum Erythropoetin-Rezeptor.

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

Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen.

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

- Für den Einsatz von Epoetin zeta bei chemotherapieinduzierter Anämie liegt nur eine unkontrollierte Studie vor.

#### **Stellungnahme:**

Die allen Vertretern der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe gemeinsame zugelassene Indikation ist die Behandlung der renalen Anämie.

Im Übrigen erfolgte die Zulassung zur Behandlung der Anämie bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, für Epoetin zeta im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für Nachfolgeprodukte biopharmazeutischer Arzneimittel entsprechend den „Guideline(s) on similar biological medicinal products“ der EMEA. Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Prüfpräparates wurden als dem Referenzprodukt vergleichbar bewertet.

#### **4.2 Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen**

Die vorgeschlagene Festbetragsgruppe gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen.

Einwände wurden nicht vorgebracht.

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

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

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

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

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

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

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

##### Einwand (2):

- Epoetin zeta muss eine eigenständige Vergleichsgröße erhalten, die Zuteilung der für Epoetin alfa gültigen Vergleichsgröße ist nicht gerechtfertigt.

##### Stellungnahme:

Bei den genannten Substanzen handelt es sich um gentechnisch hergestellte Kopien des endogenen humanen Glykoproteins Erythropoetin, das als mitosestimulierender Faktor und Differenzierungshormon die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellenkompartiments stimuliert. Wie bei Epoetin alfa, beta und delta handelt es sich auch bei Epoetin zeta um ein Glykoprotein aus 165 Aminosäuren mit zwei Disulfidbrücken und vier Kohlenhydratketten (drei Stickstoffgebundene und eine Sauerstoffgebundene Kette). Unterschiede der Kohlenhydratzusammensetzung beeinflussen nicht die übereinstimmende Identität der aktiven Substanz der in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe unter dem Wirkstoff Erythropoetin subsummierten Epoetin-Modifikationen. Eine eigenständige Vergleichsgröße ist daher unbegründet und auch nicht aus den Zulassungen/den Fachinformationen ableitbar.

##### Einwand (3):

- Die Höhe der Vergleichsgröße und das Verhältnis der VG zueinander sind nicht sachgerecht. Es wird auf die im Rahmen der Erweiterung und Anpassung der Gruppe „Antianämika, andere“ eingereichten Stellungnahmen (20.06.2007 bis 20.07.2007) verwiesen.

##### Stellungnahme:

Da hier nicht auf neue Argumente Bezug genommen wird, bleibt unklar, welche konkreten Begründungen die Firma hier heranzieht. Insofern bleibt der entgegenende Verweis auf die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (20.06.2007 bis 20.07.2007) sowie die tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA vom 15.11.2007 (S. 7 – 9).

##### Einwand (4):

- Bekommen zwei Substanzen dieselbe Vergleichsgröße, resultiert daraus ein Festbetrag in identischer Höhe. Ein gleicher Festbetrag impliziert sowohl medizinisch-therapeutische Gleichwertigkeit, als auch gleichen Ressourceneinsatz.



#### Stellungnahme:

Der G-BA hat aufgrund methodischer wie rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke umgestellt. Diese Umstellung erfolgte nicht zuletzt auch auf Grundlage von Vorschlägen der pharmazeutischen Unternehmer. Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen ärztlichen Verordnungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten ermittelt. In verschiedenen Gerichtsurteilen wurde bestätigt, dass auf der Basis der verordnungsgewichteten Wirkstärke eine im Sinne des § 35 SGB V geeignete Vergleichsgröße ermittelt wird.

Die Festbetragshöhe ist im Übrigen nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

#### Einwand (5):

- Die Bioaktivität von Erypo ist um 8% höher als die Bioaktivität von Epoetin zeta. Diesen Umstand sieht die EMA als Grund für Unterschiede in der Epoetin Dosierung zwischen alfa und zeta.

#### Stellungnahme:

Unterschiede in der Dosierung zwischen Epoetin alfa und zeta lassen sich aus den Fachinformationen nicht ableiten. Sowohl die Dosierungen in den Korrektur-, als auch in den Erhaltungsphasen sind für Epoetin alfa und zeta identisch; dies gilt für pädiatrische ebenso, wie für erwachsene Patienten unter Hämodialyse und ebenfalls für Patienten unter Peritonealdialyse.

Auch dieses Argument wurde im Kontext der Vergleichsgrößen und ihres Verhältnisses zueinander eingebracht. Die Berechnung der Vergleichsgröße basiert jedoch auf der so genannten verordnungsgewichteten durchschnittlichen Einzel- oder Gesamtwirkstärke (s. o.) Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen ärztlichen Verordnungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten ermittelt. Unmittelbare Dosisvergleiche (rmTDs oder DDDs) sind nicht Gegenstand der Vergleichsgrößen-Bildung. Die gewählte Methodik entspricht den Entscheidungsgrundlagen des G-BA vom 19. Juli 2007.

Der G-BA hat davon auszugehen, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenbildungskriterien der definierten Festbetragsgruppe erfüllen. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen nationalen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass sämtliche, in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der ärztlichen Verordnungspraxis in der Bundesrepublik Deutschland, ist willkürfrei, transparent und nachvollziehbar.

#### Einwand (6):

- Zum Zeitpunkt der Berechnung der ordnungsgewichteten Vergleichsgröße lagen für PEG-Epoetin noch keine Ordnungsdaten vor, so dass auch die verschiedenen Dosisstärken nicht ordnungsproportional dargestellt werden konnten. Die vorläufige Vergleichsgröße ist daher mit 138 zu niedrig.

In einer Phase-III-Studie lag die PEG-Epoetin-Erhaltungsdosis bei 150 µg/4 Wochen (renale Anämie), bzw. bei 150 bis 600 µg/3 Wochen. Diese Dosierungen in Verbindung mit den Umstellungsschemata der Hersteller führen zu Gunsten von PEG-Epoetin zu einem überhöhten Festbetrag, da die verschiedenen Dosisstärken nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Die Verwendung des Wertes 28 für das „monatliche“ Therapieintervall ist unkorrekt. Vielmehr ist der Monat mit 30 Tagen anzusetzen.

#### Stellungnahme:

Die Eingruppierung des PEG-Epoetins beta ist nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens. Das Stellungnahmeverfahren zur Eingruppierung von PEG-Epoetin beta lief nahezu parallel. Die Auswertung hierzu ist noch nicht erfolgt.

#### Einwand (7):

- Die vom G-BA verwendete Methode weicht stark von den Verhältnissen ab, die durch die Verwendung der DDD zustande kämen. Dadurch kommt es zu falschen Ergebnissen. So weichen die VG und die WHO-DDD bei Darbepoetin und bei Erythropoetin um 42 % ab. Die DDD stellt für alle nachvollziehbar die Äquivalenz der Wirkstoffe dar.

#### Stellungnahme:

In dem aufgezeigten Beispiel werden die DDD-Relationen von Darbepoetin, Erythropoetin und PEG-Epoetin beta den Relationen der Vergleichsgrößen dieser Wirkstoffe gegenübergestellt. Dabei werden die DDD- und die VG-Relationen auf PEG-Epoetin beta bezogen.

Die Berechnung der Vergleichsgröße basiert jedoch auf der so genannten verordnungsgewichteten durchschnittlichen Einzel- oder Gesamtwirkstärke. Diese Methodik basiert nicht zuletzt auf Vorschläge der pharmazeutischen Unternehmer. Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen ärztlichen Verordnungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten ermittelt. Dosisvergleiche (rmTDs oder DDDs) werden nicht unmittelbar zur VG-Bildung verwendet. Das gewählte Verfahren entspricht den Entscheidungsgrundlagen des G-BA vom 19. Juli 2007. Der G-BA hat davon auszugehen, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenbildungskriterien der definierten Festbetragsgruppe erfüllen. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen nationalen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten.

Das Verfahren hat den Vorteil, dass sämtliche, in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der ärztlichen Verordnungspraxis in der Bundesrepublik Deutschland, ist willkürfrei, transparent und nachvollziehbar.

#### Einwand (8):

- Es wird an die Problematik der PRCA (pure red cell aplasia) erinnert, bei der winzige Veränderungen im Produkt bei einzelnen Patienten zu gravierenden Auswirkungen führte (Bildung von Anti-EPO-Antikörpern mit schwersten Anämien).

#### Stellungnahme:

Das Beispiel der PRCA ist nicht geeignet, die Modifikationen des Wirkstoffs Epoetin als unterschiedliche Substanzen auszuweisen. Die beobachteten Fälle dieser schwerwiegenden Nebenwirkung, deren Häufigkeit in den Jahren zwischen 1997 und 2002 massiv zunahm, bezogen sich in erster Linie auf das Präparat Eprex<sup>®</sup> (Epoetin alfa). Jedoch waren andere, ebenfalls Epoetin alfa enthaltende Arzneimittel, z. B. Epogen<sup>®</sup> oder Procrit<sup>®</sup>, – entsprechend einer Auswertung der FDA vom Juli 1997 bis Dezember 2002 - nur in Einzelfällen oder nicht betroffen<sup>1</sup>. Analysen ließen darauf schließen, dass nicht die Molekülidentität als solche oder Produktionsfehler, sondern insbesondere generelle Unterschiede der Arzneimittelherstellung die Ursache waren (z. B. Umstellung von humanem Serumalbumin als Stabilisator auf Polysorbat 80 und Glycin in Eprex<sup>®</sup> ab dem Jahr 1998), die zu einer erhöhten Immunogenität geführt haben können („No irregularities in the manufacturing process or in the epoetin alfa molecule in the bulk or the finished product were identified. However, additional, previously undetected compounds were observed in an experimental high performance liquid chromatography (HPLC) elution profile of EPREX<sup>®</sup>“<sup>2</sup>). Nach einem Anstieg der Fälle bis zum Jahr 2001 nahm die Inzidenz dieser Anämieform nach Einführung entsprechender Drug-Monitoring-Programme und Hinweisen zum Umgang mit diesen Arzneimitteln (z. B. Lagerung, Applikationsweg) weltweit wieder um mehr als 80 % ab.<sup>3</sup>

Des Weiteren wurde auch eine Kreuzreaktivität der Erythropoetin-Antikörper mit allen erythropoetischen Proteinen festgestellt<sup>4,5</sup>.

---

1 Locatelli F et al. Erythropoiesis-stimulating agents and antibody-mediated pure red-cell aplasia: where are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant* (2004); 19(2):228-293

2 Sharma B et al. Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX<sup>®</sup>. *EJHP* 5/2004 86-91

3 Bennett CL et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *NEJM* 2004; 351 (14): 1403-1408

4 Fachinformationen NeoRecormon<sup>®</sup>, Aranesp<sup>®</sup>, beide Stand Februar 2008

5 Nach den Angaben der Fachinformationen zu Retacrit<sup>®</sup> (Epoetin zeta), Stand Dezember 2007, und Dynepo (Epoetin delta), Stand Februar 2008, liegen zur Immunogenität noch keine aussagefähigen Daten vor.

Dies verdeutlicht ebenfalls, dass eine erhöhte Immunogenität kein spezifisches Problem einer der in der Festbetragsgruppe beschriebenen Epoetin-Modifikationen darstellt. Bereits Änderungen des Herstellungsprozesses und/oder der pharmazeutischen Hilfsstoffe, aber auch unsachgemäße Handhabung können bei Erythropoetin, ebenso wie bei anderen biologischen Arzneimitteln, erhöhte Immunogenität auslösen. Diese kann auch chargenspezifisch auftreten. Dessen ist sich auch der Stellungnehmer bewusst, indem er von Veränderungen im Produkt spricht.

Der Anspruch einer jeweils eigenen Vergleichsgröße bleibt aus diesem Vortrag unbegründet.

#### Einwand (9):

- Bei den Epoetinen gibt es für die gemeinsame Leitindikation (die renale Anämie) unterschiedliche zugelassene Applikationswege. Dies weist darauf hin, dass offensichtlich Unterschiede zwischen den verschiedenen Epoetinen vorliegen. Während die Biosimilars zu „Epoetin alfa“ und „Epoetin zeta“ bei der chronischen Niereninsuffizienz intravenös verabreicht werden müssen, können die Originale des „Epoetin alfa“ und des „Epoetin beta“ bei derselben Indikation sowohl intravenös als auch subkutan gegeben werden. Daraus ergibt sich, dass es sich um unterschiedliche Substanzen handelt, denen auch eigene Vergleichsgrößen zugestanden werden sollte.

#### Stellungnahme:

Ab Mitte der 90iger Jahre wurde zunehmend die subkutane gegenüber der intravenösen Applikation von Epoetin bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bevorzugt. So ließ sich bei fehlendem intravenösem Zugang eine Venenpunktion vermeiden, eine Handhabung durch den Patienten wurde möglich und es verband sich damit die Erwartung einer Kostenersparnis. Mit dieser Änderung korrelierte jedoch die Häufung der PRCA von wenigen Einzelfällen in den Jahren 1988 bis 1998 auf 191 vollständig dokumentierte und von der FDA ausgewertete Fälle bis zum April 2004.

Nahezu alle dieser Patienten hatten Epoetin subkutan erhalten. Hieraus resultierte die Empfehlung, die subkutane Anwendung von Epoetin bei Patienten mit renal bedingter Anämie zu vermeiden bzw. als kontraindiziert anzusehen.

Die aktuellen Zulassungen der erstzugelassenen Epoetin alfa und beta enthaltenden Arzneimittel<sup>6</sup> sehen die intravenöse oder subkutane Anwendung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung vor. Das Gleiche gilt für Epoetin delta und Darbepoetin alfa.<sup>7</sup> Bei allen als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimitteln - dies betrifft sowohl Epoetin alfa (Abseamed<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup>) als auch Epoetin zeta (Retacrit<sup>®</sup>, Silapo<sup>®</sup>) - ist Epoetin bei Patienten mit renaler Anämie nur intravenös zu geben, da bei diesen Patienten die Daten zur Immunogenität bei subkutaner Anwendung derzeit nicht ausreichen. Dieser Sachverhalt spricht zwar für Unterschiede im Umfang des Erkenntnismaterials der erst im Oktober 2007 eingeführten Biosimilars im Vergleich zu den Erstausbietern, aber nicht für einen Unterschied zwischen einzelnen Epoetinmodifikationen (z. B. Epoetin alfa vs. Epoetin zeta) als eigenständige unterschiedliche Substanzen.

#### 4.5 Sonstige Einwände

##### Einwand (10):

- Bei den unter „Erythropoetin“ subsumierten Substanzen handelt es sich um biotechnologisch hergestellte Produkte, die nur eingeschränkt vergleichbar sind; weswegen hier die Nachahmer auch Biosimilars genannt werden. Im biotechnologischen Bereich, in dem kleinste Unterschiede in der Produktion grundlegende Auswirkungen auf die Eigenschaften der Substanzen haben können, genügt dies allerdings nicht.

##### Stellungnahme:

Bei allen o. g. Substanzen handelt es sich um gentechnisch hergestellte Kopien des endogenen humanen Glykoproteins Erythropoetin, das als mitosestimulierender Faktor und Differenzierungshormon die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellenkompartiments stimuliert. Wie bei Epoetin alfa, beta und delta handelt es sich auch bei Epoetin zeta um ein Glykoprotein aus 165 Aminosäuren mit zwei Disulfidbrücken und vier Kohlenhydratketten (drei Stickstoff-gebundene und eine Sauerstoff-gebundene Kette). Unterschiede der Kohlenhydratzusammensetzung beeinflussen nicht die übereinstimmende Identität der aktiven Substanz der in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe unter dem Wirkstoff Erythropoetin subsumierten Epoetin-Modifikationen.

---

6 Fachinformation Erypo/Erypo FS, Stand Mai 2008; Fachinformation NeoRecormon<sup>®</sup> Stand Februar 2008

7 Fachinformationen Dynepo<sup>®</sup> und Aranesp<sup>®</sup>, beide Stand Februar 2008,

#### Einwand (11)

- Da Biosimilars nicht wirkstoffgleich sondern wirkstoffähnlich sind, sind Eingruppierungen mit dem Wirkstoff Epoetin alfa ohne Stellungnahmeverfahren bedenklich und überprüfungswürdig.

#### Stellungnahme:

Die Eingruppierung des Epoetin alfa ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens. Dennoch kann die Aussage getroffen werden, dass Epoetin-alfa-haltige Arzneimittel denselben Wirkstoff enthalten. Molekulargewicht und Molekularstruktur sind identisch. Bei den Epoetinen handelt es sich um gentechnisch hergestellte Kopien des endogenen humanen Glykoproteins Erythropoetin.

#### Einwand (12):

- Es ist nicht sachgerecht, wenn für ein nicht namensgleiches Biosimilar wie Epoetin zeta ein Anhörungsverfahren durchgeführt wird und für namensgleiche Biosimilars nicht.

#### Stellungnahme:

Bei „Epoetin“ handelt es sich stets um einen Wirkstoff mit gleicher Aminosäuresequenz und Glykosylierungsstellen. Epoetine sind gentechnisch hergestellte Kopien des endogenen humanen Glykoproteins Erythropoetin; die rekombinanten EPO-Varianten unterscheiden sich vom natürlichen Molekül lediglich in der Glykosylierung. Unterscheidungen zwischen den gentechnisch hergestellten Glykosylierungsvarianten werden durch Anfügung eines griechischen Buchstabens an „Epoetin“ deutlich. Unterschiede der Kohlenhydratzusammensetzung beeinflussen nicht die übereinstimmende Identität der aktiven Substanz der in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe unter dem Wirkstoff Erythropoetin subsumierten Epoetin-Modifikationen. Für alle Epoetine gilt allerdings, dass sie dieselben pharmakodynamischen Eigenschaften haben.

Das Stellungnahmeverfahren zur Eingruppierung dieser Glykosylierungsvariante von Epoetin war daher zwar rechtlich nicht zwingend notwendig, es wurde aber dennoch aus Gründen der Transparenz durchgeführt.

#### Einwand (13):

- Erypo ist zwischenzeitlich mit einem Sicherheitssystem zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen ausgestattet.

#### Stellungnahme:

Dieser vorgetragene produktspezifische Aspekt ist kein Kriterium der Festbetragsregelung.

#### Fazit:

Die vorgeschlagene Zusammenfassung der Wirkstoffe sowie die Zuordnung einer Vergleichsgröße, jeweils zu dem Wirkstoff Erythropoetin und zu dem Wirkstoff Darbepoetin alfa, sind sachgerecht und entsprechen den Vorgaben des § 35 SGB V.

Siegburg, den 18. Dezember 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V  
Hess



## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 28. März 2008 bis 30. April 2008 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Verbänden mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

<b>Firma</b>	<b>Strasse</b>	<b>Ort</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6	83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

## 5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (08.01.2008)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Abteilung Arzneimittel**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Abs. 2 SGB V

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ihr Ansprechpartner:**  
Dr. Monika Schütte

**Telefon:**  
02241 9388395

**Telefax:**  
02241 938836

**E-Mail:**  
monika.schutte@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
MGS/ CK

**Datum:**  
28. März 2008

### **Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V – Tranche 08/02**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 4. März 2008 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 durchzuführen:

Änderung der Anlage 2 der AMR in Stufe 1 (Aktualisierung):

- Mesalazin, Gruppe 1

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

- Antianämika, andere, Gruppe 1
- Cefalosporine, Gruppe 2

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

**30. April 2008**

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".



**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**

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

**Bitte beachten Sie weiterhin**, dass wir mit diesem Anschreiben drei Stellungnahmeverfahren einleiten. Sollten Sie zu mehr als einer dieser Festbetragsgruppen Stellung nehmen, so bitten wir darum, pro Festbetragsgruppe eine gesonderte Stellungnahme zu verfassen.

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

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

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Dr. Monika Schutte  
Referentin

**Anlagen**

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

**Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**

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

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

Stand 04.03.2008

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

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

**Aktualisierung von bestehenden Festbetragsgruppen**

<b>Stufe:</b>	2	
<b>Wirkstoffgruppe:</b>	Antianämika, andere	
<b>Festbetragsgruppe:</b>	1	
<b>Status:</b>	verschreibungspflichtig	
<b>Wirkstoffe/ Vergleichsgrößen:</b>	Darbepoetin	222
	Darbepoetin alfa	
	Erythropoetin	50892
	Epoetin alfa	
	Epoetin beta	
	Epoetin delta	
	<b>Epoetin zeta</b>	
	PEG-Epoetin beta*	143
	Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	
<b>Gruppenbeschreibung:</b>	parenterale Darreichungsformen	
<b>Darreichungsformen:</b>	Durchstechflaschen, Fertigspritzen, Injektionsflaschen, Trockensubstanz, Injektor, Patrone	
<b>Berechnung der Vergleichsgröße:</b>	Gemäß Abschnitt C, § 4 der Entscheidungsgrundlagen mit Beschluss vom 19. Juli 2007.	

\*(Verfahren zur Eingruppierung von PEG-Epoetin beta zurzeit noch nicht abgeschlossen)

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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Epoetin zeta</b>	
<b>Präparat:</b>	Silapo	Retacrit
<b>Hersteller:</b>	Cell Pharm	Hospira
<b>Darreichungsform:</b>	Fertigspritze	Fertigspritze
<b>Wirkstärke:</b>	6000 I.E. = 0,12 wvg 10000 I.E. = 0,20 wvg 12000 I.E. = 0,24 wvg 18000 I.E. = 0,35 wvg 20000 I.E. = 0,39 wvg 24000 I.E. = 0,47 wvg 30000 I.E. = 0,59 wvg 36000 I.E. = 0,71 wvg 40000 I.E. = 0,79 wvg 48000 I.E. = 0,94 wvg 60000 I.E. = 1,18 wvg	
<b>Packungsgröße:</b>	1	

# Neufestsetzung

zum 01.07.2007

## Antianämika, andere

Gruppe: 1 ..... Faktor: 0,7

parenterale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Durchstechflaschen, Fertigspritzen, Injektionsflaschen, Trockensubstanz, Injektor, Patrone

### Einzelwirkstoff

### Kürzel    Vergleichsgröße

Darbepoetin

DPON    222

Darbepoetin alfa

Erythropoetin

EPON    50892

Epoetin alfa

Epoetin beta

Epoetin delta

<b>Wirkstärkenvergleichsgröße</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Festbetrag *</b>	<b>Zuzahlungsbefreiungsgrenzen *</b>
0,06	1	52,65	39,75
0,09	1	74,68	55,17
0,12	1	96,90	70,71
0,18	1	141,63	102,03
0,2	1	156,63	112,53
0,24	1	186,69	133,58
0,27	1	209,32	149,43
0,35	1	269,88	191,80
0,36	1	277,47	197,12
0,39	1	300,27	213,09
0,45	1	345,98	245,08
0,47	1	361,26	255,77
0,54	1	414,80	293,25
0,59	1	453,12	320,07
0,68	1	522,28	368,48
0,71	1	545,38	384,66



**Neufestsetzung**

zum 01.07.2007

**Antianämika, andere**

		<b>Gruppe: 1</b>	<b>Faktor: 0,7</b>	
<b>Wirkstärkenvergleichsgröße</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Festbetrag *</b>	<b>Zuzahlungsbefreiungsgrenzen *</b>	
0,72	1	553,08	390,05	
0,79	1	607,07	427,84	
0,9	1	692,10	487,36	
0,94	1	723,08	509,05	
0,98	1	754,09	530,75	
1,08	1	831,71	585,08	
1,18	1	909,48	639,54	
1,35	1	1042,02	732,31	
1,44	1	1112,33	781,52	
1,8	1	1394,41	979,00	
1,96	1	1520,18	1067,01	
2,25	1	1748,66	1226,95	
2,34	1	1819,70	1276,68	15.9.07
2,36	1	1835,49	1287,73	
2,7	1	2104,41	1475,98	
3,14	1	2453,43	1720,30	
4,72	1	3714,43	2602,98	

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

**WINAPO Lauer-Taxe**
**Stand: 15.02.2008**
**21.02.2008 12:46:08**

Artikelnr.	Artikelname	enge	G Anbi et e-VK	FB	S	FestbetragsgruppA l e Einh
P6079971	RETACRIT 1 000 I.E./0,3 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Spr.	6 N1	HO SPI 64,20	-,-		r St
P6079988	RETACRIT 2 000 I.E./0,6 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Spr.	6 N1	HO SPI 119,04	-,-		r St
P6079994	RETACRIT 3 000 I.E./0,9 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Spr.	6 N1	HO SPI 173,94	-,-		r St
P6080000	RETACRIT 4 000 I.E./0,4 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Spr.	6 N1	HO SPI 228,83	-,-		r St
P6080017	RETACRIT 5 000 I.E./0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Spr.	6 N1	HO SPI 283,70	-,-		r St
P6080023	RETACRIT 6 000 I.E./0,6 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Spr.	6 N1	HO SPI 338,57	-,-		r St
P6080046	RETACRIT 8 000 I.E./0,8 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Spr.	6 N1	HO SPI 448,34	-,-		r St
P6080052	RETACRIT 10 000 I.E./1,0 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Sp.	6 N1	HO SPI 555,36	-,-		r St
P6080069	RETACRIT 40 000 I.E./1,0 ml Inj.Lsg.i.e.Fert.Sp.	1 N1	HO SPI 417,02	-,-		r St

**WINAPO Lauer-Taxe**
**Stand: 15.02.2008**
**21.02.2008 12:45:15**

Artikelnr.	Artikelname	enge	G Anbi et e-VK	FB	S	FestbetragsgruppA l e Einh
P2129939	SILAPO 1 000 I.E./0,3 ml Fertigspr.	6X1 N1	CELLP 69,96	-,-		r St
P2157214	SILAPO 2 000 I.E./0,6 ml Fertigspr.	6X1 N1	CELLP 129,95	-,-		r St
P2157220	SILAPO 3 000 I.E./0,9 ml Fertigspr.	6X1 N1	CELLP 189,95	-,-		r St
P2239248	SILAPO 4 000 I.E./0,4 ml Fertigspr.	6X1 N1	CELLP 259,96	-,-		r St
P2251686	SILAPO 5 000 I.E./0,5 ml Fertigspr.	6X1 N1	CELLP 309,95	-,-		r St
P2251692	SILAPO 6 000 I.E./0,6 ml Fertigspr.	6X1 N1	CELLP 369,95	-,-		r St
P2290605	SILAPO 8 000 I.E./0,8 ml Fertigspr.	6X1 N1	CELLP 499,95	-,-		r St
P2343419	SILAPO 10 000 I.E./1,0 ml Fertigspr.	1 N1	CELLP 109,96	-,-		r St
P2343425	SILAPO 20 000 I.E./0,5 ml Fertigspr.	1 N1	CELLP 220,00	-,-		r St
P2351212	SILAPO 30 000 I.E./0,75 ml Fertigspr.	1 N1	CELLP 321,95	-,-		r St
P2361216	SILAPO 40 000 I.E./1,0 ml Fertigspr.	1 N1	CELLP 424,90	-,-		r St