



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X
(Vergleichsgrößenaktualisierung) – Virustatika mit Wirkung
auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 16. September 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekostenermittlung	5
4. Verfahrensablauf	6
5. Anlage	8
6. Beschluss.....	15
7. Anhang.....	17
7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V.....	17
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	21
1.2 Mündliche Anhörung	21
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	21
2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	21
2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	22
2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	22
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)	23
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	48

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation 57

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Neubildung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V erfüllt.

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

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe "Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1" in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Aciclovir	21621
	Brivudin	875
	Famciclovir	6321
	Valaciclovir	17713
	Valaciclovir hydrochlorid	
	Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser	

Gruppenbeschreibung: feste orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Filmtabletten, Tabletten"

In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ eingefügt.

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

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Wirkstoffgruppe der direkt wirkenden antiviralen Mittel, Nukleoside und Nukleotide (ATC-Code J05AB) und sind unter anderem wirksam gegen Varicella-Zoster-Viren. Nach Umwandlung in phosphorylierte Derivate in infizierten Zellen kommt es über mehrere Einzelschritte insgesamt zu einer Hemmung der Virusreplikation. Alle vier Wirkstoffe greifen in die virale DNA-Synthese und damit in die Replikation des viralen Genoms ein. Den Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Virustatika aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Herpes zoster“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Unter das gemeinsame Anwendungsgebiet „Herpes zoster“ fällt auch die Manifestation am Auge („Zoster ophthalmicus“). Von dem Anwendungsgebiet „Herpes simplex“ sind zudem „Herpes simplex-Infektionen der Augen“ umfasst.

Die bereits bestehende Festbetragsgruppe „Aciclovir, Gruppe 1“ in Stufe 1 kann mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Aciclovir außer Kraft treten.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Verfo) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 3 Anlage I zum 4. Kapitel Verfo beschriebenen Methodik bestimmt.

Nach § 43 der Arzneimittel-Richtlinie sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Verordnungsdaten nach § 35 Absatz 5 Satz 7 SGB V gemäß § 35 Absatz 5 Satz 3 SGB V zu aktualisieren. Daher wird die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie unter der einschlägigen Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße (Anlage I zum 4. Kapitel Verfo) um die Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ ergänzt.

Zu im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einwände im Einzelnen:

- Hinsichtlich des Wirkmechanismus greifen die einbezogenen Nukleosidanaloga in die virale DNA-Synthese und damit in die Replikation des viralen Genoms ein. Unterschiede in der konkreten Interaktion mit der DNA-Polymerase stehen der Feststellung des vergleichbaren Wirkmechanismus nicht entgegen.

- Im Stellungnahmeverfahren dargelegte Unterschiede in der Pharmakokinetik sind zwar als Kriterium für die Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V grundsätzlich relevant, stehen aber in diesem Fall einer pharmakologischen Vergleichbarkeit der einbezogenen Wirkstoffe ebenfalls nicht entgegen. Ob sich aus den pharmakokinetischen Unterschieden ein möglicher therapeutischer Vorteil für Brivudin im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ergibt, ist anhand von Ergebnissen klinischer Studien auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu bewerten. Entsprechende Nachweise konnten anhand der vorgelegten Literatur nicht erbracht werden.
- Auf Basis der vorgelegten randomisierten kontrollierten Studie Wassilew SW, Wutzler P, 2003, ergaben sich im Vergleich von Brivudin gegenüber Aciclovir in den Endpunkten Zeitdauer vom Therapiebeginn bis zur letzten Neubildung von Bläschen, Zeit bis zur beginnenden bzw. vollständigen Verkrustung, bis zum Abfall des Schorfs und bis zum Nachlassen der akuten Schmerzen keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede. Zu den von den Stellungnehmern angeführten möglichen Vorteilen von Brivudin hinsichtlich des Auftretens einer postzosterischen Neuralgie wurden keine ausreichend validen Daten vorgelegt. Zusammenfassend ergibt sich kein therapeutischer Vorteil für einen der einbezogenen Wirkstoffe, der gegen die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung spricht.
- Auch einzelne Unterschiede in Gegenanzeigen, Wechselwirkungen oder Warnhinweisen stehen einer Festbetragsgruppenbildung grundsätzlich nicht entgegen, sondern sind im jeweiligen Einzelfall bei der Behandlung zu prüfen und zu berücksichtigen. Für die konkret vom Stellungnehmer genannten Gegenanzeigen bei Brivudin bezogen auf eine Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen oder dem Einsatz bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten stehen mit den anderen von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffen einschließlich Aciclovir Therapiealternativen zur Verfügung. Für die Behandlung von Kindern kann Aciclovir eingesetzt werden.
- Angaben zur Resistenzentwicklung, die sich in allen Fachinformationen der einbezogenen Wirkstoffe finden, rechtfertigen keine Ausgruppierung eines der Wirkstoffe aus der Festbetragsgruppe. Es liegt in der Verantwortung der / des behandelnden Ärztin / Arztes, im individuellen Fall ein geeignetes Arzneimittel zu verordnen.
- Aus gegebenenfalls erforderlichen Dosisanpassungen der Wirkstoffe Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ergibt sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten.
- Auch führen Unterschiede in der Applikationshäufigkeit nicht per se zu einem therapeutischen Vorteil für den Wirkstoff Brivudin, der einer Einbeziehung in die Festbetragsgruppe entgegensteht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Neubildung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 17. August 2020, 14. September 2020 und 12. Oktober 2020 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. November 2020 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 5. Juli 2021 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Neubildung der Festbetragsgruppe wurde am 10. August 2021 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17.08.2020 14.09.2020 12.10.2020	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	10.11.2020	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X
Unterausschuss Arzneimittel	10.03.2021	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	17.05.2021	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	08.06.2021	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	05.07.2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10.08.2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	16.09.2021	Beschlussfassung

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Vergleichsgröße nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoffe

Aciclovir

Brivudin

Famciclovir

Valaciclovir

Valaciclovir hydrochlorid
Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

feste orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Tabletten *

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

Vergleichsgröße nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Gesamtwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Gesamtwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Gesamtwirk- stärke
Aciclovir	5000	12,0	13	65000
Aciclovir	14000	20,2	21	294000
Aciclovir	20000	7,0	8	160000
Aciclovir	28000	60,8	61	1708000
Brivudin	875	100,0	101	88375
Famciclovir	1250	9,8	10	12500
Famciclovir	3750	15,3	16	60000
Famciclovir	5250	42,2	43	225750
Famciclovir	10500	32,7	33	346500
Valaciclovir	5000	18,2	19	95000
Valaciclovir	7000	1,9	2	14000
Valaciclovir	21000	79,9	80	1680000

Preis- und Produktstand: 01.06.2020 / Verordnungsdaten: 2019

Vergleichsgröße nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoff	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Aciclovir	2227000	103	21621
Brivudin	88375	101	875
Famciclovir	644750	102	6321
Valaciclovir	1789000	101	17713

Preis- und Produktstand: 01.06.2020 / Verordnungsdaten: 2019

Vergleichsgröße nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Aciclovir	21621
Brivudin	875
Famciclovir	6321
Valaciclovir Valaciclovir hydrochlorid Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser	17713

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
feste orale Darreichungsformen
Filmdtabletten, Tabletten *

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

Vergleichsgröße nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe: **Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren** **Gruppe 1**

gemeinsames Anwendungsgebiet: Herpes zoster
singuläres Anwendungsgebiet: kein
Präparate im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Herpes zoster	Herpes simplex	Zytomegalie
Aciclovir	x	x	
Brivudin	x		
Famciclovir	x	x	
Valaciclovir	x	x	x

Preis- und Produktstand: 01.06.2020 / Verordnungsdaten: 2019

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1.081,1 (Basis 2019)
 Umsatz (in Mio. EURO): 47,0

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,2 FTBL 1	0,2 TABL 1	0,3 FTBL 1	0,4 FTBL 1	0,6 FTBL 1	0,6 TABL 1	0,8 FTBL 1	0,9 TABL 1	1 TABL 1	1,2 FTBL 1	1,2 FTBL 1
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.											
ACICLOVIR 1A (ACVI)	77,70	7,19	100,00											
ACICLOVIR AL (ACVI)	74,57	6,80	92,81		13,92				18,91		22,55			
ACICLOVIR ARISTO (ACVI)	87,88	9,05	85,91		13,92				18,91		22,55			
ACICLOVIR BASICS (ACVI)	400,90	37,08	78,88		14,09				19,02		24,55			
ACICLOVIR BETA (ACVI)	0,49	0,05	39,78						19,02		24,87			
ACICLOVIR CHEPLA (ACVI)		0,00	39,73						46,86					
ACICLOVIR HEUMANN (ACVI)	42,55	3,94	39,73		13,91				18,91		22,55			
ACICLOVIR HEXAL (ACVI)	43,96	4,07	35,79		14,10				19,03		24,88			
ACICLOVIR RATIO (ACVI)	7,49	0,69	31,73		14,10				19,03		24,88			
ACICLOVIR STADA (ACVI)	42,35	3,92	31,04		13,89				18,91		22,51			
BRIVUDIN ARISTO (BRIV)	24,28	2,25	27,12									79,96		
BRIVUDIN BC (BRIV)	212,02	19,61	24,87									97,16		
BRIVUDIN GALEN (BRIV)		0,00	5,26									77,77		
FAMCICLOVIR 2CARE4 PHOENIX (FAVI)	0,11	0,01	5,26							192,41				
FAMCICLOVIR ABACUS PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,25							191,20				
FAMCICLOVIR ACA PHOENIX (FAVI)	1,42	0,13	5,24					145,30						
FAMCICLOVIR AXICORP PHOENIX (FAVI)	0,55	0,05	5,11							191,20				
FAMCICLOVIR BERAG PHOENIX (FAVI)	0,39	0,04	5,05											
FAMCICLOVIR CAREFARM PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,02											
FAMCICLOVIR CC PHOENIX (FAVI)	0,07	0,01	5,00											
FAMCICLOVIR EMRA PHOENIX (FAVI)	1,01	0,09	5,00					145,20			192,52			
FAMCICLOVIR EURIM PHOENIX (FAVI)	0,52	0,05	4,90					145,45			192,51			
FAMCICLOVIR GERKE PHOENIX (FAVI)	0,24	0,02	4,86					145,25			199,18			
FAMCICLOVIR KOHL PHOENIX (FAVI)	0,76	0,07	4,83					149,51			199,16			
FAMCICLOVIR ORI PHOENIX (FAVI)	0,04	0,00	4,76											
FAMCICLOVIR ORIGINALIS PHOENIX (FAVI)		0,00	4,76											
FAMCICLOVIR PHOENIX (FAVI)	1,29	0,12	4,76	51,67				165,40						
VALACICLOVIR 1A (VAVI)	6,33	0,59	4,64			32,96	60,98						107,61	130,01
VALACICLOVIR ABACUS GSK (VAVI)	0,85	0,08	4,06										88,14	
VALACICLOVIR ACA GSK (VAVI)	1,79	0,17	3,99										88,11	
VALACICLOVIR AURO (VAVI)	14,96	1,38	3,81			32,69							106,60	
VALACICLOVIR AXICORP GSK (VAVI)	0,17	0,02	2,43			32,69							88,80	
VALACICLOVIR BERAG GSK (VAVI)	0,11	0,01	2,41										89,42	
VALACICLOVIR BLUEF (VAVI)	8,30	0,77	2,40			32,69							106,60	
VALACICLOVIR CAREFARM GSK (VAVI)	0,91	0,08	1,64										88,06	
VALACICLOVIR EMRA GSK (VAVI)	2,11	0,20	1,55			32,69							88,05	
VALACICLOVIR EURIM GSK (VAVI)	0,58	0,05	1,36										88,23	
VALACICLOVIR GERKE GSK (VAVI)	1,33	0,12	1,30										88,23	
VALACICLOVIR GSK (VAVI)	1,77	0,16	1,18				46,02						157,73	
VALACICLOVIR HEXAL (VAVI)	10,23	0,95	1,02				36,03						122,77	130,02
VALACICLOVIR KOHL GSK (VAVI)	0,53	0,05	0,07				33,67						125,47	
VALACICLOVIR ORI GSK (VAVI)	0,22	0,02	0,02										88,06	
VALACICLOVIR ORIGINALIS GSK (VAVI)		0,00	0,00										88,14	
VALACICLOVIR PUREN (VAVI)		0,00	0,00			32,69							88,20	
Summen (Vo in Tsd.)	1.081,05			0,66	94,77	9,11	0,96	1,02	158,88	2,83	54,88	236,30	36,79	3,32
Anteilswerte (%)				0,06	8,77	0,84	0,09	0,09	14,70	0,26	5,08	21,86	3,40	0,31

Abkürzungen: Darreichungsformen Kürzel Laniform Wirkstoffe Kürzel Laniform
 FTBL Filmtabletten ACVI Aciclovir
 TABL Tabletten BRIV Brivudin
 FAVI Famciclovir
 VAVI Valaciclovir

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1.081,1 (Basis 2019)
 Umsatz (in Mio. EURO): 47,0

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				1,3 TABL 1	1,3 TABL1 1	1,7 FTBL 1
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.			
ACICLOVIR 1A (ACVI)	77,70	7,19	100,00	25,03	26,78	
ACICLOVIR AL (ACVI)	74,57	6,90	92,81	25,03	26,78	
ACICLOVIR ARISTO (ACVI)	97,88	9,05	85,91	25,05	26,78	
ACICLOVIR BASICS (ACVI)	400,90	37,08	76,86	25,48	28,04	
ACICLOVIR BETA (ACVI)	0,49	0,05	39,78	25,35		
ACICLOVIR CHEPLA (ACVI)		0,00	39,73			
ACICLOVIR HEUMANN (ACVI)	42,55	3,94	39,73	26,78	25,03	
ACICLOVIR HEXAL (ACVI)	43,96	4,07	35,79	25,35	28,05	
ACICLOVIR RATIO (ACVI)	7,49	0,69	31,73	25,49		
ACICLOVIR STADA (ACVI)	42,35	3,92	31,04	25,03	26,78	
BRIVUDIN ARISTO (BRIV)	24,28	2,25	27,12			
BRIVUDIN BC (BRIV)	212,02	19,61	24,87			
BRIVUDIN GALEN (BRIV)		0,00	5,26			
FAMCICLOVIR 2CARE4 PHOENIX (FAVI)	0,11	0,01	5,26			349,76
FAMCICLOVIR ABACUS PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,25			349,75
FAMCICLOVIR ACA PHOENIX (FAVI)	1,42	0,13	5,24			
FAMCICLOVIR AXICORP PHOENIX (FAVI)	0,55	0,05	5,11			407,28
FAMCICLOVIR BERAG PHOENIX (FAVI)	0,39	0,04	5,05			350,93
FAMCICLOVIR CAREFARM PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,02			349,63
FAMCICLOVIR CC PHOENIX (FAVI)	0,07	0,01	5,00			349,76
FAMCICLOVIR EMRA PHOENIX (FAVI)	1,01	0,09	5,00			390,21
FAMCICLOVIR EURIM PHOENIX (FAVI)	0,52	0,05	4,90			390,21
FAMCICLOVIR GERKE PHOENIX (FAVI)	0,24	0,02	4,86			349,63
FAMCICLOVIR KOHL PHOENIX (FAVI)	0,76	0,07	4,83			418,40
FAMCICLOVIR ORI PHOENIX (FAVI)	0,04	0,00	4,76			407,28
FAMCICLOVIR ORIGINALIS PHOENIX (FAVI)		0,00	4,76			349,75
FAMCICLOVIR PHOENIX (FAVI)	1,29	0,12	4,76			443,22
VALACICLOVIR 1A (VAVI)	6,33	0,59	4,64			
VALACICLOVIR ABACUS GSK (VAVI)	0,95	0,08	4,06			
VALACICLOVIR ACA GSK (VAVI)	1,79	0,17	3,99			
VALACICLOVIR AURO (VAVI)	14,96	1,38	3,81			
VALACICLOVIR AXICORP GSK (VAVI)	0,17	0,02	2,43			
VALACICLOVIR BERAG GSK (VAVI)	0,11	0,01	2,41			
VALACICLOVIR BLUEF (VAVI)	8,30	0,77	2,40			
VALACICLOVIR CAREFARM GSK (VAVI)	0,91	0,08	1,64			
VALACICLOVIR EMRA GSK (VAVI)	2,11	0,20	1,55			
VALACICLOVIR EURIM GSK (VAVI)	0,58	0,05	1,36			
VALACICLOVIR GERKE GSK (VAVI)	1,33	0,12	1,30			
VALACICLOVIR GSK (VAVI)	1,77	0,16	1,18			
VALACICLOVIR HEXAL (VAVI)	10,23	0,95	1,02			
VALACICLOVIR KOHL GSK (VAVI)	0,53	0,05	0,07			
VALACICLOVIR ORI GSK (VAVI)	0,22	0,02	0,02			
VALACICLOVIR ORIGINALIS GSK (VAVI)		0,00	0,00			
VALACICLOVIR PUREN (VAVI)		0,00	0,00			
Summen (Vo in Tsd.)	1.081,05			321,41	157,96	2,18
Anteilstwerte (%)				29,73	14,61	0,20

Abkürzungen:

Darreichungsformen Kürzel Langform
 FTBL Filmtabletten
 TABL Tabletten

Wirkstoffe Kürzel Langform
 ACVI Aciclovir
 BRIV Brivudin
 FAVI Famciclovir
 VAVI Valaciclovir

6. Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. September 2021 (BAnz AT 26.10.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die AM-RL wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX der AM-RL wird folgende Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Aciclovir	21621
	Brivudin	875
	Famciclovir	6321
	Valaciclovir	17713
	Valaciclovir hydrochlorid	
	Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser	
Gruppenbeschreibung:	feste orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Tabletten“	

2. In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößen-ermittlung nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ eingefügt.

- II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.
- III. Mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Aciclovir tritt die bestehende Festbetragsgruppe „Aciclovir, Gruppe 1“ in Stufe 1 außer Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 12. Oktober 2021
AZ 213 – 21432 – 01

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16. September 2021
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung)
- Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 16. September 2021 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 5. November 2021
BAnz AT 05.11.2021 B3

Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und
Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) –
Virustatika
mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. September 2021 (BAnz AT 26.10.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die AM-RL wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX der AM-RL wird folgende Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Aciclovir	21621
	Brivudin	875
	Famciclovir	6321
	Valaciclovir	17713
	Valaciclovir hydrochlorid	
	Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser	
Gruppenbeschreibung:	feste orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Tabletten“	

2. In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ eingefügt.

II.

Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

III.

Mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertig-
arzneimittel mit dem Wirkstoff Aciclovir tritt die bestehende Festbetragsgruppe „Aciclovir, Gruppe 1“ in Stufe 1 außer Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

4. denselben Wirkstoffen,
5. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
6. 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.

2. Bewertungsentscheidung

Siehe Tragende Gründe unter 2. Eckpunkte der Entscheidung.

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.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden 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.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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

Organisation	Straße	Ort
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 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 07.01.2021 B4).

(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 18. Juni 2021 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aristo Pharma GmbH	29.01.2021
Berlin-Chemie AG	04.02.2021
Hexal AG	04.02.2021
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	03.02.2021
Prof. em. Dr. Peter Wutzler	22.01.2021

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Aristo Pharma GmbH	Dietmar Schakau
Berlin-Chemie AG	Dr. Roger Limberg Dr. Robert Brinkmann
Hexal AG	Dr. Florian Losch Rudolf Poß
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	Lutz Boden

2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Aristo GmbH, Hr. Schakau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Berlin-Chemie AG, Hr. Dr. Limberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Berlin-Chemie AG, Hr. Dr. Brinkmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hexal AG, Hr. Dr. Losch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hexal AG, Hr. Poß	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BAH, Hr. Boden	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

1. Einwand:

Keine pharmakologische Vergleichbarkeit

Berlin Chemie / (BAH)

[...] In der Gesamtschau von Pharmakodynamik und -kinetik lassen sich zwei verschiedene pharmakologische Strategien unterscheiden, die auf Basis einer umfangreichen Grundlagenforschung gezielt verfolgt wurden:

- Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir wirken auf der Ebene der DNA-Polymerase und damit in einer früheren Phase der Virusreplikation als Brivudin. Auf Grund ihrer niedrigen Affinität zu den phosphorylierenden Enzymen erreichen sie aber deutlich später als Brivudin suffiziente intrazelluläre Hemmkonzentrationen.
- Brivudin entfaltet seine Wirkung erst in einer der DNA-Polymerase nachgelagerten Phase, erreicht aber schneller bzw. früher suffiziente Hemmkonzentrationen.

Diese unterschiedlichen Strategien bedingen Unterschiede in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik zwischen Brivudin und den Purin-basierten Nucleosidanaloga mit azyklischer Seitenkette, die im Folgenden dargestellt werden. Diese Unterschiede sind für einige Patientengruppen therapierelevant. Insgesamt erfüllt die vorgeschlagene Festbetragsgruppe somit nicht die gesetzliche Forderung der pharmakologischen Vergleichbarkeit.

Unterschiedliche Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus und umfasst u. a. die Wirkstärke, Ort der Wirkung und den Wirkmechanismus. Nach § 20 des 4. Kapitels Abs. 2 der Verfo des G-BA ist ein vergleichbarer Wirkmechanismus Voraussetzung für die pharmakologische Vergleichbarkeit. Der G-BA sieht den Wirkmechanismus für Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin als vergleichbar an. So begründet der G-BA „Nach Umwandlung in phosphorylierte Derivate in infizierten Zellen kommt es über mehrere Einzelschritte insgesamt zu einer Hemmung der Virusreplikation“. Dem ist deutlich zu widersprechen.

So ist die Hemmung der Virusreplikation nicht Wirkmechanismus, sondern ein wesentliches Therapieziel der Behandlung des Herpes zoster. Der G-BA verwechselt hier also die Begriffe „Therapieziel“ und „Wirkmechanismus“. Genauso könnte man behaupten, dass die verschiedenen Wirkmechanismen der hochaktiven antiretroviralen Therapie bei HIV vergleichbar sind, da diese die Hemmung der aktiven Virusreplikation verfolgen. Wie bei den unterschiedlichen Arzneistoffen bei HIV unterscheidet sich allerdings auch das Wirkprinzip von Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin (siehe Tabelle). Tatsächlich verfolgen die Nucleosid-analoga mit azyklischer Seitenkette Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir einen DNA-Kettenabbruch, während Brivudin zur Bildung von Nonsense DNA führt.

Wirkstoff	Aciclovir	Valaciclovir	Famciclovir	Brivudin
Ausgangsbasis	Purin	Purin	Purin	Pyrimidin
Modifikationsort	Desoxyribose	Desoxyribose	Desoxyribose	Base
Wirkprinzip	DNA-Kettenabbruch	DNA-Kettenabbruch	DNA-Kettenabbruch	Nonsense-DNA
Prodrug	nein	ja	ja	nein

Varizella-Zoster-Viren verfügen für ihre Replikation über virusspezifische Kinasen und Polymerasen, bedienen sich aber auch humaner Enzyme.^{1 2 3 4}

Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir wirken in aktivierter Form als Triphosphate einzig und allein an der viralen DNA-Polymerase, deren Aktivität sie funktional hemmen. Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir hindern die virale Polymerase an der Bildung viraler DNA-Stränge, so dass es zu einem so genannten Strang- oder Kettenabbruch kommt.^{5 6} Die aktiven Wirkformen binden kompetitiv irreversibel an die virale DNA-Polymerase und verhindern damit die Bildung eines DNA-Replikationskomplexes. Auf diese Weise wird die Virusreplikation gehemmt.^{5 6} Wie bereits dargestellt, wird die hemmende Wirkung an der DNA-Polymerase durch die offenkettigen Strukturen vermittelt, die den Desoxyribose-Ring natürlicher Nukleotide ersetzen.^{5 6}

Brivudin wird dagegen von der viralen DNA-Polymerase in gleicher Weise wie die physiologischen Substrate in Ketten eingebaut.^{7 8} Dies ist möglich, weil Brivudin analog zu den physiologischen Desoxynukleosiden über eine Desoxyribose-Struktur verfügt.⁸ Brivudin

1 Chen MS; Amico LA; Speelman DJ. Kinetics of the interaction of monophosphates of the antiviral nucleosides 2'-fluoro-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidine and (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine with thymidylate kinases from Vero cells and herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrob Agents Chemother* / 26/5 (778-780) /1984/ 2 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Valtrex® (Valaciclovir) 500 mg Filmtabletten. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG /2020/

3 HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Aciclovir 200 Heumann. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG /2015/

4 Phoenix Labs Unlimited Company. Fachinformation Famvir® (Famciclovir) 125mg/ -250mg/ -500mg. Phoenix Labs Unlimited Company /2019/

5 Leflore S; Anderson PL; Fletcher CV. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf* / 23/2 (131-142) /2000/

6 Wagstaff AJ; Faulds D; Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* / 47/1 (153-205) /1994/

7 Crea AE; Iafrate EM; Evangelista S; Manzini S. Cellular and human pharmacokinetics of brivudin, a new antiherpetic drug. *Rescent Res Devel Drug Metabol Disposition* / 2 (27-37) /2004/

8 De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol* / 68/12 (2301-2315) /2004/

hemmt die Virusreplikation somit nicht auf der Ebene der DNA-Polymerase, sondern entfaltet seine Wirkung als Bestandteil von Nonsense DNA⁹, die in nachgelagerten Schritten nicht transkribiert werden kann.^{9 10 11} Dieser Effekt wird durch die funktionelle Bromvinyluracil-Gruppe von Brivudin erreicht.⁸ Brivudin wirkt somit in einer späteren Phase der Virusreplikation als die Purin-basierten Wirkstoffe.

Die unterschiedliche Pharmakodynamik von Brivudin zeigt sich auch in der klinischen Anwendung. So kann Brivudin auch bei einer vorliegenden Resistenz gegenüber Aciclovir eingesetzt werden.¹²

Unterschiede in der Pharmakokinetik

[...] Da Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir anstelle der Desoxyribose lediglich azyklische Strukturen tragen, läuft die Phosphorylierung dieser Moleküle zum aktiven Triphosphat in anderer Weise und wesentlich langsamer ab als bei Brivudin. So wird Brivudin-Monophosphat durch eine virale Kinase zum Diphosphat phosphoryliert, während beispielsweise Aciclovir für diesen Schritt auf eine humane Kinase angewiesen ist.⁷

Auf Grund der für die physiologischen Substrate typischen Desoxyribose-Ringstruktur besitzt Brivudin eine deutlich höhere Affinität zu phosphorylierenden Enzymen als die Purin-basierten Wirkstoffe mit azyklischer Seitenkette. Dadurch wird Brivudin wesentlich effektiver in das aktive Triphosphat überführt als Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir. Bereits nach 20 bis 30 Minuten lassen sich maximale Konzentrationen an Brivudin-Triphosphat im Cytosol nachweisen. Der schnelle Anstieg der Brivudin-Triphosphat-Konzentrationen zeigt, dass die Phosphorylierung von Brivudin unmittelbar und effektiv erfolgt.¹³ Dagegen werden für Penciclovir, der aktiven Form von Famciclovir, erst nach 6 Stunden maximale Konzentrationen von Triphosphat erreicht. In der gleichen Untersuchung war Aciclovir-Triphosphat nicht in ausreichender Menge nachweisbar.¹⁴ Die hohe Phosphorylierungsgeschwindigkeit korreliert mit publizierten Ergebnissen, die Brivudin eine hohe Affinität für die virale Thymidinkinase bescheinigen.¹⁵

9 Sági J; Czuppon A; Kajtár M et al. Modified polynucleotides. VI. Properties of a synthetic DNA containing the anti-herpes agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. *Nucleic Acids Res* / 10/19 (6051-6066) /1982/

10 Mancini WR; De Clercq E; Prusoff WH. The relationship between incorporation of E-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine into herpes simplex virus type 1 DNA with virus infectivity and DNA integrity. *J Biol Chem* / 258/2 (792-795) /1983/

11 Yokota T; Konno K; Shigeta S; De Clercq E. Comparative inhibition of DNA polymerases from varicella zoster virus (TK+ and TK-) strains by (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine 5'-triphosphate. *Mol Pharmacol* / 26/2 (376-380) /1984/

12 Gross GE. Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie. AWMF S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“

AWMF-Register-Nr. 013-023 Gültig bis 05/2024 / Stand 05/2019/

13 Ciucci A; Iafrate EM; Manzini S; Giachetti A. Mechanism of antiviral action of (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU): direct evidence with (14C)BVDU in herpes simplex virus-infected cells. *Antiviral Chem Chemother* / 8/6 (565-571) /1997/

14 Earnshaw DL; Bacon TH; Darlison SJ et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and varicella-zoster virus. *Antimicrob Agents Chemother* / 36/12 (2747-2757) /1992/

15 Cheng YC; Dutschman G; De Clercq E et al. Differential affinities of 5-(2-halogenovinyl)-2'-deoxyuridines for deoxythymidine kinases of various origins. *Mol Pharmacol* / 20/1 (230-233) /1981/

Die Affinität zu phosphorylierenden Enzymen und die darauf beruhende Phosphorylierungsgeschwindigkeit ist im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der Virushemmung von Bedeutung. So bewirkte Brivudin in VZV-infizierten Zellen bereits nach 60 Minuten eine 75%ige und nach zwei Stunden eine 90%ige Hemmung der Virusvermehrung, während unter Aciclovir die Virusvermehrung nach vier Stunden erst zu 40 % und nach 20 Stunden nur zu 60 % gehemmt war⁷.

Die Desoxyribose-Struktur von Brivudin ist somit von entscheidender Bedeutung für das rasche Erreichen und den Erhalt suffizienter intrazellulärer Brivudin-Triphosphat-Hemmkonzentrationen. Dadurch erreicht Brivudin wesentlich schneller und früher hemmende Konzentrationen in VZV-befallenen Zellen als die anderen Wirkstoffe⁷ und kann eine suffiziente Hemmkonzentration auch bei einmal täglicher Einnahme aufrechterhalten.

Auch der Metabolismus und die Elimination zeigen die markanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Brivudin und den Purin-basierten Wirkstoffen auf: Aciclovir wird zum Großteil unverändert über die Niere ausgeschieden. Bei nierengesunden Patienten liegt die Halbwertszeit ungefähr bei 3 Stunden. Valaciclovir wird zu ca. 88 % zu Aciclovir umgewandelt und weist daher auch die von Aciclovir bekannte kurze terminale Halbwertszeit von ungefähr 3 Stunden auf. Famciclovir wird vorwiegend als Penciclovir und dessen 6-Desoxy-Vorstufe mit dem Urin eliminiert. Wie bei Aciclovir ist die terminale Halbwertszeit mit 2 Stunden sehr kurz (gemessen als Penciclovir). Demgegenüber weist Brivudin eine deutlich längere Halbwertszeit auf. So liegt die terminale Halbwertszeit von Brivudin bei ungefähr 16 Stunden. Weiterhin wird Brivudin nicht unverändert ausgeschieden (>99 %), sondern wird vor der Ausscheidung in erster Linie zum inaktiven Bromvinyluracil metabolisiert und als Uracilessigsäure ausgeschieden.

Bewertung:

Die von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe gehören zur Gruppe der Nukleoside und Nukleotide mit dem ATC-Code J05AB. Alle vier Wirkstoffe greifen in die virale DNA-Synthese und damit in die Replikation des viralen Genoms ein.

Dies gilt auch für den Wirkstoff Brivudin. Nach Angaben der Fachinformation zu Brivudin (Fachinformation Zostex®, Stand 6/2020) persistiert das gebildete Brivudin-Triphosphat „intrazellulär für mehr als 10 Stunden und interagiert mit der viralen DNA-Polymerase. Dieses Zusammenspiel resultiert in einer potenten Hemmung der viralen Replikation.“

Allgemein kann nach Lehrbuchangaben zwischen folgenden Zielorten für virusspezifische Chemotherapeutika und Wirkungsmechanismen unterschieden werden¹⁶:

- Spezifische Rezeptoren
- Penetration und „Uncoating“
- Transkription und DNA-Replikation
- Kapsidbildung und Virusgenomeinlagerung
- Virusausschleusung

¹⁶ Aktorius, Förstermann, Hofmann, Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10 Aufl., S. 874

Die Nucleosidanaloga haben ihren Angriffspunkt in der Transkription und DNA-Replikation. Die von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneistoffe dieser Wirkstoffgruppe weisen damit einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus auf. Unterschiede in der konkreten Interaktion mit der DNA-Polymerase stehen dieser Feststellung nicht entgegen.

Unterschiede in der Pharmakokinetik sind zwar als Kriterium für die Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V grundsätzlich relevant, stehen aber in diesem Fall einer pharmakologischen Vergleichbarkeit der einbezogenen Wirkstoffe ebenfalls nicht entgegen. Ob sich aus den genannten Unterschieden bezüglich des Zeitpunktes maximaler Konzentrationen an Brivudin-Triphosphat im Cytosol und der Geschwindigkeit der Hemmung der In-vitro-Replikation von VZV im Vergleich zu Aciclovir ein möglicher therapeutischer Vorteil ergibt, ist anhand der Ergebnisse klinischer Studien auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu bewerten (siehe Bewertung zu Einwand 5). Zum Aspekt einer möglichen Einschränkung von Therapiemöglichkeiten aufgrund der angeführten pharmakokinetischen Unterschiede siehe Bewertung zu den Einwänden 9 und 10.

2. Einwand:

Keine chemische Verwandtschaft

Berlin Chemie

[...]

Zwischen Brivudin und den Nucleosidanaloga mit azyklischer Seitenkette Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir besteht auf Grund wesentlicher chemisch-struktureller Unterschiede und der Interaktion mit unterschiedlichen pharmakologischen Zielstrukturen bzw. auf Grund spezifischer Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen (Nonsense DNA gegenüber Kettenabbruch) keine chemische Verwandtschaft im Sinne von § 21. Diese Unterschiede sind therapeutisch relevant.

Unterschiede in der Molekülstruktur

Die Wirkstoffe Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir basieren auf der Purinbase Guanin, bei der im Unterschied zu dem Nucleosid Desoxyguanosin der Desoxyribose-Ring durch eine offenkettige Struktur ersetzt wurde. Sie gehören damit in die Gruppe Nucleosidanaloga mit azyklischer Seitenkette. Die offenkettigen Strukturen sind für die Replikation von Varizella-Zoster-Viren (VZV) hemmende Wirkung entscheidend.

Brivudin besteht hingegen aus einer physiologisch nicht vorkommenden von Thymin abgeleiteten Pyrimidin-Base, die mit einer für Desoxynucleoside typischen unmodifizierten Desoxyribose-Ringstruktur verbunden ist^{17 18}. Die hemmende Wirkung von Brivudin wird über die modifizierte Pyrimidin-Base erreicht.

[Abb.]

17 Descamps J; De Clercq E. Specific phosphorylation of E-5-(2-iodovinyl)-2'-deoxyuridine by herpes simplex virus-infected cells. J. Biol. Chem / 256/12 (5973-5976) /1981/

18 Fyfe JA. Differential phosphorylation of (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine monophosphate by thymidylate kinases from herpes simplex viruses types 1 and 2 and varicella zoster virus. Mol Pharmacol / 21/2 (432-437) /1982/

Vereinfacht dargestellt, lassen sich die Wirkstoffe in zwei Gruppen unterteilen:

1. Wirkstoffe mit azyklischer Seitenkette, die aus einer physiologischen Nukleobase und einer unphysiologischen offenkettigen Struktur zusammengesetzt sind und deren hemmende Wirkung über die offenkettige Struktur vermittelt wird: Aciclovir, Valaciclovir (Prodrug) und Famciclovir (Prodrug).
2. Brivudin, das auf ein unphysiologisches Derivat einer Nukleobase aufbaut, die die hemmende Wirkung vermittelt und die an eine physiologische Desoxyribose gebunden ist.

Die Nucleosidanaloga mit azyklischer Seitenkette und Brivudin unterscheiden sich relevant. So besitzt Brivudin im Gegensatz zu Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir eine zyklische Desoxyribosestruktur sowie eine Bromvinyluracil-Gruppe. Diese Unterschiede führen zu therapeutisch relevanten Unterschieden der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik.

Auswirkung der Strukturunterschiede auf die Pharmakodynamik

Auf Grund der strukturellen chemischen Unterschiede entfaltet Brivudin seine antivirale Wirkung in ganz anderer Weise und an anderen Wirkorten als Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir.[...]

Brivudin hindert nicht die virale DNA-Polymerase an der Kettenbildung, sondern nachgelagert die Aktivität transkribierender Enzyme^{8 13}.

Brivudin besitzt daher distinkte Struktur-Wirkungs-Beziehungen und wirkt über andere virale Zielstrukturen als Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir bzw. entfaltet seine Wirkung nicht an der Zielstruktur der Purin-basierten Wirkstoffe mit azyklischer Seitenkette.

BAH

Während die Wirkstoffe Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir auf den Purinbasen Guanin und Adenin basieren, bei denen im Unterschied zu den Nucleosiden Desoxyguanosin und Desoxyadenosin der Desoxyribose-Ring durch eine offenkettige Struktur ersetzt wurde, besteht der Wirkstoff Brivudin aus einer physiologisch nicht vorkommenden, von Uracil abgeleiteten Pyrimidin-Base. Diese ist mit einer für Desoxynucleoside typischen unmodifizierten Desoxyribose-Ringstruktur verbunden. Die hemmende Wirkung von Brivudin wird über die modifizierte Pyrimidin-Base erreicht. Hingegen sind bei den erst genannten drei Wirkstoffen die offenkettigen Strukturen für die hemmende Wirkung auf die Replikation von Varizella-Zoster-Viren (VZV) maßgeblich. Damit wird deutlich, dass sich Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir chemisch von Brivudin unterscheiden.

Bewertung:

Entsprechend § 19 Abs. 1 Satz 1, 4. Kapitel VerfO kommt es für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit auf die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe an. Die Zuordnung zu einem Wirkprinzip auf der 4. Ebene der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation der WHO (ATC-Code) stellt dabei nur ein Aufgreifkriterium dar. Deshalb ist ergänzend zu prüfen, ob unter pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe (5. Ebene) von der Gruppenbildung auszuschließen oder in Untergruppen zusammenzufassen sind. Maßgebend für die Prüfung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen sind die in den §§ 20 bis 22 des 4. Kapitels VerfO genannten Kriterien. Auch die in § 21, 4. Kapitel VerfO beschriebene chemische Verwandtschaft stellt keine zwingende Voraussetzung dar, sondern ist ein weiterer Anhaltspunkt für die Annahme der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen. Nach § 21, 4. Kapitel VerfO 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 in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe gehören zu den Nucleosid-Analoga, bewirken aufgrund dessen eine Interaktion mit

der viralen DNA-Polymerase und greifen somit in die virale DNA-Synthese ein. Damit haben sie einen durch ihre molekulare Struktur als Nukleosid-Analoga bedingten gemeinsamen Wirkmechanismus, auch wenn sich die konkrete chemische Grundstruktur aufgrund der verschiedenen Ausgangsbasen entweder vom Purin- oder Pyrimidin-Typ unterscheidet.

3. Einwand:

Unterschiede in der Bioverfügbarkeit

Prof. Wutzler

Valaciclovir und Famciclovir unterscheiden sich von Aciclovir (oral) durch eine bessere *Bioverfügbarkeit der antiviralen Wirkstoffe*, wodurch eine Reduktion der Einnahmefrequenz von 5mal täglich auf 3mal täglich ermöglicht wird.

Valaciclovir (L-Valinester von Aciclovir) hat eine bessere Bioverfügbarkeit als Aciclovir, da es schneller im Darm resorbiert wird. Die im Vergleich zu Aciclovir (oral) bessere Bioverfügbarkeit von Famciclovir (Diazetylenester von Penciclovir) beruht darauf, dass Penciclovir-Triphosphat in mit Varicella-Zoster-Virus infizierten Zellen länger persistiert als Aciclovir-Triphosphat¹⁹.

Bewertung:

Nach § 35 Abs. 1 Satz 2 2. Halbsatz sind unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. Insofern handelt es sich um ein Prüfkriterium für Festbetragsgruppen der Stufe 1 auf der Ebene derselben Wirkstoffe. Darüber hinaus liegen keine Nachweise dafür vor, dass die angeführten Aspekte zu therapierelevanten Unterschieden zwischen den Wirkstoffen führen, zumal vom Stellungnehmer selbst auf die Gleichwertigkeit der Wirkstoffe in ihrer Wirksamkeit mit Blick auf die akute kutane Zostermanifestation hingewiesen wird (siehe Einwand 5). Aus der Reduktion der Einnahmefrequenz ergibt sich nicht per se ein therapeutischer Vorteil, der einer Festbetragsgruppenbildung entgegensteht.

4. Einwand:

Unterschiede in den Anwendungsgebieten

Aristo Pharma

[...] Die Ausführungen in den Tragenden Gründen sind eine extrem verkürzte und einseitige Auslegung der komplexen Anwendungsgebiete und Nebenwirkungsprofile „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“.

Ausweislich der Fachinformation hat Aciclovir 200 mg ausschließlich die Indikation Herpes simplex. Wir zitieren als Beispiel aus der FI Aciclovir Aristo® 200 mg Tabletten:

4.1 Anwendungsgebiete

19 Degreeef H. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. Int J Antimicrob Agents 4/4(S241-269)/1994/

Herpes simplex, insbesondere Herpes-genitalis-Infektionen der Haut und der Schleimhäute (primär sowie häufig rezidivierender Herpes genitalis), nicht jedoch bei Herpes-simplex-Infektionen bei Neugeborenen sowie schweren HSV-Erkrankungen bei immunsupprimierten Kindern. Der Versuch einer vorbeugenden Behandlung bei erwachsenen Patienten, die an sehr schweren Verlaufsformen sehr häufig wiederkehrender genitaler Herpes-simplex-Infektionen leiden, ist angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung Erwachsene: Bei Herpes-simplex-Infektionen beträgt die Dosis von Aciclovir Aristo® 200 mg Tabletten (1 Tablette) 5mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden (tägliche Gesamtdosis 1000 mg).

Aciclovir 200 mg hat keine Zulassung für Herpes Zoster (Gürtelrose) und somit gerade keinen „...gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.“ Die „Tragenden Gründe“ basieren hier auf einer fehlerhaften Interpretation der Fachinformation und falschen Annahme. Aciclovir 200 mg ist eine eigenständige Darreichungsform mit entsprechend getrennter Fachinformation und Zulassung und kann unter keinen Umständen in die Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ aufgenommen bzw. in die Vergleichsgrößenbildung einbezogen werden.

Die für die FB-Gruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ vorgesehenen Wirkstoffe/Darreichungsformen unterscheiden sich somit signifikant in den Anwendungsgebieten.

Derart unterschiedliche Indikationen können nicht in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 vermergt werden. Auch das Bundessozialgericht (BSG) hat eindeutig betont, dass der G-BA bei der Festbetragsgruppenbildung zwar ein Ermessen hat, seine Entscheidung dabei aber an der Zulassung und somit an den Anwendungsgebieten auszurichten hat. Wir zitieren:

„...Auch Wortlaut und Normsystematik des § 35 Abs 1 SGB V verdeutlichen, dass grundsätzlich für die Festbetragsgruppen auf die arzneimittelrechtliche Zulassung abzustellen ist. Das Prüfprogramm für die Bildung von Festbetragsgruppen weist breite sachliche Überschneidungen mit dem Arzneimittelrecht auf...“

Auch die Entstehungsgeschichte des § 35 SGB V belegt die Bedeutung der arzneimittelrechtlichen Zulassung als Ausgangspunkt der Gruppenbildung...“.

Aciclovir 200 mg kann daher in die FB-Gruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ nicht integriert werden.

Bewertung:

Dass einzelne Wirkstärken nicht für das gemeinsame Anwendungsgebiet „Herpes zoster“ zugelassen sind, steht der Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen. So sind aufgrund der höheren Dosierung bei Herpes zoster-Infektionen Arzneimittel mit Aciclovir 400 mg für Herpes zoster zugelassen und darüber hinaus auch für Herpes simplex-Infektionen (vgl. z.B. Fachinformation Aciclovir Aristo® 400 mg, Stand 7/2019). Somit ergibt sich für Arzneimittel mit Aciclovir in der Wirkstärke 200mg über das Anwendungsgebiet Herpes simplex-Infektionen die Verbindung zum gemeinsamen Anwendungsgebiet „Herpes zoster“ (vgl. 4.Kap. § 24 Abs. 2 Verfo). Arzneimittel mit Aciclovir in der Wirkstärke 200 mg weisen folglich kein singuläres Anwendungsgebiet auf.

5. Einwand:

Therapeutische Unterschiede

Berlin Chemie

Herpes Zoster-Erkrankungen können bei jungen Patienten milde verlaufen, zeigen aber gerade im Alter vielfach schwere Verläufe, an deren Ende eine dauerhafte Zerstörung von Geweben und/oder Sinnesorganen (z. B. Zoster ophthalmicus, Zoster oticus) mit Organausfall oder persistierenden Schmerzzuständen (postzosterische Neuralgie) stehen¹². Ein schneller Therapiebeginn reduziert die Dauer der Bildung von Zosterläsionen, beschleunigt die Heilung des Zosterexanthems und senkt die Dauer des zoster-assoziierten Schmerzes als Folge der effizienten Hemmung der VZV-Virusreplikation²⁰. Wichtigstes Ziel einer Zoster-Behandlung ist daher eine möglichst frühzeitige und suffiziente Hemmung der Virusreplikation¹². [...]

In einer randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit einer einwöchigen Therapie mit 1 x 125 mg/d Brivudin im Vergleich zur Standardtherapie mit 5 x 800 mg/d Aciclovir bei der Behandlung von immunkompetenten Patienten mit akutem Herpes zoster untersucht. An der Studie nahmen 1227 Patienten mit Herpes zoster teil, von denen 614 Brivudin und 613 Aciclovir erhielten. Die Hemmung der Virusreplikation begründet die Wirksamkeit von Zostex bei der Beschleunigung der Rückbildung der Hautmanifestationen bei Patienten im Frühstadium des Herpes zoster. Die hohe antivirale Wirksamkeit von Brivudin in vitro spiegelt sich wider in der überlegenen klinischen Wirksamkeit, die für die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum letztmaligen Auftreten neuer Bläschen in Vergleichsstudien mit Aciclovir beobachtet wurde: Im Mittel verringerte sich diese Zeit unter Brivudin (13,5 Stunden) gegenüber Aciclovir (18 Stunden) um 25 % (Fachinformation Zostex®, 2020)

Ein weiteres wichtiges Behandlungsziel bei Patienten mit akutem Zoster ist die Reduktion der Inzidenz der postzosterischen Neuralgie (PZN), der häufigsten Folgeerkrankung des Zosters¹². Die Inzidenz des Herpes zoster steigt im Alter stark an und es muss vermehrt mit Komplikationen gerechnet werden. Darüber hinaus war das relative Risiko für die Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie bei immunkompetenten Patienten über 50 Jahre, die wegen eines Herpes zoster behandelt worden waren, bei Brivudin um 25 % niedriger als bei Aciclovir (33 % bzw. 43 % aller Patienten berichteten von einer PZN) (Fachinformation Zostex®, 2020).

Vor diesem Hintergrund wird in der aktuellen AWMF-Leitlinie auf das Ergebnis eines systematischen Reviews verwiesen. Danach war weder unter Aciclovir noch unter Famciclovir im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Senkung der PZN-Inzidenz feststellbar¹². Im Gegensatz dazu wurden für Brivudin deutliche Unterschiede gesehen. Im Rahmen zweier RCTs wurde die Rate der PZN unter Brivudin und Aciclovir erhoben. In beiden Studien entwickelten deutlich weniger Patienten, die mit Brivudin behandelt worden waren, eine PZN. Die Unterschiede zu Aciclovir waren signifikant und klinisch relevant.¹²

Das primäre Ziel einer weiteren Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin im Hinblick auf die Schmerzlinderung bei Patienten mit Herpes zoster. Die Autoren dieser Studie sehen Brivudin als erste Wahl bei schweren Herpes-Zoster-

20 Wassilew SW; Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. Antivir Res / 59/1 (57-60) /2003/

Fällen, da es die Schmerzen früher kontrolliert und aufgrund der einmal täglichen Anwendung einfacher anzuwenden ist.²¹

Brivudin wird in einer Dosierung von einmal täglich 125 mg eingenommen und erreicht in dieser Dosierung im Behandlungszeitraum in VZV-befallenen Zellen eine suffiziente Hemmung der Virusreplikation²². [...]

Fazit: Die für Brivudin gezeigten klinischen Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der dargestellten pharmakologischen Unterschiede zu den anderen Wirkstoffen und zeigen, dass die Entwicklung von Brivudin zum Zeitpunkt der Markteinführung gemäß § 25 des 4. Kapitels Abs. 3 Nr. 1 der VerFO des G-BA einen bis dato nicht übertroffenen therapeutischen Fortschritt erbracht hat, der entsprechend den Anforderungen des § 27 des 4. Kapitels Abs. 2 bis 5 der VerFO des G-BA dokumentiert ist. Auch im Sinne des § 20 des 4. Kapitels der VerFO des G-BA sind klinisch relevante Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik und zwar konkret hinsichtlich des Erreichens und der Kontinuität suffizienter Triphosphat-Spiegel in VZV-befallenen Zellen dokumentiert.

Prof. Wutzler

[...] Als einer der tragenden Gründe für die Bildung der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ wird die therapeutische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe angeführt, die sich auf das Anwendungsgebiet „Herpes zoster“ bezieht. Zu dieser Frage wurden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, die im Wesentlichen ergaben, dass Aciclovir (oral), Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die akute kutane Zostermanifestation nahezu gleichwertig sind. Zu dieser Einschätzung kommt auch die Europäische Konsensus-basierte Leitlinie zur Therapie des Herpes zoster, die 2016 von Experten der unterschiedlichen Fachgebiete unter Leitung des European Dermatology Forum (EDF) in Zusammenarbeit mit der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) erarbeitet wurden²³ sowie die darauf basierende deutsche AWMF-Leitlinie (S2k) aus dem Jahre 2019¹².

Die Wirksamkeit dieser Virustatika auf die Häufigkeit und Dauer des chronischen Zosterschmerzes (PZN), der schwerwiegendsten Zosterkomplikation, wurde in mehreren klinischen Studien untersucht, die teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Die Wirksamkeit von Aciclovir und Famciclovir auf die PZN wurde in einem systematischen Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT) zur antiviralen Therapie bewertet²⁴. Dabei zeigte sich, dass weder Aciclovir (oral) noch Famciclovir die Inzidenz der PZN im Vergleich zu Placebo verringern konnte. Ein weiterer systematischer Review ergab eine Reduktion der Inzidenz und

21 Yaldiz M; Solak B; Kara RO. Comparison of Famciclovir, Valaciclovir, and Brivudine Treatments in Adult Immunocompetent Patients With Herpes Zoster. *Am J Ther* / 25/6 (e626-e634) /2018/

22 Wassilew SW; Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: result of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antivir Res* / 59/1 (49-56) /2003/

23 Werner RN, Nikkels AF, Marinović B et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31/1 (S20-29)/2017/

24 Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 6;(2):CD006866

Dauer der PZN nach Behandlung mit Valaciclovir oder Famciclovir²⁵. In einer Nachbeobachtungsstudie eines RCT wurde eine signifikant niedrigere Inzidenz der PZN nach Brivudin-Behandlung im Vergleich zu einer Therapie mit Aciclovir (oral) nachgewiesen^{20 22}. Dem gegenüber gab es keine Unterschiede zwischen Brivudin und Famciclovir in Bezug auf die Prävalenz und Dauer der Schmerzen²⁶.

Bewertung:

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung als Ausnahmetatbestand nach § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V kann nur für patentgeschützte Arzneimittel erbracht werden, was für den Wirkstoff Brivudin nicht zutrifft.

Im Übrigen führen die vorgelegten Studien aber auch nicht zu einer abweichenden Bewertung der vorliegenden Fragestellung.

Wassilew SW; Wutzler P, 2003²²:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte, doppelt verblindete Studie zum Vergleich von Brivudin (1x tgl. 125 mg) gegenüber Aciclovir (5x tgl. 800 mg) jeweils über eine Behandlungsdauer von 7 Tagen. Die Studiendauer betrug insgesamt 35 Tage. Eingeschlossen waren 1227 immunkompetente Patientinnen und Patienten mit Herpes zoster. Der primäre Endpunkt war die Zeitdauer vom Therapiebeginn bis zur letzten Neubildung von Bläschen. Diese betrug bei Brivudin 13,7 Stunden gegenüber 17,7 Stunden bei Aciclovir. Der Unterschied war statistisch signifikant, jedoch ist dieser Unterschied von vier Stunden nicht als klinisch relevant einzustufen. In den sekundären Endpunkten der Zeit von Therapiebeginn bis zum Beginn der Verkrustung der Bläschen, bis zur vollständigen Verkrustung, bis zum Abfall des Schorfs und bis zum Nachlassen der akuten Schmerzen zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zitierten Ausführungen aus der Fachinformation zu Brivudin hinsichtlich eines Vergleiches zum Auftretens einer postzosterischen Neuralgie stammen aus einer post hoc durchgeführten Nachbeobachtung zu der oben genannten Studie von Wassilew SW, Wutzler P, 2003, sowie einer zweiten, unveröffentlichten Dosisfindungsstudie²⁰. Dabei wurden Studienteilnehmer/innen 8 bis 17 Monate nach Beginn der Therapie zum Auftreten einer postzosterischen Neuralgie befragt. Bei dieser Post-hoc-Subgruppenanalyse aus zwei Studien bleibt u.a. unklar, wie die Auswahl der Patientinnen und Patienten abgesehen von einem Alter ab 50 Jahren erfolgt ist. Auch fand die einmalige Befragung zu unterschiedlichen Zeitpunkten in dem Zeitraum zwischen 8 und 17 Monaten statt. Aufgrund des bestehenden erheblichen Verzerrungspotenzials wird diese Nachbeobachtung als nicht ausreichend valide hinsichtlich der Bewertung der vorliegenden Fragestellung eingestuft.

Auf diese Post-hoc- Studie bezieht sich auch die Angabe zu der niedrigeren Inzidenz einer postzosterischen Neuralgie unter Brivudin in der S2-Leitlinie zu „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“. Zusätzlich wird in der Leitlinie jedoch auch darauf hingewiesen, dass in einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie, die Brivudin mit

25 Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. J Fam Pract 51/2 (S121-128)/2002/

26 Wassilew S. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. J Eur Acad Dermatol Venereol 19/1(S47-55)/2005/

Famciclovir verglich, kein statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen hinsichtlich der Prävalenz und Dauer des Schmerzes nachgewiesen werden konnte.

Bei Yaldiz M; Solak B; Kara RO, 2018, handelt es sich um eine retrospektive Studie, die bereits aufgrund ihres Studiendesigns und dem damit verbundenen Verzerrungspotenzial nicht ausreichend valide ist und daher ebenfalls zu keiner anderen Bewertung der vorliegenden Fragestellung führt.

Die Autoren des Cochrane Reviews Chen N, Li Q, Yang J et al., 2014, kommen zu dem Ergebnis, dass auf Basis der Evidenz von hoher Qualität oral verabreichtes Aciclovir nicht wirksam dabei sei, das Auftreten von PZN vorzubeugen und dass nicht ausreichend Evidenz zu anderen antiviralen Behandlungen vorliege. Es bedürfe weiterer gut konzipierter Studien mit einer größeren Anzahl von Teilnehmern zu Famciclovir oder anderen neuen antiviralen Wirkstoffen. Zukünftige Studien sollten den Fokus eher auf die Schwere der Schmerzen und die Lebensqualität der Teilnehmer richten sowie verschiedene Patientengruppen einschließen.

Das systematische Review von Alper BS, Lewis PR, 2002, umfasste verschiedene medikamentöse sowie nichtmedikamentöse Behandlungen wie Akupunktur zur Behandlung einer PZN. Aus der Gruppe der Virustatika finden sich nur zu Aciclovir Ausführungen hinsichtlich nicht nachgewiesener Überlegenheit gegenüber Placebo. Vergleiche gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe können daher nicht gezogen werden.

Hinsichtlich der zitierten Leitlinien weist auch der Stellungnehmer darauf hin, dass Aciclovir (oral), Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die akute kutane Zostermanifestation nahezu gleichwertig sind. So wird in der AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“ ausgeführt, dass „die Evidenz für die Überlegenheit von Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin gegenüber oralem Aciclovir hinsichtlich der unterschiedlichen Outcomes unsicher ist. Brivudin bietet den Vorteil einer reduzierten Einnahmefrequenz, ist aber nicht in allen Ländern verfügbar. Aciclovir verursacht die geringsten Kosten. Brivudin ist kontraindiziert bei immunsupprimierten Patienten sowie aufgrund möglicher lebensbedrohlicher Arzneimittelinteraktionen bei Patienten, die in den letzten vier Wochen mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Medikamenten (z. B. 5-Fluorouracil, Flucytosin) behandelt wurden. Laut Fachinformation der jeweiligen Medikamente sind nierenwertbedingte Dosisanpassungen bei der Gabe von Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir notwendig.“

Zu Unterschieden in der Applikationshäufigkeit siehe Bewertung zu Einwand 10.

Zusammenfassend ergibt sich kein therapeutischer Vorteil für einen der einbezogenen Wirkstoffe, der gegen die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung spricht.

6. Einwand:

Therapeutische Verbesserung (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V)

Nebenwirkungen / Wechselwirkungen / Gegenanzeigen

Aristo Pharma, (BAH)

Die geplante Festbetragsgruppe verstößt gegen den Grundsatz der gleichen Teilhabe am Wettbewerb gemäß Artikel 12 Abs. 1 GG i. V. m. Artikel 3 Abs. 1 GG, da bei den eingeschlossenen Arzneimitteln relevante therapeutische Unterschiede bei der Verträglichkeit bestehen, die einer pauschalen Gleichsetzung dieser Präparate im Rahmen einer Gruppenbildung entgegenstehen. Dies verletzt zugleich die Pflicht des G-BA gemäß § 92 SGB V, eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten zu gewährleisten. Zwischen den einzelnen von der gegenständlichen Festbetragsgruppe betroffenen Wirkstoffen existieren erhebliche therapeutische Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen/Wechselwirkungen. Ein therapeutischer Unterschied kann nach § 35 SGB V eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierrelevanter Nebenwirkungen

bzw. Wechselwirkungen sein. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen.

Unstrittig ist, dass es Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen der FB-Gruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ gibt. So ist Brivudin ein Arzneistoff, der als Virustatikum ausschließlich gegen Herpes Zoster eingesetzt werden kann. Es gehört zur Gruppe der Nukleosidanaloga. Im Vergleich zu anderen Nukleosidanaloga (Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir) zeichnet sich Brivudin durch eine wesentlich (200- bis 1000fach) höhere antivirale Potenz versus Aciclovir aus und durch eine lange Halbwertszeit sowie intrazelluläre Verweildauer. Dies hat Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil bzw. Wechselwirkungsprofil.

In der Fachinformation ist bei Brivudin vermerkt:

4.3 Gegenanzeigen

Krebs-Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen

Brivudin ist kontraindiziert bei Patienten, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen Zubereitungen, seiner Prodrugs (z. B. Capecitabin, Tegafur) und Kombinationsarzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe oder andere Fluoropyrimidine enthalten (siehe auch Abschnitt 4.3 „Immunsupprimierte Patienten“, 4.4, 4.5 und 4.8).

Antimykotische Therapie mit Flucytosin

Brivudin ist kontraindiziert bei Patienten, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten, da es ein Prodrug von 5-Fluorouracil (5-FU) ist (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8).

Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-FU usw.) ist potenziell tödlich (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8).

Immunsupprimierte Patienten

Brivudin ist kontraindiziert bei immunsupprimierten Patienten (z. B. Patienten, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben oder derzeit erhalten, oder Patienten unter immunsuppressiver Therapie).

Kinder

Sicherheit und Wirksamkeit von Brivudin sind bei Kindern nicht ausreichend belegt; deshalb ist die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Überempfindlichkeit

Brivudin darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Brivudin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Brivudin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen Zubereitungen, seiner Prodrugs (z. B. Capecitabin, Tegafur) und Kombinationsarzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe, oder andere Fluoropyrimidine enthalten (siehe Abschnitt 4.3, 4.5 und 4.8).

Brivudin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin (einem Prodrug von 5-Fluorouracil) erhalten haben oder derzeit erhalten.

Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin, usw.) ist potenziell tödlich.

Es wurden Todesfälle aufgrund dieser Wechselwirkung berichtet. Daher muss eine Wartezeit von mindestens 4 Wochen zwischen dem Ende der Behandlung mit Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln (z. B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin usw.) eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.5 und 4.8).

Im Falle einer versehentlichen Anwendung von Brivudin bei Patienten, die kürzlich Fluoropyrimidine erhalten haben oder derzeit erhalten, müssen alle Arzneimittel abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der Toxizität der Fluoropyrimidine ergriffen werden: sofortige Einweisung ins Krankenhaus und alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und Dehydratation. Ein Spezialzentrum für Vergiftungen (z. B. Giftnotrufzentrale) muss so schnell wie möglich kontaktiert werden, um eine geeignete Vorgehensweise gegen die Fluoropyrimidin-Toxizität zu finden (siehe Abschnitt 4.3, 4.5 und 4.8).

Eine Brivudin-Behandlung ist nicht durchzuführen, wenn die Hauterscheinungen bereits voll ausgeprägt sind.

Naheliegender, dass bei der weit stärkeren Wirkpotenz von Brivudin auch das Nebenwirkungs-Wechselwirkungsprofil entsprechend ausgeprägt ist. Derartig gravierende Nebenwirkungen/Wechselwirkungen mit letalen Folgen sind für Aciclovir und die übrigen Virustatika nicht bekannt und in den Fachinformationen auch nicht aufgeführt.

Die aufgeführten Beispiele zeigen, dass auch beim Nebenwirkungsprofil gravierende therapeutisch relevante Unterschiede zwischen den in die vorgeschlagene Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ eingeschlossenen Wirkstoffen bestehen und diese einer Eingruppierung in einer gemeinsamen FB-Gruppe entgegenstehen.

Brivudin kann auf Grund seines Nebenwirkungsprofils (Gegenanzeigen) nach den gesetzlichen Kriterien des § 35 SGB V nicht in die geplante FB-Gruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ eingruppiert werden.

Bewertung:

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung als Ausnahmetatbestand nach § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V kann nur für patentgeschützte Arzneimittel erbracht werden, was für keinen der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe zutrifft.

Einzelne Unterschiede in Gegenanzeigen, Wechselwirkungen oder Warnhinweisen stehen einer Festbetragsgruppenbildung grundsätzlich nicht entgegen, sondern sind im jeweiligen Einzelfall bei der Behandlung zu prüfen und zu berücksichtigen. Es liegt in der Verantwortung der / des behandelnden Ärztin / Arztes, im individuellen Fall ein geeignetes Arzneimittel zu verordnen.

Für die konkret vom Stellungnehmer genannten Gegenanzeigen bei Brivudin stehen mit den anderen von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffen einschließlich Aciclovir Therapiealternativen zur Verfügung. Dies betrifft die Kontraindikationen hinsichtlich einer Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen (der Hinweis findet sich auch unter 4.4. Warnhinweise und 4.8 Nebenwirkungen in der Fachinformation) sowie den Einsatz bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten, welche ausschließlich den Wirkstoff Brivudin betreffen. Für die Behandlung von Kindern steht Aciclovir zur Verfügung. In der Schwangerschaft sollten Aciclovir und Valaciclovir nur eingesetzt werden, wenn der potenzielle Nutzen die Risiken überwiegt. Während der Behandlung mit Aciclovir sollte nicht gestillt werden. Valaciclovir sollte in der Stillzeit mit Vorsicht angewendet werden.

Eine mögliche Überempfindlichkeit gegen einen Arzneistoff kann bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten und betrifft insofern auch alle in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe.

Auf der Grundlage des Inhalts der auch für den Wirkstoff Brivudin fortbestehenden arzneimittelrechtlichen Zulassung erweisen sich die in die Festbetragsgruppe Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1 in Stufe 2 einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die Einwände stehen unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgegebenen Vergleichsmaßstäbe für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 einer pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe nicht entgegen. Insbesondere ergibt sich in diesem Fall keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten, da andere Wirkstoffe ohne die genannten Gegenanzeigen bzw. Warnhinweise und damit auch innerhalb der Festbetragsgruppe Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Für das Verständnis des Begriffes Vergleichbarkeit ist nämlich davon auszugehen, dass dieser weder Austauschbarkeit noch Identität bedeutet und vielmehr dazu dient, einen übergreifenden gemeinsamen Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe herzustellen (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 48). Unter diesem Blickwinkel erlaubt die arzneimittelrechtliche Zulassung keines der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffes den Rückschluss, dass ausschließlich mit diesem Wirkstoff besondere Patientenkollektive zu erschließen sind. Gleichzeitig ergeben sich für den G-BA 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 Brivudin zu erlassen (dazu auch BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 29).

7. Einwand:

Einschränkung von Therapiealternativen

Aristo Pharma

Dem Arzt wäre durch die Einordnung von vier unterschiedlichen Virustatika in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2 nicht mehr ersichtlich, ob und wie die in den Fachinformationen beschriebenen und bekannten pharmakotherapeutischen Unterschiede – insbesondere bei den Gegenanzeigen und Wechselwirkungen – eines Arzneimittels Berücksichtigung finden können. Die Festbetragsgruppenbildung durch den G-BA suggeriert ihm mithin fälschlicherweise, dass alle Arzneimittel ähnlich seien.

Solange ein ausreichender evidenzbasierter Nachweis nicht erbracht ist, dass es sicher und effizient ist, bei Patienten die verschiedenen Wirkstoffe gegeneinander einfach oder mehrfach auszutauschen, sollte von einer Zusammenfassung in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 abgesehen werden. Die Entscheidung des Arztes über eine Therapieoption, welchen Wirkstoff der Patient erhält, kann bei Vorliegen einer Festbetragsgruppe dazu führen, dass diese Entscheidung abhängig gemacht wird von der persönlichen Zahlungsfähigkeit des Patienten und nicht von der Wahl der bestmöglichen medizinischen Versorgung.

Würde für einen Wirkstoff, welcher in der Festbetragsgruppe enthalten ist, kein Hersteller den Erstattungspreis auf Niveau des Festbetrages absenken, müssten Patienten neben der gesetzlichen Zuzahlung eine Festbetragsaufzahlung leisten. Dies kann zur Folge haben, dass ein Patient aus rein monetären und nicht aus medizinischen Gründen von einem auf einen anderen Wirkstoff umgestellt wird. Weitere FB-Veränderungen könnten somit weitere Umstellungen ohne adäquate medizinische Indikation mit sich bringen. Die möglichen klinischen Konsequenzen oder mögliche Einflüsse auf die Patientenzufriedenheit können nicht abschließend beurteilt werden, ebenso wie eventuelle Folgekosten für die Gesetzliche Krankenversicherung.

Auch wenn eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht automatisch eine Austauschbarkeit der betroffenen Wirkstoffe impliziert, wird dies doch von den Marktteilnehmern so wahrgenommen. Gerade das Nebenwirkungsprofil der in der Anhörung aufgeführten „Virustatika“ ist jedoch extrem unterschiedlich. Für eine valide Regression mit sachgerechten Festbeträgen ist eine hochgradige Vergleichbarkeit der von einer Festbetragsgruppe umfassten Arzneimittel Voraussetzung, die einer Austauschbarkeit sehr nahekommt. Besonders für Ärzte ist diese Signalwirkung kritisch. Ihre Therapiehoheit darf nicht infrage gestellt werden. Maßnahmen, die die Therapiefreiheit auch potentiell einschränken, sind daher kritisch zu sehen.

Daran ändert auch der gerade vom G-BA bei Festbetragsgruppenbildungen regelmäßig kommunizierte Umstand nichts, dass die Eingruppierung von Wirkstoffen in eine Festbetragsgruppe nicht bedeute, dass diese Wirkstoffe beliebig austauschbar seien.

Bewertung:

Siehe vorherige Bewertungen.

Mit einer Festbetragsgruppenbildung sind weder therapeutische Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert, noch werden durch eine Festbetragsgruppenbildung Regelungen hinsichtlich des Austausches wirkstoffgleicher Arzneimittel untereinander getroffen.

8. Einwand:

Einschränkung von Therapiemöglichkeiten

Resistenzen

Berlin Chemie

Durch die Gruppenbildung werden Therapiemöglichkeiten eingeschränkt. Medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen für bestimmte Patientengruppen nicht in hinreichendem Maße zur Verfügung. § 35 Abs. 1 S. 5 SGB V gibt jedoch als Voraussetzung für die Festbetragsgruppenbildung vor, dass gerade diese Versorgungseinschränkungen für die Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht eintreten dürfen.

Genau dies könnte aber in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe geschehen. Aufgrund der extrem niedrigen Preise von Aciclovir ist zu befürchten, dass Anbieter der anderen Wirkstoffe diesen Preissprung nicht mitgehen können.

Therapeutische Einschränkungen würden durch den Wegfall der Wirkstoffe Brivudin und Famciclovir insbesondere für die folgenden Patientengruppen entstehen:

- Patienten mit Aciclovirresistenzen: Liegt eine Aciclovirresistenz vor, kann eine Therapieumstellung auf ein alternatives Virustatikum wie z. B. Brivudin oder ein anderes Thymidinkinase-abhängiges antivirales Medikament (Famciclovir) vorgenommen werden¹².

[...]

Prof. Wutzler

Eine Resistenzentwicklung der Virusstämme gegenüber den antiviralen Hemmstoffen wurde bisher nur bei immunsupprimierten Patienten unter Aciclovirbehandlung beobachtet. Es handelt sich dabei meist um Viren mit fehlender oder alterierter Substratspezifität der Thymidinkinase, so dass meist alle der phosphorylierungspflichtigen Nukleosidanaloga unwirksam sind. Diese Kreuzresistenz ist allerdings nicht absolut, so dass einzelne Virusstämme empfindlich sind. Bei Nichtansprechen auf eines der nukleosidanalogen

Präparate kann zunächst auf ein anderes umgestellt werden z.B. von Aciclovir/Valaciclovir auf Famciclovir oder Brivudin bevor auf Foscarnet umgestellt werden muss²⁷.

Bewertung:

Hinsichtlich des Aspektes der Resistenz gegen Aciclovir ist den Fachinformationen Folgendes zu entnehmen:

- Fachinformation zu Aciclovir (Bsp. Aciclovir ratiopharm[®], Stand 10/2013): Bei stark immunsupprimierten Patienten kann eine längere oder wiederholte Behandlung mit Aciclovir zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen. Diese Virusstämme werden auf eine weitere Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen.
- Fachinformation zu Valaciclovir (Valtrex[®], Stand 7/2020): Die Aciclovir-Resistenz beruht meistens auf einem Fehlen der Thymidinkinase, was mit einem Selektionsnachteil im Wirt verbunden ist. [...] An klinischen HSV- und VZV-Isolaten von Patienten, die Aciclovir zur Behandlung oder zur Prophylaxe erhielten, konnte gezeigt werden, dass eine herabgesetzte Empfindlichkeit von Viren gegenüber Aciclovir bei immunkompetenten Patienten extrem selten ist und bei stark immunsupprimierten Patienten, z. B. Organ- oder Knochenmarktransplantatempfängern, HIV-Infizierten und Patienten, die wegen maligner Erkrankungen Chemotherapeutika erhielten, gelegentlich vorkommt.
- Fachinformation zu Famciclovir (Famir[®], Stand Mai 2019): Wie bei Aciclovir ist die Penciclovir-Resistenz hauptsächlich mit Mutationen des Thymidinkinase(TK)-Gens, die zu Funktionsverlust oder veränderter Substratspezifität des Enzyms führen, und in viel geringerem Maße mit Mutationen des DNA-Polymerase-Gens assoziiert. Die meisten Aciclovir-resistenten klinischen Isolate von HSV und VZV sind auch Penciclovir-resistent, Kreuzresistenz tritt jedoch nicht universell auf. Ergebnisse von 11 weltweit durchgeführten klinischen Studien mit Penciclovir (topische oder intravenöse Formulierungen) oder Famciclovir an immunkompetenten oder immunsupprimierten Patienten, einschließlich Studien mit einer bis zu 12-monatigen Behandlung mit Famciclovir, ergaben insgesamt nur eine geringe Anzahl von Penciclovir-resistenten Isolaten: 0,2 % (2/913) bei immunkompetenten und 2,1 % (6/288) bei immunsupprimierten Patienten. Die resistenten Isolate wurden meist zu Beginn der Behandlung oder in einer Placebogruppe gefunden. Während oder nach der Behandlung mit Famciclovir oder Penciclovir traten lediglich bei zwei immunsupprimierten Patienten Resistenzen auf.
- Fachinformation zu Brivudin (Zostex[®], Stand 6/2020): Der Resistenzmechanismus basiert auf einem Defizit an viraler Thymidinkinase (TK). Allerdings sind unter den Bedingungen der klinischen Anwendung eine chronische antivirale Therapie und die Immunschwäche des Patienten Voraussetzungen für eine Resistenzentwicklung. Beides ist in der beanspruchten Indikation und Dosierung unwahrscheinlich.

27 Talarico CL, Phelps WC, Biron KK. Analysis of the thymidine kinase genes from acyclovir-resistant mutants of varicella-zoster virus isolated from patients with AIDS. J Virol 67/2(S1024-1033)/1993/

Diese Angaben zur Resistenzentwicklung, die sich in allen vier Fachinformationen finden, rechtfertigen keine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der Festbetragsgruppe. Es liegt in der Verantwortung der / des behandelnden Ärztin / Arztes, im individuellen Fall ein geeignetes Arzneimittel zu verordnen. Im Rahmen der Festbetragsregelung bleiben alle Arzneimittel verordnungsfähig, auch wenn der Preis eines Arzneimittels den Festbetrag übersteigt. Nur wenn in einem atypischen Einzelfall aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse nachweisbar keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist, greift die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 11/22 R, Rn. 16).

9. Einwand:

Einschränkungen von Therapiemöglichkeiten

Behandlung bei Niereninsuffizienz

Berlin Chemie

Unterschiede in der Pharmakokinetik der Nukleosidanaloga mit azyklischer Seitenkette und Brivudin führen zu relevanten Unterschieden in der klinischen Anwendung. Aufgrund der renalen Ausscheidung von unveränderten Aciclovir bzw. von aktiven Metaboliten von Valaciclovir und Famciclovir besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Kumulationsgefahr. Bei bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz macht diese zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns eine Kreatininkontrolle und Dosisanpassungen erforderlich¹². Demgegenüber ist für Brivudin auch bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt daher bei niereninsuffizienten Patienten Brivudin bei Indikation zur oralen antiviralen Therapie¹².

[...]

Die Empfehlung erfolgt konsensusbasiert durch die Expertengruppe sowie auf der Tatsache, dass Brivudin geringer als andere antivirale Systemtherapeutika abhängig von der renalen Exkretion ist¹². Die wesentlichen kinetischen Parameter von Brivudin (AUC, C_{max} und terminale Halbwertszeit), die bei Älteren und Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance im Bereich von 26 bis 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche und < 25 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) und Leberfunktionsstörung (ChildPugh Class B-C) gemessen wurden, sind vergleichbar mit denen von gesunden Probanden. Daher ist in diesen Fällen keine Dosisanpassung erforderlich (Fachinformation Zostex[®], 2020).

Prof. Wutzler:

Brivudin hat als Alleinstellungsmerkmal bei der antiviralen Zostertherapie die Anwendung bei Niereninsuffizienz ohne Dosisreduktion. Da bei den überwiegend älteren Zosterpatienten die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besteht, muss eine entsprechende Dosisanpassung von Aciclovir/Valaciclovir und Famciclovir in Betracht gezogen werden¹². In der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie wird ausgeführt: "Bei niereninsuffizienten Patienten mit Zoster wird gemäß der Leitlinie bei Indikation zur oralen antiviralen Therapie Brivudin bzw. bei Indikation zur intravenösen Therapie eine nierenadaptierte Gabe von intravenösem Aciclovir empfohlen. Die Empfehlung erfolgt konsensusbasiert durch die Expertengruppe sowie auf der Tatsache, dass Brivudin geringer als andere antivirale Systemtherapeutika abhängig von der renalen Exkretion ist." Einschränkungen der Nierenfunktion sind im Alter häufig, so dass für ältere Zosterpatienten Brivudin das Mittel der ersten Wahl sein sollte.

Bewertung:

Hinsichtlich der Anwendung bei Niereninsuffizienz muss bei Aciclovir gemäß Fachinformation die Dosis bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden. Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben unter Aciclovir ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Nebenwirkungen und sollten daher sorgfältig auf das Auftreten derartiger Wirkungen hin beobachtet werden. Auch bei Valaciclovir und Famciclovir ist die Dosierung anzupassen. Insofern ist unter Beachtung dieser Vorgaben auch bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz eine Behandlung mit den weiteren von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffen möglich und es ergibt sich schon aus diesem Grund kein Alleinstellungsmerkmal für Brivudin, das eine Nichteinbeziehung in die Festbetragsgruppe rechtfertigen würde. Unbenommen davon stehen ggf. erforderliche Dosisanpassungen einer Eingruppierung in die Festbetragsgruppe nicht per se entgegen.

10. Einwand:

Einschränkungen von Therapiemöglichkeiten

Unterschiede in der Applikationshäufigkeit

Berlin Chemie

Die lange Halbwertszeit von Brivudin erlaubt eine einmal tägliche Einnahme. Aciclovir muss hingegen fünfmal täglich (alle vier Stunden) bzw. Valaciclovir und Famciclovir dreimal täglich (alle 8 Stunden) eingenommen werden. Wobei es für die Therapie wichtig ist, einen konstanten Wirkstoffspiegel zu halten. Brivudin ist somit für Patientengruppen, die diese präzise Einnahme nicht gewährleisten können, eine therapeutisch relevante Option.

[...]

Dabei ist die Einmalgabe kein Convenience-Faktor, sondern trägt dazu bei, therapeutische Lücken zu vermeiden, die bei zu niedrigen intrazellulären Wirkspiegeln auftreten und zu einem Wiederaufflammen des Zosters führen können. Das Problem therapeutischer Lücken besteht insbesondere für Wirkstoffe, die für die Aufrechterhaltung suffizienter intrazellulärer Konzentrationen mehrmals täglich eingenommen werden müssen und betrifft insbesondere ältere Menschen und Personen, die hinsichtlich ihrer Medikamenteneinnahme überwacht werden müssen. Das Risiko therapeutischer Lücken durch Vergessen oder unregelmäßige Einnahme steigt mit jeder zusätzlich erforderlichen täglichen Einnahme^{28 29}.

[...]

Patienten, für die die exakte zeitliche Einnahme ein Problem ist, können ältere Menschen in Pflege und Betreuungssituationen sein oder Personen im Schichtdienst. Die Einmalgabe von Brivudin wird in der S2k-Leitlinie zum Herpes zoster hervorgehoben¹².

28 Brown TM; Brussel JK. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc / 86/4 (304-314) /2011/

29 Schlenger R. Pharmazeutische Betreuung bessert Compliance bei Diabetikern. DAZ / 150/21 (32-34) / 2010

Prof. Wutzler

Die niedrigere Einnahmefrequenz der neueren Antiherpetika erhöht die Compliance der Patienten.

Bewertung:

Aus Unterschieden in der Applikationshäufigkeit ergibt sich nicht per se ein therapeutischer Vorteil für den Wirkstoff Brivudin, der einer Einbeziehung in die Festbetragsgruppe entgegensteht. Auch handelt es sich in diesem Fall um eine Kurzzeittherapie von 5 bis 7 Tagen bei der Behandlung von Herpes zoster, bei der die Patientinnen und Patienten über die korrekte Einnahme des Arzneimittels aufzuklären sind oder in Pflege- und Betreuungssituationen Unterstützung bei der Arzneimiteleinahme erhalten. Für die Darstellung einer verbesserten Adhärenz sind geeignete Studien erforderlich, die neben einer gesteigerten Adhärenz einen verbesserten Therapieeffekt anhand patientenrelevanter Endpunkte zeigen.

11. Einwand:

Einschränkung von Therapiemöglichkeiten

Prophylaxe Cytomegalievirus-Infektion

Hexal

Im Rahmen einer Berechnung zur voraussichtlichen Höhe des Festbetrags-Niveaus in der avisierten Gruppe der Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren fällt auf, dass ausschließlich Produkte des Wirkstoffes Aciclovir weiterhin zum Festbetrag verfügbar wären. Für diesen Wirkstoff gibt es jedoch bereits eine bestehende Festbetragsgruppe. Bei allen weiteren Wirkstoffen der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe wird zum Festbetrag keine am Markt befindliche PZN mehr zur Verfügung stehen. Somit würden die Wirkstoffe Famciclovir, Brivudin und Valaciclovir angesichts der sich aktuell darstellenden Marktlage von der Versorgung der Patienten ausgeschlossen. In einer Festbetragsgruppe mit mehreren Wirkstoffen sollten jedoch immer mindestens zwei Wirkstoffe zum Festbetrag zur Verfügung stehen.

Nach § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V müssen die nach Satz 2 Nr. 2 und 3 gebildeten Gruppen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen.

In der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“ sind zur Therapie von Herpes Zoster, welches als gemeinsames Anwendungsgebiet in den tragenden Gründen aufgeführt wird, die vier Wirkstoffe Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir sowie Brivudin genannt. Für Patienten mit Niereninsuffizienz wird laut Leitlinie (siehe S. 28) zu einer Behandlung mit Brivudin geraten, da dieser Wirkstoff geringer als andere antivirale Systemtherapeutika abhängig von der renalen Exkretion ist. Die vorgesehene Festbetragsgruppe würde die Versorgung von niereninsuffizienten Patienten gefährden. Zusätzlich belegen die Fachinformationen, dass ausschließlich für diesen Wirkstoff keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz notwendig ist.

Zudem hat Valaciclovir einen besonderen Stellenwert in der Behandlung transplantierte Patienten. Valaciclovir ist ein Aciclovir-Prodrug, das zur Behandlung von Infektionen durch das Herpes-simplex-Virus (HSV) und das Varizella-Zoster-Virus sowie zur Prophylaxe gegen das Cytomegalovirus (CMV) eingesetzt wird. Oral verabreichtes Valaciclovir bietet eine deutlich

bessere orale Bioverfügbarkeit als Aciclovir selbst, was dazu beiträgt, dass es weniger häufig verabreicht werden muss³⁰.

Das Cytomegalievirus (CMV) ist die Hauptursache für infektiöse Komplikationen nach Organtransplantation. Die Manifestationen der CMV-Erkrankung reichen von einem milden viralen Syndrom bis hin zu schwerer Endorganbeteiligung (z. B. Pneumonitis, Hepatitis und gastrointestinale Erkrankungen). Auch gibt es Hinweise, dass eine CMV-Infektion ein Risikofaktor für die akute Transplantatabstoßung und opportunistische Infektionen ist, die mit einem schlechten Langzeittransplantatüberleben korrelieren. Bei Nierentransplantation zum Beispiel ist das Risiko einer CMV-Infektion im Monat nach der Transplantation am höchsten und wird weitgehend durch den serologischen Status des Spenders und des Empfängers bestimmt. Die CMV-Erkrankung ist auch bei immungeschwächten Patienten nach allogener Stammzell-Transplantation ein ernstes Problem^{31 32}.

Valaciclovir kann die Entwicklung einer CMV-Erkrankung bei Patienten, die sich einer Transplantation fester Organe unterzogen haben, signifikant unterdrücken und reduziert auch die CMV-Erkrankung bei Knochenmarkstransplantationen. Patienten, die intolerant gegenüber z.B. Ganciclovir sind, weil sie eine Neutropenie entwickeln oder einen intravenösen Zugang nicht vertragen, können besonders von oralem Valaciclovir profitieren^{33 34}. Hier hat sich die orale Gabe als gleichwertig gegenüber der belastenderen und risikoreicheren i.v.-Gabe erwiesen. Daher sollte Valaciclovir den Versicherten weiterhin zur Verfügung stehen.

Bewertung:

Nach § 35 Abs. 5 SGB V sind Festbeträge 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. Es müssen mindestens ein Fünftel aller Verordnungen und mindestens ein Fünftel aller Packungen zum Festbetrag verfügbar sein. Die vom Stellungnehmer angeführte Voraussetzung, dass mindestens zwei Wirkstoffe zum Festbetrag verfügbar sein müssen, ergibt sich aus den gesetzlichen Regelungen nicht.

Zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung nach Organtransplantation stehen mit Valganciclovir (zur oralen Einnahme) und Ganciclovir (parenterale Anwendung) auch Therapiealternativen außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung. Nur wenn in einem atypischen Einzelfall aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse nachweisbar keine

30 MacDougall C, Guglielmo BJ. Pharmacokinetics of valaciclovir. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53(6):899-901

31 Lowance D et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med.* 1999 May 13;340(19):1462-70

32 Egan JJ, Carroll KB, Yonan N, Woodcock A, Crisp A. Valacyclovir prevention of cytomegalovirus reactivation after heart transplantation: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Apr;21(4):460-6

33 Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH et al. Valacyclovir Cytomegalovirus Study Group. Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 2003 Mar 15;36(6):749-58

34 Ong SY, Truong HT, Diong CP et al. Use of Valacyclovir for the treatment of cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Hematol.* 2015 Jun 19;15:8

ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist, greift die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 11/22 R, Rn. 16).

Zum Aspekt einer möglichen Einschränkung von Therapiemöglichkeiten bei Niereninsuffizienz siehe Bewertung zu Einwand 9.

12. Einwand:

Besondere regulatorische Anforderungen

Berlin Chemie, (BAH)

Im Unterschied zu Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir unterliegt Brivudin besonderen Anforderungen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit³⁵. Die Anforderungen sind für alle Unternehmen, die Brivudin-haltige Arzneimittel in Verkehr bringen, verbindlich und erfordern u. a. ein kontinuierliches Monitoring, regelmäßige Recherchen zu Wirkstoffen aus der Klasse der 5-Fluoropyrimidine und jährliche Sicherheitsberichte an das BfArM.

Auf dieser Basis ergibt sich auch die Verpflichtung die Fachkreise zeitnah über neue Produkte und Wirkstoffe zu informieren, deren Verabreichung in Verbindung mit Brivudin ein Risiko für den Patienten darstellen könnte. Dieser Schritt ist unverzichtbar, weil der Wirkstoffname (z. B. Capacitabin oder Tegafur) in vielen Fällen keinen Rückschluss auf die Zugehörigkeit zur Klasse der 5-Fluoropyridine zulässt. Die Information erfolgt über den pharmazeutischen Außendienst der Berlin-Chemie AG sowie individuelle Anschreiben an Hausärzte, Dermatologen sowie Onkologen und Anzeigen in Fachmedien sowie eine Checkliste für den Arzt. In jedem Fall werden die vorstehenden Fachkreise seitens unseres Unternehmens mindestens zweimal jährlich persönlich in schriftlicher Form auf die Beachtung der Wechselwirkungsrisiken hingewiesen. Zur besonderen Information von Patienten und Angehörigen enthält jede Packung eine Patienten-Informationskarte. Die Erkenntnisse und Maßnahmen zur Gewährleistung der Sicherheit von Brivudin werden dem BfArM jährlich berichtet.

Fazit: Auch die besonderen regulatorischen Anforderungen zur Gewährleistung der Sicherheit von Brivudin bestätigen die Existenz therapeutisch relevanter Besonderheiten, die einer Feststellung der therapeutischen Vergleichbarkeit gemäß § 23 des 4. Kapitels Verfo G-BA entgegenstehen.

Bewertung:

Die genannten regulatorischen Anforderungen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Arzneimittelzulassung sind von den Regelungen des SGB V zur Festbetragsgruppenbildung abzugrenzen und stehen insofern nicht in Zusammenhang mit der vorliegenden Fragestellung der Bildung einer Festbetragsgruppe zu den Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren.

35 Periodic Safety Update Report (PSUR). Single Assessment no. PSUSA/00000434/201907 der EMA vom März 2020, Anhang I bis III. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/brivudine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000434/201907_en.pdf

13. Einwand:

Berechnung von Vergleichsgrößen

Aristo Pharma

[...] Aus den Anhörungsunterlagen ist zu entnehmen, dass der G-BA eine Methode zur Ermittlung der Vergleichsgröße angewandt hat, welche unterschiedliche Anwendungsgebiete, unterschiedliche Wirkstärken und unterschiedliche Behandlungszeiten in der gleichen Festbetragsgruppe vermengt. Diese Berechnungsmethode ist für die „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ nicht plausibel und entspricht in einigen Punkten nicht der aktuellen Rechtsprechung.

Die unterschiedlichen Anwendungsgebiete bedingen unterschiedliche Wirkstoffmengen und unterschiedliche Behandlungszeiten und führen zu Verzerrungen bei den Vergleichsgrößen.

Besonders deutlich wird dies neben Aciclovir 200 mg bei Valaciclovir.

Valaciclovir hat neben Herpes zoster, Herpes simplex auch das Anwendungsgebiet Herpes labialis. Wir verweisen hierzu auf die Fachinformation und zitieren aus Punkt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“:

Herpes labialis

Eine Dosierung von 2-mal täglich 2.000 mg an einem Tag ist eine wirksame Behandlung eines Herpes labialis (Lippenherpes) bei Erwachsenen und Jugendlichen. Die zweite Dosis sollte im Abstand von etwa 12 Stunden (aber nicht früher als 6 Stunden) nach der ersten Dosis genommen werden. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). **Bei diesem Dosierungsschema sollte die Behandlung nicht länger als einen Tag dauern**, da eine längere Behandlung keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gezeigt hat. Die Therapie sollte bei den ersten Symptomen eines Lippenherpes (z. B. Kribbeln, Jucken oder Brennen) begonnen werden.

Die Indikation Herpes labialis ist in der Tabelle der Anwendungsgebiete für die Vergleichsgrößenberechnung nicht aufgeführt. [...]

Vor allem geht die Indikation Herpes labialis mit der ausschließlichen Behandlungszeit von einem Tag nicht in die Vergleichsgrößenberechnung ein. Wir zitieren noch einmal aus der FI:

„...Bei diesem Dosierungsschema sollte die Behandlung nicht länger als einen Tag dauern, da eine längere Behandlung keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gezeigt hat....“

Die Berechnung der Vergleichsgröße nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA ist somit nicht sachgerecht und führt bei Valaciclovir zu Verzerrungen.

In den Tragenden Gründen der geplanten FB-Gruppenbildung finden sich keinerlei Überlegungen zu der Frage der Verzerrungen. Bereits deswegen wäre die geplante Festbetragsgruppenbildung „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ rechtsfehlerhaft.

Das BSG hat in seinem Urteil vom 17.9.2013, B 1 KR 54/12 R ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Verzerrungen bei der Vergleichsgrößenbildung zu beachten sind.

[...]

Eine intellektuelle Prüfung der rechnerisch ermittelten Vergleichsgrößen und der damit verbundenen Verzerrungen hat der G-BA bei Valaciclovir nicht vorgenommen und auch nicht in den Tragenden Gründen dokumentiert. Unstrittig ist (siehe Fachinformation), dass bei Valaciclovir das Anwendungsgebiet Herpes labialis eine gänzlich andere Behandlungszeit als z. B. Herpes zoster erfordert und dieser Aspekt bei der Vergleichsgrößenberechnung zu beachten ist.

Bewertung:

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen für Festbetragsgruppen nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V erfolgt gemäß Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA. Die Vergleichsgrößen dienen dazu, die Wirkstoffgehalte der Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen in ein mathematisches Verhältnis zu setzen und diese so anhand ihrer jeweiligen Wirkstärkenausprägungen und deren Verordnungsgewicht innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen. Die nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelten Vergleichsgrößen basieren auf der Ist-Situation des zugelassenen Marktangebots und den aktuell verfügbaren Verordnungen (Jahresdaten nach § 84 Absatz 5 SGB V). Die Gewichtung der Wirkstärkenausprägungen eines Wirkstoffs mit den entsprechenden Verordnungsanteilen berücksichtigt sämtliche ambulante Therapiemöglichkeiten und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und ärztlichen Verordnungsgewohnheiten. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine Gleichbehandlung sämtlicher Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe und ist somit nachvollziehbar und willkürfrei.

Dass die Methodik der verordnungsgewichteten Wirkstärke mit dem Zweck des § 35 Absatz 1 Satz 8 i. V. m. Absatz 3 SGB V in Einklang steht und im Grundsatz auch zur Vergleichsgrößenbestimmung geeignet ist, wurde vom Bundessozialgericht (BSG) bereits in seinen Entscheidungen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 7/10 R; B 1 KR 10/10 R und B 1 KR 13/10 R) sowie in der Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) bestätigt. Dem BSG zu Folge kann eine nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße möglicherweise dann nicht mehr sachgerecht sein, wenn die Anwendungsgebiete der in einer Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel nicht deckungsgleich sind, für die unterschiedlichen Anwendungsgebiete die Therapie mit unterschiedlichen Wirkstärken erforderlich ist und die betroffenen Arzneimittel im erheblichen Umfang in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten verordnet werden (vgl. BSG, Urteil vom 17.09.2013, Az.: B 1 KR 54/12 R, Rn. 59). Eine solche Fallgestaltung liegt hier nicht vor. Der überwiegende Anteil der von der vorgesehenen Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe ist gleichzeitig zur Behandlung von Herpes zoster und Herpes simplex zugelassen. Bei Herpes labialis handelt es sich um eine Infektion mit Herpes-simplex-Viren. Es gibt keine Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination, die ausschließlich für Herpes labialis vorgesehen ist. Der Wirkstoff Valaciclovir wird nur in den Wirkstärken 500 mg und 1.000 mg vertrieben, die bei allen Anwendungsbereichen zum Einsatz kommen können. Erhebliche Verzerrungen durch die gewählte Methode der Vergleichsgrößenberechnung konnten insoweit nicht dargelegt werden.

14. Einwand:

Ausschalten des Preiswettbewerbs vor Markteintritt von Generika

Aristo Pharma

Ausweislich der Tragenden Gründe gibt es für Famciclovir noch keine generischen Arzneimittel. Spätestens nach Auslaufen der Patente von Famciclovir ist mit Generika zu rechnen.

Ein Festbetragsystem vor Beginn des eigentlichen Wettbewerbs mit Generika hemmt die freie Preisbildung und nimmt Generika ihren Wettbewerbsvorteil, der durch die freie Preisbildung und Preisdifferenzierung zum Original grundsätzlich gegeben ist.

Nach § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V sollen Festbeträge „einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen“. Eine Nivellierung der Preise von Original- und Referenzprodukten, als Folge der zu frühzeitigen Festsetzung von Festbeträgen, ist nicht zielführend. Im Gegensatz zur Förderung des Wettbewerbs wird das Preisniveau vereinheitlicht.

Eine Gruppen-Bildung der „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ ist daher zum jetzigen Zeitpunkt kontraproduktiv und wir bitten den G-BA eine derartige Gruppenbildung zu unterlassen.

Bewertung:

Das primäre Ziel von Festbeträgen liegt gerade darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Sie haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Sie sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten.

15. Einwand:

Mehrfachregulierung durch Rabattverträge

Aristo Pharma

Krankenkassen haben bereits flächendeckend Rabattverträge für die in der Anhörung aufgeführten „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren“ abgeschlossen. Für Aciclovir gibt es bereits einen Festbetrag der Stufe 1.

Vor dem Hintergrund der bereits heute implementierten Instrumente zur Kostendämpfung sollte auf eine zusätzliche Mehrfachregulierung verzichtet werden.

Bewertung:

Das primäre Ziel von Festbeträgen liegt gerade darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Sie haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Sie sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen oder regionalen Zielvereinbarungen. Im Rahmen der Festbetragsregelung werden Wirtschaftlichkeitsreserven auf der Gruppenebene und nicht produktspezifisch realisiert. Dabei dient die Festbetragsfestsetzung einer für die Versicherten allgemeinverbindlichen Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen. Rabattverträge und Verordnungsquoten sind demzufolge als weiteres Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven neben einer Festbetragsregelung möglich.

Die bestehende Festbetragsgruppe in der Stufe 1 für den Wirkstoff Aciclovir wird mit Inkrafttreten der Festbeträge für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 2 mit den vier einbezogenen Wirkstoffen außer Kraft treten.

Mündliche Anhörung:

Die in der mündlichen Anhörung vorgetragenen Einwände wurden in ihren wesentlichen Aspekten bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ausgewertet.

Von der Firma Aristo Pharma wurden im Nachgang zur mündlichen Anhörung eine Publikation der „S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie“ sowie der Studie von Wassilew et al. „Oral brivudin in comparison with aciclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia“, 2003, übermittelt. Beide Literaturstellen wurden auch mit den schriftlichen Stellungnahmen vorgelegt und insofern bereits bewertet (siehe Bewertung zu Einwand 5).

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X
(Vergleichsgrößenaktualisierung) – Virustatika mit Wirkung
auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Juli 2021
von 12:40 Uhr bis 13:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Aristo Pharma GmbH:**

Dietmar Schakau

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

Dr. Roger Limberg

Dr. Robert Brinkmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Hexal AG:**

Dr. Florian Losch

Rudolf Poß

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H.):**

Lutz Boden

Beginn der Anhörung: 12:40 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich möchte mich bei Ihnen entschuldigen, dass wir erst jetzt mit der Anhörung zu den Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren der Gruppe 1 in Stufe 2 beginnen können. Aber die vorherigen Anhörungen haben uns in die Verspätung gebracht.

Zweitens möchte ich mich bei den Teilnehmern, soweit sie mich nicht kennen, kurz vorstellen. Ich bin Christian Zahn. Herr Professor Hecken musste sich leider verabschieden, weil er kurzfristig einen anderen Termin bekommen hat. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete Herrn Professor Hecken im Arzneimittelausschuss. Es geht jetzt um die Anhörung zum schriftlichen Stellungnahmeverfahren der Anlage IX, Festbetragsgruppenbildung, Anlage X Vergleichsgrößenaktualisierung, Virustatika mit Wirkung von Herpesviren Gruppe 1 in Stufe 2. Stellungnehmer waren Aristo Pharma GmbH, Berlin-Chemie AG, Hexal AG, der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. und Herr Professor Wutzler.

Wie immer bei diesen Anhörungen sind wir gehalten, ein Wortprotokoll zu führen, sodass ich die Teilnehmer feststellen muss. Für Aristo Pharma GmbH sind Herr Dietmar Schakau, für die Berlin-Chemie AG Herr Dr. Roger Limberg und Herr Dr. Robert Brinkmann und für die Hexal AG Herr Dr. Florian Losch und Herr Rudolf Poß und vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller ist Herr Lutz Boden anwesend. – Vielen Dank.

Meine sehr geehrten Damen und Herren, es hat eine ganze Reihe von Einwänden der Stellungnehmer gegeben. Ich will die kurz zusammenfassen. Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir wirken auf der Ebene der DNA-Polymerase und damit in einer früheren Phase der Virusreplikation als Brivudin. Aufgrund ihrer niedrigen Affinität zu den phosphorylierenden Enzymen erreichen sie aber deutlich später als Brivudin suffiziente intrazelluläre Hemmkonzentrationen. Diese unterschiedlichen Strategien bedingen therapierelevante Unterschiede in der Pharmakodynamik und in der Pharmakokinetik. Das ist der eine Einwand.

Ein weiterer Einwand ist, Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir hindern die virale Polymerase an der Bildung viraler DNA-Stränge, sodass es zu einem sogenannten Strang- und Kettenabbruch kommt. Brivudin wird dagegen von der viralen DNA-Polymerase in Ketten eingebaut und entfaltet seine Wirkung als Bestandteil der Nonsense-DNA, die nicht transkribiert werden kann.

Ein weiterer Einwand: Brivudin bewirkte in VZV-infizierten Zellen bereits nach 60 Minuten eine 75-prozentige und nach zwei Stunden eine 90-prozentige Hemmung der Virusvermehrung, während unter Aciclovir die Virusvermehrung nach vier Stunden erst zu 40 Prozent und nach 20 Stunden nur zu 60 Prozent gehemmt war.

Weiterhin seien die Wirkstoffe zudem nicht chemisch verwandt. Brivudin sei kontraindiziert bei einer Krebschemotherapie mit Fluoropyrimidinen. Diese Wechselwirkung ist potenziell tödlich. Naheliegend ist, dass bei der weit stärkeren Wirkpotenz von Brivudin auch das Nebenwirkungs- bzw. Wechselwirkungsprofil entsprechend ausgeprägt ist. Derartig gravierende Nebenwirkungen/Wechselwirkungen mit letalen Folgen sind für Aciclovir und die übrigen Virustatika nicht bekannt und in den Fachinformationen auch nicht aufgeführt.

Brivudin kann aufgrund seines Nebenwirkungsprofils (Gegenanzeigen) nach den gesetzlichen Kriterien nicht in die geplante FB-Gruppe eingruppiert werden.

Weiterhin: Liegt eine Aciclovirresistenz vor, kann eine Therapieumstellung auf ein alternatives Virustatikum aus der Gruppe der Nukleosidanaloga wie zum Beispiel Brivudin oder Famciclovir vorgenommen werden. Aufgrund der extrem niedrigen Preise von Aciclovir ist zu befürchten, dass Anbieter der anderen Wirkstoffe diesen Preissprung nicht mitgehen können.

Bei bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz macht diese zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns eine Kreatininkontrolle und Dosisanpassungen bei Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir erforderlich. Demgegenüber sei für Brivudin auch bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig.

Die lange Halbwertszeit von Brivudin erlaubt eine einmal tägliche Einnahme. Aciclovir muss hingegen fünfmal täglich bzw. Valaciclovir und Famciclovir dreimal täglich eingenommen werden, wobei es für die Therapie wichtig ist, einen konstanten Wirkstoffspiegel zu halten. Brivudin ist somit für Patientengruppen, die diese präzise Einnahme nicht gewährleisten können, eine therapeutisch relevante Option.

Valaciclovir hat einen besonderen Stellenwert bei der Behandlung transplantierte Patienten, da es zur Prophylaxe gegen das CMV eingesetzt werden kann.

Die unterschiedlichen Anwendungsgebiete bedingen unterschiedliche Wirkstoffmengen und unterschiedliche Behandlungszeiten und würden zu Verzerrungen in den Vergleichsgrößen führen. Valaciclovir hat neben Herpes Zoster, Herpes simplex auch das Anwendungsgebiet Herpes labialis. Diese Indikation mit der ausschließlichen Behandlungszeit von einem Tag geht nicht in die Vergleichsgrößenberechnung ein.

Das sind aus unserer Sicht im Wesentlichen die Einwände, die von Ihnen genannt worden sind. Ich würde Ihnen jetzt Gelegenheit geben, ergänzend oder erläuternd dazu noch einmal Stellung zu nehmen, und schlage vor, dass wir mit Aristo Pharma beginnen in der Reihenfolge Aristo Pharma, Berlin-Chemie AG, Hexal AG und gegebenenfalls der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller. Ich würde dann zuerst Herrn Dietmar Schakau das Wort erteilen. – Bitte schön, Herr Schakau.

Herr Schakau (Aristo Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zunächst einmal möchte ich mich für die Einladung zur heutigen Anhörung auch im Namen der Geschäftsführung der Aristo Pharma sowie für die eingeräumte Gelegenheit, dass wir uns hier persönlich äußern können, ganz herzlich bedanken. Mein Name ist Dietmar Schakau, ich bin Leiter der Medizinischen Information bei der Aristo Pharma, einem jungen konzernunabhängigen Berliner Pharmaunternehmen. Die Aristo Pharma ist ein Generikaunternehmen, und wir vertreiben in Deutschland sowohl Aciclovir als auch Brivudin. Wir sind mit beiden Wirkstoffen in der zur Anhörung stehenden Festbetragsgruppe im Detail vertraut und müssen Aciclovir und Brivudin nicht argumentativ gegeneinander ausspielen.

Gerne möchte ich ergänzend zu der bereits vorliegenden Stellungnahme die Gründe darlegen, warum nach Analyse aller Angaben in den Fachinformationen Brivudin nicht in eine Festbetragsgruppe Virustatika eingruppiert werden kann. Gleichwohl wissen wir sehr genau, was die therapeutischen Vorteile, aber auch die Risiken und Nebenwirkungen von Aciclovir

und Brivudin sind und bei welchen Punkten sich die beiden Wirkstoffe gravierend unterscheiden. Der G-BA begründet die von ihm vorgesehene Gruppenbildung in den Tragenden Gründen mit dem Hinweis – Zitat –: „Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Wirkstoffgruppe der direkt wirkenden antiviralen Mittel und sind unter anderem wirksam gegen Varizella-Zoster-Viren. Den Wirkstoffen ist damit ein für die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmter vergleichbarer Wirkungsmechanismus gemein. Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Virustatika aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet Herpes Zoster einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.“

Meine sehr verehrten Damen und Herren! Das ist eine extrem verkürzte, einseitige und so nicht richtige Auslegung der komplexen Anwendungsgebiete und Nebenwirkungsprofile der Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren. Die Wirkstärke Aciclovir 200 mg hat keine Zulassung für das Anwendungsgebiet Herpes Zoster und somit gerade keinen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt. Die vorgesehene Eingruppierung von Aciclovir 200 mg basiert auf einer fehlerhaften Interpretation der Fachinformation. Aciclovir 200 mg ist eine eigenständige Darreichungsform mit entsprechend getrennter Fachinformation und Zulassung, ausschließlich anwendbar bei Herpes simplex und Herpes genitalis, nicht jedoch bei Gürtelrose. Weit gravierender bezüglich der Gruppenbildung ist jedoch, dass das Nebenwirkungsprofil von Brivudin nur wenige bis keine Gemeinsamkeiten zu Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir hat. Wir sind uns sicher schnell einig, dass die Fachinformation die Basis jeder Festbetragsgruppenbildung sein muss. Dies gilt uneingeschränkt für alle Angaben in der Fachinformation und nicht nur für die aufgeführten Anwendungsgebiete.

Lassen Sie mich auf die Virustatika gegen Herpes Zoster zurückkommen. Ein Blick in die Fachinformation zeigt, dass Brivudin ein anderes Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil hat. Im Vergleich zu anderen Nukleosidanaloga zeichnet sich Brivudin durch eine 200- bis 1.000-fach höhere antivirale Potenz aus. Dies hat Einfluss auf das Nebenwirkungs- bzw. Wechselwirkungsprofil, und darüber hinaus hat Brivudin eine lange Halbwertszeit sowie eine lange intrazelluläre Verweildauer. Daraus ergibt sich ein anderes, für den Patienten einfaches Dosierungsschema. Nachfolgend zitiere ich ausschließlich aus den Fachinformationen, um die Unterschiede zwischen Brivudin und den übrigen Wirkstoffen deutlich zu machen.

Brivudin ist kontraindiziert bei Patienten, die kürzlich eine Krebschemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von vier Wochen erhalten. Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen, zum Beispiel Capecitabin, 5-Fluoruracil usw. ist potenziell tödlich. Brivudin ist kontraindiziert bei immunsupprimierten Patienten. Sicherheit und Wirksamkeit von Brivudin sind bei Kindern nicht ausreichend belegt; deshalb ist die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt. Brivudin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Im Vergleich dazu steht bei Aciclovir in der Fachinformation: „Nach Markteinführung wurde der Ausgang von Schwangerschaften unter der Behandlung mit allen Formen von Aciclovir in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Die Befunde aus dem Register lassen keine erhöhte Zahl an Fehlbildungen bei mit Aciclovir behandelten Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erkennen. Erfasste Fehlbildung zeigten weder einzigartige noch konstante Muster, die auf einen Zusammenhang hindeuten könnten.“

Ein weiterer Unterschied gilt für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Aciclovir wird renal eliminiert und soll gemäß Fachinformation Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht gegeben werden. Brivudin können diese Patienten jedoch erhalten. Ich könnte die in den Fachinformationen aufgeführten Unterschiede noch weiter ausführen, erspare mir aber aus Zeitgründen weitere Beispiele. Fazit ist, dass bei der weit stärkeren Wirkpotenz von Brivudin auch das Nebenwirkungs- bzw. Wechselwirkungsprofil entsprechend ausgeprägt ist. Derartig gravierende Nebenwirkungen mit gegebenenfalls letalen Folgen sind für Aciclovir und die übrigen Virustatika nicht bekannt und in den Fachinformationen auch nicht aufgeführt. Die vorgetragenen Beispiele zeigen, dass sowohl beim Wirkungs- als auch beim Nebenwirkungsprofil gravierende therapeutisch relevante Unterschiede zwischen den Wirkstoffen bestehen.

Lassen sie mich Pro und Kontra der verschiedenen Wirkstoffe noch einmal kurz zusammenfassen. Der Herpes Zoster macht nicht nur durch typische Bläschen und akute Schmerzen auf sich aufmerksam. Er bringt auch das Risiko einer postherpetischen Neuralgie mit sich. Sie zu verhindern, gehört zu den vorrangigen Zielen der Behandlung. Eingesetzt werden systemische Virustatika wie Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin. Bis auf Brivudin haben alle einen Haken, ein relativ unkomfortables Einnahmeschema. Aciclovir und Famciclovir mit dreimal täglicher Gabe bringen so manchen Patienten schon an seine Grenze, getoppt wird das noch von Aciclovir, fünfmal täglich am Tage alle vier Stunden. Eine derartig häufige Einnahmepflichtigkeit von Arzneimitteln pro Tag führt häufig zu Problemen bei der Compliance und einem Therapieversagen, insbesondere bei älteren Patienten.

Brivudin hingegen stellt mit einmal täglicher Gabe über sieben Tage eine komfortable Alternative dar, allerdings nicht für alle Patienten. So eignet sich Brivudin nur bei immunkompetenten Patienten. Für immunsupprimierte, bei denen Gürtelrosen selbstverständlich auch auftreten können, ist es nicht zugelassen. Zudem bestehen Kontraindikationen bei Kindern und Jugendlichen sowie in Schwangerschaft und Stillzeit und Wechselwirkung mit gegebenenfalls letalen Folgen. Der behandelnde Arzt muss also bei jeder Behandlung des Herpes Zoster individuell zwischen Wirkung, Wechselwirkungen, etwaigen Risiken und der Compliance abwägen. Brivudin wurde im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit Aciclovir verglichen. Eine signifikant niedrigere Inzidenz einer postzosterischen Neuralgie nach Brivudin-Einnahme als nach Aciclovir-Behandlung wurde festgestellt. Die Studie wollte ich Ihnen eigentlich im Rahmen der mündlichen Anhörung übergeben. Da wir uns jetzt per Videokonferenz unterhalten, schicke ich Ihnen diese selbstverständlich noch zu.

Ich werde mir erlauben, Ihnen auch die aktuelle S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung des Zoster und der Postzoster-Neuralgien zuzusenden, die weitere Informationen über das differenzierte Behandlungsschema des Zosters enthält. Die Hinweise in der Leitlinie widersprechen der geplanten Festbetragsgruppe. Diese stichpunktartige kurze Zusammenfassung der gravierenden Unterschiede von Brivudin zu Aciclovir und den übrigen Virustatika habe ich nicht gemacht, um Sie zu langweilen, sondern um Ihnen aufzuzeigen, dass extrem unterschiedliche Wirkungen nicht in einer Festbetragsgruppe vermengt werden können.

Zusammenfassend ist festzuhalten: Nach Analyse aller Angaben in den Fachinformationen gehört Brivudin nicht in eine Festbetragsgruppe Virustatika. Gegen einen Festbetrag der Stufe 1 für Brivudin gebe es aus unserer Sicht keine medizinischen oder juristischen Einwände. – Herzlichen Dank für Ihre geschätzte Aufmerksamkeit. Für weitere Fragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung. Falls ich diese nicht spontan beantworten kann, reiche ich die Antwort selbstverständlich in den nächsten Tagen schriftlich nach. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schakau, für Ihre Stellungnahme. Wenn Sie etwas zusätzlich schriftlich mitteilen wollten, müsste das allerdings sehr schnell und unverzüglich passieren, da wir, wie Sie wissen, an Fristen gebunden sind. – Ich würde jetzt der Berlin-Chemie AG Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Ich möchte darauf hinweisen: Ich habe den Versuch einer Zusammenfassung der Einwendungen gemacht, um dieses Stellungnahmeverfahren ein wenig auf die Punkte konzentrieren zu können, die wir gegebenenfalls noch diskutieren müssen. – Wer macht das von der Berlin-Chemie AG? Herr Limberg oder Herr Brinkmann? Wer wird das Wort ergreifen? – Herr Dr. Brinkmann, dann haben Sie das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Brinkmann (Berlin-Chemie): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von unserer Seite Dank für die Einladung zu dieser Anhörung. Wir, Dr. Robert Brinkmann und Dr. Roger Limberg, vertreten das Unternehmen Berlin-Chemie in der MENARINI-Group, das das Arzneimittel Zostex mit dem Wirkstoff Brivudin entwickelt hat und seit Dezember 2000 vertreibt. Unsere Position haben wir bereits in einer schriftlichen Stellungnahme mitgeteilt und möchten daher an dieser Stelle nur noch einmal die wesentlichen Punkte hervorheben.

Im vorliegenden Fall ist die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 geplant. Voraussetzung für die Bildung einer solchen Festbetragsgruppe ist die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Wirkstoffen. Sofern Wirkstoffe pharmakologisch oder bzw. und/oder therapeutisch nicht vergleichbar sind, spricht dies gegen eine Gruppenbildung bzw. Eingruppierung. Im Fall der jetzt beabsichtigten Festbetragsgruppe mit den Wirkstoffen Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin bestehen bereits auf pharmakologischer Ebene bzw. auf Ebene der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion erhebliche Unterschiede. Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir hemmen die virale DNA-Polymerase und bewirken einen Ketten- oder Strangaufbruch. Brivudin bewirkt hingegen keine Hemmung der viralen DNA-Polymerase und auch keinen Ketten- bzw. Strangabbruch. Die virale DNA-Polymerase bildet stattdessen Brivudin-haltige Ketten aus, die nicht weiter transkribiert werden können bzw. als Matrize für die Synthese viraler Proteine ungeeignet sind. Die für die Unterschiede in der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion ausschlaggebenden chemisch-strukturellen Unterschiede haben wir ebenfalls in unserer schriftlichen Stellungnahme ausführlich dargestellt. Sofern dazu keine Fragen sind, würden wir gerne einige klinische Besonderheiten darstellen, durch die sich Brivudin von den anderen Wirkstoffen unterscheidet.

Für eine schnelle Abheilung und zur Verhinderung von dauerhaften Folgeschäden wie zum Beispiel der postzosterischen Neuralgie sind ein schnellerer Wirkeintritt und ein dauerhaft suffizienter Wirkspiegel wesentlich. Diesbezüglich besitzt Brivudin im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen entscheidende Vorteile. Es wirkt schneller als die anderen Wirkstoffe phosphorylierend, und ein suffizienter Wirkspiegel wird mit nur einer Einnahme pro Tag aufrechterhalten, was sich letztlich in einer verminderten Rate an postzosterischen Neuralgien zeigt. Auch hierzu finden Sie in unserer schriftlichen Stellungnahme entsprechende RCTs mit

Quellenangaben. Die Verhinderung von postzosterischen Neuralgien ist für Patienten von großer Relevanz. Jeder, der Patienten mit PZN behandelt oder kennt, weiß, dass die Schmerzen über Monate und Jahre anhalten können, den Patienten extrem belasten und therapeutisch nur schwer in den Griff zu bekommen sind. Insofern stellt eine nachgewiesene Senkung der PZN-Rate eine relevante therapeutisch Verbesserung dar.

Somit kann auf Basis der in der Verfahrensordnung des G-BA und der darin niedergelegten Kriterien für eine pharmakologisch therapeutische Vergleichbarkeit festgestellt werden, dass Brivudin mit den Wirkstoffen Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir weder pharmakologisch noch therapeutisch vergleichbar ist. Allein die nicht vorhandene pharmakologische Vergleichbarkeit steht der Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 unter Einbeziehung von Brivudin entgegen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Brinkmann, für Ihre Stellungnahme. – Ich würde jetzt der Hexal AG Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Wer macht das von Ihnen? – Herr Poß, dann haben sie das Wort; bitte schön.

Herr Poß (Hexal): Vielen Dank, Herr Zahn, für die Einladung zu dieser mündlichen Anhörung. Ich bin heute mit meinem Kollegen, Dr. Florian Losch, von der Medizinischen Abteilung hier und vertrete die Hexal AG. Die Hexal AG ist mit den Wirkstoffen Aciclovir und Valaciclovir von diesem Festbetragsverfahren betroffen. In Ergänzung zu unserer schriftlichen Stellungnahme, die Ihnen vorliegt, möchte ich nur einen Aspekt noch einmal betonen. Das ist die Tatsache, dass hier Virustatika unterschiedlicher Generationen zusammen in eine Festbetragsgruppe gebracht werden. Die neuen Virustatika Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin haben gegenüber dem Aciclovir einen bedeutenden Vorteil im Hinblick auf die leichtere Einnahme. Sie werden je nach Wirkstoff oder Anwendungsgebiet dreimal, zweimal oder sogar nur einmal täglich eingenommen – gegenüber dem Aciclovir, das fünfmal täglich eingenommen wird. Das bedeutet in der Konsequenz, dass bei Aciclovir für die Einnahme auch der Schlafrythmus unterbrochen werden muss, was bei den anderen Wirkstoffen nicht der Fall ist. Dadurch werden die Compliance und der Therapieerfolg gefördert, und das ist besonders wichtig für ältere Personen, multimorbide Personen, aber auch Menschen mit unregelmäßigem Lebensrhythmus. Es ist unmittelbar, denke ich, erkennbar, dass die Einnahme von Aciclovir im heutigen Arbeitsleben ein nicht zu vernachlässigendes Problem darstellt. Die Compliance und der damit verbundene Therapieerfolg sind wichtig, weil dadurch auch die Erkrankungsdauer verkürzt, der Bedarf an Analgetika reduziert wird und sich das möglicherweise auch mildernd auf eine Postzosterneuralgie im Hauptanwendungsgebiet Zoster auswirken kann. Dies führt auch zu einer Vermeidung von Folgekosten für die GKV. Diese Argumente bitten wir, zusätzlich zu unserer Stellungnahme zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Poß, für Ihre Stellungnahme. – Ich würde jetzt dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, Herrn Boden, Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Herr Boden, Sie haben das Wort.

Herr Boden (B.A.H.): Herzlichen Dank, Herr Zahn. – Meine Damen und Herren! Es sind jetzt doch einige Details noch mal sehr deutlich geworden. Deshalb steige ich einmal so ein bisschen in den Hubschrauber und möchte zunächst zum Aufgreifkriterium kommen. Das ist in der Regel der ATC-Code, im konkreten Fall ist das J05AB. Das ist sicherlich ein geeignetes Aufgreifkriterium, um so eine Gruppe zu prüfen. Wir stellen dann aber fest, dass der

gemeinsame ATC-Code eben noch kein Beleg für die chemische Verwandtschaft und schon gar nicht für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der in der Festbetragsgruppe hier vereinten Substanzen sein kann. Wir haben gehört – und ich kann das nur unterstreichen –: Brivudin unterscheidet sich von den übrigen Wirkstoffen in der Molekülstruktur derart, dass auch die Struktur-Wirkungs-Beziehung betroffen ist, und das hat entsprechende Auswirkungen. Das ist in den Ausführungen der Kollegen sehr deutlich geworden. Unter anderem resultiert die deutlich unterschiedliche Kinetik und Einnahmefrequenz – – Wir haben aber auch deutliche Abweichungen in den regulatorischen Anforderungen an diese Substanzen. Von daher kann ich an der Stelle nur zusammenfassend sagen: Wir haben begründeten Zweifel, dass die für die Stufe 2 Festbetragsgruppe erforderliche Vergleichbarkeit gegeben ist und empfehlen daher dringend, diese Gruppenbildung noch einmal kritisch zu hinterfragen. – Vielen Dank, Herr Zahn, meine Damen und Herren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Boden, für Ihre Stellungnahme. Ich möchte jetzt alle Beteiligten fragen, ob es Fragen gibt. – Dies ist erkennbar nicht der Fall, was nebenbei gesagt bei Anhörungen dieser Art auch höchst selten vorkommt. Das ist eigentlich eher üblich.

Ich bedanke mich bei allen Teilnehmern ganz herzlich für Ihre Stellungnahmen und entschuldige mich nochmals für die Verspätung. Sie dürfen sicher sein, dass alle Stellungnahmen, die jetzt mündlich abgegeben worden sind, in die weiteren Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel einfließen werden. Ich bedanke mich bei Ihnen ganz herzlich für Ihre Stellungnahmen, schließe damit diese Anhörung und wünsche Ihnen allen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:11 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)



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 10. November 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 10. November 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung)

- Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2
- Aufhebung der Festbetragsgruppe Aciclovir, Gruppe 1, Stufe 1

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

Der entsprechende Entwurf wird zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA), der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) und dem Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 5. Januar 2021 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

bis zum 4. Februar 2021

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

festbetragsgruppen@g-ba.de

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

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

Berlin, den 10. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2020-08)

Datum:
5. Januar 2021

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2020-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. November 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung)
 - Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
 - Aufhebung der Festbetragsgruppe Aciclovir, Gruppe 1, in Stufe 1

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.06.2020) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

4. Februar 2021

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen.



Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

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

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

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

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 10. November 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 10. November 2020 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V[X]), beschlossen.

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe "Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1" in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Aciclovir	21621
	Brivudin	875
	Famciclovir	6321
	Valaciclovir	17713
	Valaciclovir hydrochlorid	
	Valaciclovir hdydrochlorid-x-Wasser	
Gruppenbeschreibung:	feste orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Tabletten"	

2. In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ eingefügt.

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.
- III. Mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Aciclovir tritt die bestehende Festbetragsgruppe „Aciclovir, Gruppe 1“ in Stufe 1 außer Kraft.

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

Berlin, den 10. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 10. November 2020

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. November 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Aciclovir	21621
	Brivudin	875
	Famciclovir	6321
	Valaciclovir	17713
	Valaciclovir hydrochlorid	
	Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser	
Gruppenbeschreibung:	feste orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Tabletten“	

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

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Wirkstoffgruppe der direkt wirkenden antiviralen Mittel, Nukleoside und Nukleotide (ATC-Code J05AB) und sind unter anderem wirksam gegen Varicella-Zoster-Viren. Nach Umwandlung in phosphorylierte Derivate in infizierten Zellen kommt es über mehrere Einzelschritte insgesamt zu einer Hemmung der Virusreplikation. Den

Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Virustatika aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Herpes zoster“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Unter das gemeinsame Anwendungsgebiet „Herpes zoster“ fällt auch die Manifestation am Auge („Zoster ophthalmicus“). Von dem Anwendungsgebiet „Herpes simplex“ sind zudem „Herpes simplex-Infektionen der Augen“ umfasst.

Die bereits bestehende Festbetragsgruppe „Aciclovir, Gruppe 1“ in Stufe 1 kann mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Aciclovir außer Kraft treten.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 3 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

Nach § 43 der Arzneimittel-Richtlinie sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Verordnungsdaten nach § 35 Absatz 5 Satz 7 SGB V gemäß § 35 Absatz 5 Satz 3 SGB V zu aktualisieren. Daher wird die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie unter der einschlägigen Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße (Anlage I zum 4. Kapitel VerfO) um die Festbetragsgruppe „Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1“ ergänzt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Neubildung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 17. August 2020, 14. September 2020 und 12. Oktober 2020 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. November 2020 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17.08.2020	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
	14.09.2020	
	12.10.2020	

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10.11.2020	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X

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

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

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

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

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 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.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden 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

Organisation	Straße	Ort
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.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhaus 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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 e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 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

Berlin, den 10. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoffe

Aciclovir

Brivudin

Famciclovir

Valaciclovir

Valaciclovir hydrochlorid
Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

feste orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Tabletten *

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

Tabelle: Gewichtung der Gesamtwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Gesamtwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Gesamtwirk- stärke
Aciclovir	5000	12,0	13	65000
Aciclovir	14000	20,2	21	294000
Aciclovir	20000	7,0	8	160000
Aciclovir	28000	60,8	61	1708000
Brivudin	875	100,0	101	88375
Famciclovir	1250	9,8	10	12500
Famciclovir	3750	15,3	16	60000
Famciclovir	5250	42,2	43	225750
Famciclovir	10500	32,7	33	346500
Valaciclovir	5000	18,2	19	95000
Valaciclovir	7000	1,9	2	14000
Valaciclovir	21000	79,9	80	1680000

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoff	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Aciclovir	2227000	103	21621
Brivudin	88375	101	875
Famciclovir	644750	102	6321
Valaciclovir	1789000	101	17713

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Aciclovir

21621

Brivudin

875

Famciclovir

6321

Valaciclovir

17713

Valaciclovir hydrochlorid
Valaciclovir hydrochlorid-x-Wasser

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

feste orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Tabletten *

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

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe:

Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Herpes zoster

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Herpes zoster	Herpes simplex	Zytomegalie
Aciclovir	x	x	
Brivudin	x		
Famciclovir	x	x	
Valaciclovir	x	x	x

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1.081,1 (Basis 2019)
 Umsatz (in Mio. EURO): 47,0

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,2	0,2	0,3	0,4	0,6	0,6	0,8	0,9	1	1,2	1,2
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	FTBL 1	TABL 1	FTBL 1	FTBL 1	FTBL 1	TABL 1	FTBL 1	TABL 1	TABL 1	FTBL 1	FTBL1 1
ACICLOVIR 1A (ACVI)	77,70	7,19	100,00		13,92				18,91		22,55			
ACICLOVIR AL (ACVI)	74,57	6,90	92,81		13,92				18,91		22,55			
ACICLOVIR ARISTO (ACVI)	97,88	9,05	85,91		14,09				19,02		24,55			
ACICLOVIR BASICS (ACVI)	400,90	37,08	76,86		14,09				19,02		24,87			
ACICLOVIR BETA (ACVI)	0,49	0,05	39,78											
ACICLOVIR CHEPLA (ACVI)		0,00	39,73						46,86					
ACICLOVIR HEUMANN (ACVI)	42,55	3,94	39,73		13,91				18,91		22,55			
ACICLOVIR HEXAL (ACVI)	43,96	4,07	35,79		14,10				19,03		24,88			
ACICLOVIR RATIO (ACVI)	7,49	0,69	31,73		14,10				19,03		24,88			
ACICLOVIR STADA (ACVI)	42,35	3,92	31,04		13,89				18,91		22,51			
BRIVUDIN ARISTO (BRIV)	24,28	2,25	27,12									79,96		
BRIVUDIN BC (BRIV)	212,02	19,61	24,87									97,16		
BRIVUDIN GALEN (BRIV)		0,00	5,26									77,77		
FAMCICLOVIR 2CARE4 PHOENIX (FAVI)	0,11	0,01	5,26							192,41				
FAMCICLOVIR ABACUS PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,25											
FAMCICLOVIR ACA PHOENIX (FAVI)	1,42	0,13	5,24							191,20				
FAMCICLOVIR AXICORP PHOENIX (FAVI)	0,55	0,05	5,11					145,30						
FAMCICLOVIR BERAG PHOENIX (FAVI)	0,39	0,04	5,05							191,20				
FAMCICLOVIR CAREFARM PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,02											
FAMCICLOVIR CC PHOENIX (FAVI)	0,07	0,01	5,00											
FAMCICLOVIR EMRA PHOENIX (FAVI)	1,01	0,09	5,00					145,20		192,52				
FAMCICLOVIR EURIM PHOENIX (FAVI)	0,52	0,05	4,90					145,45		192,51				
FAMCICLOVIR GERKE PHOENIX (FAVI)	0,24	0,02	4,86					145,25		199,18				
FAMCICLOVIR KOHL PHOENIX (FAVI)	0,76	0,07	4,83					149,51		199,16				
FAMCICLOVIR ORI PHOENIX (FAVI)	0,04	0,00	4,76											
FAMCICLOVIR ORIGINALIS PHOENIX (FAVI)		0,00	4,76											
FAMCICLOVIR PHOENIX (FAVI)	1,29	0,12	4,76	51,67				165,40						
VALACICLOVIR 1A (VAVI)	6,33	0,59	4,64			32,96	60,98					107,61		130,01
VALACICLOVIR ABACUS GSK (VAVI)	0,85	0,08	4,06									88,14		
VALACICLOVIR ACA GSK (VAVI)	1,79	0,17	3,98									88,11		
VALACICLOVIR AURO (VAVI)	14,96	1,38	3,81			32,69						106,60		
VALACICLOVIR AXICORP GSK (VAVI)	0,17	0,02	2,43			32,69						88,80		
VALACICLOVIR BERAG GSK (VAVI)	0,11	0,01	2,41									89,42		
VALACICLOVIR BLUEF (VAVI)	8,30	0,77	2,40			32,69						106,60		
VALACICLOVIR CAREFARM GSK (VAVI)	0,91	0,08	1,64									88,06		
VALACICLOVIR EMRA GSK (VAVI)	2,11	0,20	1,55			32,69						88,05		
VALACICLOVIR EURIM GSK (VAVI)	0,58	0,05	1,36									88,23		
VALACICLOVIR GERKE GSK (VAVI)	1,33	0,12	1,30									88,23		
VALACICLOVIR GSK (VAVI)	1,77	0,16	1,18			46,02						157,73		
VALACICLOVIR HEXAL (VAVI)	10,23	0,95	1,02			36,03						122,77		130,02
VALACICLOVIR KOHL GSK (VAVI)	0,53	0,05	0,07			33,67						125,47		
VALACICLOVIR ORI GSK (VAVI)	0,22	0,02	0,02									88,06		
VALACICLOVIR ORIGINALIS GSK (VAVI)		0,00	0,00									88,14		
VALACICLOVIR PUREN (VAVI)		0,00	0,00			32,69						88,20		
Summen (Vo in Tsd.)	1.081,05			0,66	94,77	9,11	0,96	1,02	158,88	2,83	54,88	236,30	36,79	3,32
Anteilswerte (%)				0,06	8,77	0,84	0,09	0,09	14,70	0,26	5,08	21,86	3,40	0,31

Abkürzungen:

Darreichungsformen Kürzel Langform
 FTBL Filmtabletten
 TABL Tabletten

Wirkstoffe Kürzel Langform
 ACVI Aciclovir
 BRIV Brivudin
 FAVI Famciclovir
 VAVI Valaciclovir

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1

Verordnungen (in Tsd.): 1.081,1 (Basis 2019)

Umsatz (in Mio. EURO): 47,0

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				1,3	1,3	1,7
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	TABL 1	TABL1 1	FTBL 1
ACICLOVIR 1A (ACVI)	77,70	7,19	100,00	25,03	26,78	
ACICLOVIR AL (ACVI)	74,57	6,90	92,81	25,03	26,78	
ACICLOVIR ARISTO (ACVI)	97,88	9,05	85,91	25,05	26,78	
ACICLOVIR BASICS (ACVI)	400,90	37,08	76,86	25,48	28,04	
ACICLOVIR BETA (ACVI)	0,49	0,05	39,78	25,35		
ACICLOVIR CHEPLA (ACVI)		0,00	39,73			
ACICLOVIR HEUMANN (ACVI)	42,55	3,94	39,73	26,78	25,03	
ACICLOVIR HEXAL (ACVI)	43,96	4,07	35,79	25,35	28,05	
ACICLOVIR RATIO (ACVI)	7,49	0,69	31,73	25,49		
ACICLOVIR STADA (ACVI)	42,35	3,92	31,04	25,03	26,78	
BRIVUDIN ARISTO (BRIV)	24,28	2,25	27,12			
BRIVUDIN BC (BRIV)	212,02	19,61	24,87			
BRIVUDIN GALEN (BRIV)		0,00	5,26			
FAMCICLOVIR 2CARE4 PHOENIX (FAVI)	0,11	0,01	5,26			349,76
FAMCICLOVIR ABACUS PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,25			349,75
FAMCICLOVIR ACA PHOENIX (FAVI)	1,42	0,13	5,24			
FAMCICLOVIR AXICORP PHOENIX (FAVI)	0,55	0,05	5,11			407,28
FAMCICLOVIR BERAG PHOENIX (FAVI)	0,39	0,04	5,05			350,93
FAMCICLOVIR CAREFARM PHOENIX (FAVI)	0,15	0,01	5,02			349,63
FAMCICLOVIR CC PHOENIX (FAVI)	0,07	0,01	5,00			349,76
FAMCICLOVIR EMRA PHOENIX (FAVI)	1,01	0,09	5,00			390,21
FAMCICLOVIR EURIM PHOENIX (FAVI)	0,52	0,05	4,90			390,21
FAMCICLOVIR GERKE PHOENIX (FAVI)	0,24	0,02	4,86			349,63
FAMCICLOVIR KOHL PHOENIX (FAVI)	0,76	0,07	4,83			418,40
FAMCICLOVIR ORI PHOENIX (FAVI)	0,04	0,00	4,76			407,28
FAMCICLOVIR ORIGINALIS PHOENIX (FAVI)		0,00	4,76			349,75
FAMCICLOVIR PHOENIX (FAVI)	1,29	0,12	4,76			443,22
VALACICLOVIR 1A (VAVI)	6,33	0,59	4,64			
VALACICLOVIR ABACUS GSK (VAVI)	0,85	0,08	4,06			
VALACICLOVIR ACA GSK (VAVI)	1,79	0,17	3,98			
VALACICLOVIR AURO (VAVI)	14,96	1,38	3,81			
VALACICLOVIR AXICORP GSK (VAVI)	0,17	0,02	2,43			
VALACICLOVIR BERAG GSK (VAVI)	0,11	0,01	2,41			
VALACICLOVIR BLUEF (VAVI)	8,30	0,77	2,40			
VALACICLOVIR CAREFARM GSK (VAVI)	0,91	0,08	1,64			
VALACICLOVIR EMRA GSK (VAVI)	2,11	0,20	1,55			
VALACICLOVIR EURIM GSK (VAVI)	0,58	0,05	1,36			
VALACICLOVIR GERKE GSK (VAVI)	1,33	0,12	1,30			
VALACICLOVIR GSK (VAVI)	1,77	0,16	1,18			
VALACICLOVIR HEXAL (VAVI)	10,23	0,95	1,02			
VALACICLOVIR KOHL GSK (VAVI)	0,53	0,05	0,07			
VALACICLOVIR ORI GSK (VAVI)	0,22	0,02	0,02			
VALACICLOVIR ORIGINALIS GSK (VAVI)		0,00	0,00			
VALACICLOVIR PUREN (VAVI)		0,00	0,00			
Summen (Vo in Tsd.)	1.081,05			321,41	157,96	2,18
Anteilswerte (%)				29,73	14,61	0,20

Abkürzungen:

Darreichungsformen
 Kürzel
 FTBL Filmtabletten
 TABL Tabletten

Wirkstoffe
 Kürzel
 ACVI Aciclovir
 BRIV Brivudin
 FAVI Famciclovir
 VAVI Valaciclovir

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

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

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



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/BaA (2020-08)

Datum:
18. Juni 2021

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Virustatika mit Wirkung auf Herpesviren, Gruppe 1, in Stufe 2**

eine mündliche Anhörung anberaucht.

Die Anhörung findet statt:

**am 5. Juli 2021
um 12:00 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **25. Juni 2021** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

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

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

-

Mit freundlichen Grüßen