

**Tragende Gründe  
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Festbetragsgruppenbildung  
Somatropin, Gruppe 1, in Stufe 1**

Vom 19. März 2009

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b>	<b>6</b>
<b>5.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>22</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zu der Festbetragsgruppe Somatotropin, Gruppe 1, abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 erfüllt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat die eingegangenen Argumente von stellungnahmeberechtigten und nicht-stellungnahmeberechtigten Organisationen sehr gründlich geprüft. In die vorgeschlagene Festbetragsgruppe werden Arzneimittel einbezogen, die alle gentechnisch hergestelltes humanes Somatotropin enthalten, d. h. ein einkettig aus 191 Aminosäuren aufgebautes Peptidhormon ohne Zuckerrest, welches über zwei Disulfidbrücken in seine Tertiärstruktur gefaltet ist. Bezüglich der Verwendung der Standard Terms ist die Anpassung der Gruppenbeschreibung an die Nomenklatur der Zulassung sachgerecht. Ergänzend zu den Darreichungsformen erfolgt eine beispielhafte Nennung der zum Zeitpunkt der Gruppenbildung im Markt befindlichen Behältnisse. Die Verwendung der Standard Terms erfolgt unter Verwendung der 5<sup>th</sup> Edition der Standard Terms des Europäischen Arzneibuchs.

## **2.1 Konkretisierung der gesetzlichen Kriterien zur Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1**

Bei der Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V sind folgende Kriterien zu beachten:

- derselbe Wirkstoff und
- für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten.

### **§ 1 Feststellung zu den Gemeinsamkeiten desselben Wirkstoffs**

- (1) Nach der Gesetzessystematik erfolgt die Gruppenbildung auf der Ebene derselben Wirkstoffe. Derselbe Wirkstoff kann menschlicher, tierischer, pflanzlicher oder chemischer Herkunft oder ein auf biotechnologischem Weg hergestellter Stoff sein. Wirkstoffe im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V sind auch Kombinationen derselben Wirkstoffe im gleichen Mengenverhältnis.
- (2) Derselbe Wirkstoff ist entweder
  - menschlicher, tierischer oder pflanzlicher Herkunft und jeweils auf denselben/dieselben arzneilich wirksamen Bestandteil/e standardisiert,
  - chemischer Herkunft oder eine durch Verarbeitung oder auf synthetischem Weg gewonnene chemische Verbindung mit derselben molekularen Struktur,
  - auf biotechnologischem Weg hergestellt und weist, im Falle von Proteinen dieselbe Aminosäuresequenz auf; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden.

(3) Als ein und derselbe Wirkstoff gelten grundsätzlich

- verschiedene Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffes
- auch durch unterschiedliche, einschließlich biotechnologischer Verfahren hergestellte Wirkstoffe.

## **§ 2 Berücksichtigung einer für die Therapie bedeutsamen unterschiedlichen Bioverfügbarkeit**

Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Präparaten unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist.

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

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V wird für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V im Regelfall die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt. Sofern ein Abweichen hiervon erforderlich ist, wird dies in den tragenden Gründen zur jeweiligen Festbetragsgruppe dokumentiert.

### **3.       Verfahrensablauf**

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

In der vorbereitenden Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. Juni 2008 wurde der Entwurf zur Bildung der Festbetragsgruppe

- Somatropin, Gruppe 1

beraten und die Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens beschlossen.

#### **3.2       Einleitung des Stellungnahmeverfahrens**

Mit Schreiben vom 1. Juli 2008 (Tranche 2008-05) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 1. August 2008 gegeben (Unterlagen siehe Punkt 5.2).

#### **3.3       Auswertung des Stellungnahmeverfahrens**

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Bei der Bildung der Festbetragsgruppe „Somatropin, Gruppe 1“ wurden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens abgegebenen Stellungnahmen berücksichtigt.

##### **3.3.1     Übersicht der eingesendeten Stellungnahmen**

Firma/ Organisation	Eingangsdatum
Ferring Arzneimittel	29.07.2008
Ipsen Pharma GmbH	25.07.2008
Lilly Deutschland GmbH	31.07.2008
Merck Pharma GmbH	29.07.2008
Novo Nordisk Pharma GmbH	28.07.2008
Pfizer Pharma GmbH	31.07.2008
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	31.07.2008
BAH	01.08.2008
BPI	31.07.2008
VFA	16.07.2008
Dt. Gesellschaft für Endokrinologie	01.08.2008
Bundesverband Kleinwüchsige Menschen	11.07.2008

### 3.4 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
50. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Mai 2008	Konsentierung der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
52. Sitzung UA „Arzneimittel“	8. Juli 2008	Ende der Stellungnahmefrist: Kenntnisnahme der Stellungnahmen
1. Sitzung des UA „Arzneimittel“	7. Oktober 2008	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, Beratung
5. Sitzung des UA „Arzneimittel“	10. Februar 2009	Abschließende Beratung der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
6. Sitzung des UA „Arzneimittel“	5. März 2009	Konsentierung des Beschlusssentwurfs und der tragenden Gründe
Sitzung des Plenums	19. März 2009	Beschlussfassung

## 4. Würdigung der Stellungnahmen

### 4.1 Einwände zur Verwendung der Standard Terms

#### Einwand (1):

In allen Betreffzeilen wurde nur das Thema FB Gruppenbildung angekündigt. Erst auf den zweiten Blick war das zusätzliche Anhörungsthema erkennbar.

#### Bewertung (1):

Bei den Anhörungen zu Festbetragsgruppenbildungen sind bekannterweise grundsätzlich auch die Darreichungsformen Anhörungsgegenstand. In dem Anschreiben an die Stellungnahmeberechtigten vom 1. Juli 2008 wurde mit einer Unterstreichung im Text noch einmal explizit auf die Standard Terms hingewiesen. Damit waren die Stellungnahmeberechtigten ausreichend auf den Sachverhalt hingewiesen.

#### Einwand (2):

Zum Thema Standard Terms wurden keine Unterlagen versandt. Diese sollten zur Verfügung gestellt werden.

#### Bewertung (2):

Die „List of Standard Terms“ ist Bestandteil des europäischen Arzneibuchs. Das Arzneibuch ist nach der gesetzlichen Definition eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln (vgl. § 55 Abs. 1 AMG) und hat die Rechtsnatur eines „präfabrizierten“ oder „antizipierten“ Sachverständigengutachtens sowie den Charakter einer Rechtsverordnung. Die Regeln des europäischen Arzneibuchs sind von den nationalen und internationalen Zulassungsbehörden sowie von den Arzneimittel-Herstellern zu beachten und einzuhalten (§ 55 Abs. 8 AMG). Als Bestandteil des europäischen Arzneibuchs gilt dies analog für die Standard Terms. Es ist daher davon auszugehen, dass Pharmazeutische Unternehmer über eine aktuelle Version des Europäischen Arzneibuchs verfügen sowie Zugriff auf die Standard Terms haben.

#### Einwand (3):

Der Umgang mit Aktualisierungen der Standard Terms muss festgehalten werden.

Es muss ersichtlich sein, welche FB-relevante Liste der Standard Terms gerade zur Anwendung kommt.

#### Bewertung (3):

Aus den Anhörungsunterlagen war eindeutig zu entnehmen, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

#### Einwand (4):

Damit die Verwendung rechtssicher ist, müssen die Standard Terms in die Verfahrensordnung/ in die Entscheidungsgrundlagen aufgenommen werden.

#### Bewertung (4):

Auch die bisherige Verwendung lyrischer Bezeichnungen, die von den Pharmazeutischen Unternehmern verwendet werden, ist nicht in den Entscheidungsgrundlagen festgehalten. Da es sich bei der Verwendung von Standard Terms um eine Übernahme der Nomenklatur aus der amtlichen Zulassung handelt, ist dies entbehrlich.

#### Einwand (5):

- Grundsätzlich ist die Einführung von Standard Terms nicht zu beanstanden.
- Es ist unverständlich, warum auf die Angabe der Behältnisse verzichtet werden soll, zumal Behältnisse in der Liste der Standardbegriffe aufgeführt sind. Diese sind somit Teil der Standard Terms Nomenklatur.
- Kritisch ist, wenn Mehrdosenbehältnisse in FB-Gruppen einbezogen werden sollen, die auch Fertigspritzen mit Einmaldosierungen enthalten.
- Die Behältnisse spielen bei parenteralen und inhalativen Darreichungsformen eine wichtige Rolle. Es wird beantragt, vor allem bei parenteralen und inhalativen Darreichungsformen die Behältnisse zu berücksichtigen.

#### Bewertung (5):

Das Anliegen des Stellungnehmers ist teilweise nachvollziehbar. Dem kann dadurch Rechnung getragen werden, dass zusätzlich zu den Darreichungsformen eine beispielhafte Nennung der zum Zeitpunkt der FB-Gruppenbildung im Markt befindlichen Behältnisse gemäß den Standard Terms vorgenommen wird.

Die bisherige Systematik der FB-Gruppenbildung wird nicht verlassen. Insoweit die Differenzierung von Einzel- und Mehrfachdosen erforderlich ist, wird diese auch weiterhin erfolgen. Die Präzisierung erfolgt, wie bisher und wo erforderlich, in der Gruppenbezeichnung.

Dass Behältnisse zukünftig keine Rolle bei der Gruppenbildung spielen sollen, missversteht der Stellungnehmer. Behältnisse sind nicht als Bestandteil der FB-Gruppen-Bezeichnung separat aufgeführt, insoweit deren Differenzierung für die Gruppenbildung keine Rolle spielt. Vielmehr wird der FB-Gruppen-Bezeichnungsbestandteil "Darreichungsform" an die zulassungskonforme Nomenklatur angepasst.

## 4.2 Einwände zur Gruppenbildung

### Einwand (6):

- Biosimilars sind ähnlich, aber nicht generisch übereinstimmend.
- Unterschiedliche Ausgangsstoffe, Herstellungs- und Formulierungsvarianten Somatropin-haltiger Arzneimittel bedingen, dass eine Wirkstoffidentität nicht vorliegt. Damit ist eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1 nicht möglich.
- Saizen<sup>®</sup> z. B. weist eine Eliminations-HWZ von 20-35 Minuten auf, Norditropin<sup>®</sup> mitunter von 7-10 Stunden. Somit sind bereits die ersten rhGH nicht bioäquivalent.

### Bewertung (6):

Gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss zum Zwecke der Festbetragsfestsetzung Gruppen von Arzneimitteln mit denselben Wirkstoffen zu bestimmen. Unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel sind zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel wie Somatropin-haltige Arzneimittel zeichnen sich durch eine dreidimensionale Molekülstruktur des Wirkstoffs aus, die durch Ausgangsmaterialien wie auch durch das jeweilige Herstellungsverfahren beeinflusst wird.

Daher müssen zur Zulassung solcher Arzneimittel die Ergebnisse geeigneter Versuche vorgelegt werden, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern auch, um die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit (vorklinische Versuche) oder die Wirksamkeit (klinische Versuche) zu erfüllen.

Auf europäischer Ebene wurden hierzu Richtlinien zu biologischen Arzneimitteln insgesamt sowie speziell zu Qualitätsfragen und zu den Anforderungen an vorklinische und klinische Prüfungen der „similar biological medicinal products“ publiziert<sup>1,2,3</sup>. Die Zulassung durch die EMA erfolgt nach Überprüfung der entspre-

<sup>1</sup> Guideline on similar biological medicinal products.  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>

<sup>2</sup> Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805/en.pdf>

<sup>3</sup> Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

chenden eingereichten Unterlagen und bestätigt damit auch für zugelassene Somatotropin-haltige Arzneimittel die Übereinstimmung des Wirkstoffs Somatotropin mit dem menschlichen Wachstumshormon, so dass die gesetzlichen Voraussetzungen für eine Zusammenfassung in einer Festbetragsgruppen in Stufe 1 gemäß § 35 SGB V erfüllt sind.

Bei dem angeführten Beispiel unterschiedlicher Halbwertszeiten wird unzulässigerweise eine intravenöse mit einer subkutanen Applikation verglichen. Zu den Halbwertszeiten weisen die aktuellen Fachinformationen Folgendes aus:

Fachinformation Saizen® 8 mg click.easy (Stand Oktober 2006):

„Nach einer i.v. Gabe bei gesunden Probanden ..... Das Arzneimittel hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20 bis 35 min.“

„Nach s.c.- oder i.m.-Einzeldosis von Saizen® ist aufgrund des geschwindigkeitsbestimmenden Absorptionsprozesses die terminale Halbwertszeit auf 2 bis 4 Stunden verlängert.“

Fachinformation Norditropin® SimpleXx® (Stand Mai 2008):

„Nach i.v. Infusion ... Die Halbwertszeit im Serum war  $21,1 \pm 1,7$  min, ...“

„Eine subcutane Injektion ... Die maximale Konzentration von humanem Wachstumshormon (42-46 ng/ml) war nach ca. 4 Stunden erreicht. Danach nahm die Konzentration – mit einer Halbwertszeit von ca. 2,6 Stunden – ab.“

Sofern den Fachinformationen Angaben zur Bioverfügbarkeit zu entnehmen sind, wird übereinstimmend eine Bioverfügbarkeit von 80 % bzw. 70-90 % konstatiert<sup>4</sup>.

#### Einwand (7):

Kleinste Veränderungen im Herstellungsprozess und der Handhabung der Zelllinien können sich auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel aus-

---

<sup>4</sup> Fachinformationen Genotropin 12 mg/ml, Stand 01/2008; NutropinAq 10 mg/2ml (30 I.E.) Injektionslösung, Stand 10/2006; Omnitrope 5 mg/ml, Stand 04/2006; Saizen® 8 mg click.easy®, Stand 10/2006

wirken. Bekanntes Beispiel ist das Auftreten der PRCA (Pure red cell aplasia) nach Epoetin alfa.

#### Bewertung (7):

Die selten auftretende PRCA erfuhr etwa in den Jahren 1997 bis 2002 einen dramatischen Anstieg im Zusammenhang mit der Gabe von Erythropoese-stimulierenden Arzneimitteln, insbesondere nach subkutaner Anwendung von Eprex<sup>®</sup>, einem Epoetin alfa enthaltenden Präparat. Analysen ergaben, dass Antikörper, die gegen rekombinantes wie auch endogenes Erythropoetin gerichtet waren, die Produktion von Erythrozyten-Vorläufer-Zellen im Knochenmark betroffener Patienten verhinderten. Weitere Untersuchungen zeigten auf, dass die Ursachen hierfür nicht in der unterschiedlichen Glykosylierung der Epoetinmodifikationen zu sehen sind und dass andere Faktoren als der Grad der Divergenz zwischen rekombinantem und endogenem Erythropoetin die immunogene Potenz der therapeutischen Proteine beeinflussen. Dafür spricht auch, dass Epogen<sup>®</sup>, ein ebenfalls Epoetin alfa enthaltendes, in den USA verfügbares Präparat beispielsweise nur in Einzelfällen involviert war und zu Procrit<sup>®</sup> (ebenfalls Epoetin alfa) der FDA bis Dezember 2001 über keinen Fall berichtet worden war<sup>5</sup>. Auch nach Epoetin beta sowie Darbepoetin alfa sind Fälle von PRCA, die auf kreuzreagierende Antikörper gegen Erythropoetin zurückzuführen waren, beschrieben<sup>6</sup>. Stattdessen werden unterschiedliche Herstellungsprozesse oder Formulierungen für die Immunogenität verantwortlich gemacht: diskutiert wird u. a. der Austausch von Humanalbumin durch Polyabsorbat 80 und Glycin als Stabilisator ab 1998 in Eprex<sup>®</sup> oder auch die vermehrte subkutane Anwendung seit der Mitte der 90iger Jahre.

Aus dieser Darstellung wird ersichtlich, dass das Beispiel der PRCA nach Anwendung von Erythropoetin und Darbepoetin nicht geeignet ist, die Sachgerechtigkeit einer Festbetragsgruppenbildung von Somatotropin in Stufe 1 in Frage zu stellen.

Zum einen wurde eine Kreuzreaktivität der Erythropoetin-Antikörper mit allen erythropoetischen Proteinen festgestellt<sup>7</sup>; eine Molekülmodifikation eines rekombinant hergestellten Erythropoetins konnte nicht als spezifische Ursache nachge-

---

<sup>5</sup> Locatelli F et al. Erythropoiesis-stimulating agents and antibody-mediated pure red-cell aplasia: where are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19 (2):288-293

<sup>6</sup> Fachinformationen NeoRecormon<sup>®</sup>, Aranesp<sup>®</sup>, beide Stand Februar 2008

<sup>7</sup> Laut den Fachinformationen zu Retacrit<sup>®</sup> (Epoetin zeta), Stand Dezember 2007, und Dynepo<sup>®</sup> (Epoetin delta), Stand Februar 2008, liegen zur Immunogenität noch keine aussagefähigen Daten vor

wiesen werden. Zum anderen haben produktspezifische pharmazeutische Besonderheiten oder eine unsachgemäße Handhabung der Arzneimittel, die zu einer Beeinflussung der Tertiärstruktur der hochmolekularen Proteine geführt haben können, die Wirkstoffidentität von z. B. Epoetin alfa (Eprex<sup>®</sup>) nicht in Frage gestellt. In Analogie hierzu könnte eine – bislang unbestätigte – herstellungsbedingte höhere Immunogenität von Somatotropin-haltigen Arzneimitteln im Vergleich zu anderen Somatotropin-haltigen Präparaten nicht als Beleg für eine veränderte Wirkstoffidentität herangezogen werden.

In der Draft Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins der EMEA<sup>8</sup> heißt es:

„Die Immunogenität kann durch Faktoren beeinflusst werden, die mit dem Arzneimittel selbst zusammenhängen. Gründe hierfür können entweder im Herstellungsprozess oder in der spezifischen Formulierung des Wirkstoffs zu suchen sein. Viel häufiger wird jedoch das immunogene Potential eines Wirkstoffs – unabhängig davon, ob es sich um ein Innovatorprodukt oder Biosimilar handelt – durch Faktoren induziert, die mit dem der genetischen Konstitution des Patienten, mit seiner spezifischen Krankheit oder mit den komplexen Umständen der Behandlung zusammenhängen. So kann es eine Rolle spielen, wie stark das Immunsystem durch die Behandlung des Patienten in Mitleidenschaft gezogen ist, aber auch wie das Medikament verabreicht wird (subcutan, intravenös, intramuskulär). Diese Faktoren werden während der Entwicklung und Beurteilung aller Biopharmazeutika einschließlich der Biosimilars sorgfältig geprüft.“

Auffälligkeiten einzelner Fertigarzneimittel oder ganzer Chargen von Fertigarzneimitteln, insbesondere die Induktion immunologischer Reaktionen, sind von Ärztinnen und Ärzten sowie den Arzneimittelherstellern und Behörden im Rahmen der Pharmakovigilanz besonders sorgfältig zu beobachten.

Bezogen auf die Festbetragsgruppenbildung sind potenzielle Risiken einzelner Arzneimittel jedoch kein hinreichender Grund, die Sachgerechtigkeit einer Gruppenbildung in Stufe 1 von Arzneimitteln mit dem gemeinsamen Wirkstoff Somatotropin zu verneinen.

#### Einwand (8):

---

<sup>8</sup> Draft Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/06, London 24. Januar 2007

Unterschiedliche pharmazeutische Hilfsstoffe, Applikationssysteme und Lagerungsvorschriften sind zu beachten.

#### Bewertung (8):

Die angeführten Unterschiede sind für die Festbetragsgruppenbildung „Somatropin, Gruppe 1“ nicht relevant, da sie für die Therapie nicht bedeutsam sind. Die Forderung nach einer vollkommenen Übereinstimmung aller, auch pharmazeutischer Eigenschaften von Fertigarzneimitteln geht weit über das gesetzliche Kriterium der Zusammenfassung von Arzneimitteln mit demselben Wirkstoff hinaus.

#### Einwand (9):

- Der einheitliche INN verkennt die komplexe Molekülstruktur (einheitliche Peptidketten, aber variable Tertiärstruktur). Der eindeutige Nachweis der strukturellen Integrität kann durch eine physiko-chemische Charakterisierung derzeit nicht erbracht werden.
- Jede einzelne Charge eines biopharmazeutischen Produkts ist Resultat der prozessimmanenten Variabilität der Herstellung und also zwangsläufig heterogen in den Grenzen der pharmazeutischen Spezifikationen der einzelnen Produkte.

#### Bewertung (9):

Mittels rekombinanter DNA-Technologie wird authentisches menschliches Wachstumshormon erzeugt, d. h. ein einkettiges unverzweigtes Peptidhormon, bestehend aus 191 Aminosäuren ohne Zuckerrest, das über 2 Disulfidbrücken (Cys53-Cys165; Cys182-Cys189) in seine Tertiärstruktur gefaltet ist und ein Molekulargewicht von 22 kD aufweist<sup>9</sup>. Der Nachweis der chemischen und biologischen Identität mit dem menschlichen hypophysären 22-kD Somatropin wird mittels Strukturanalysen sowie Immuno-, Radiorezeptor- und Bioassays geführt.

Zusätzlich zur Wirkstoffcharakterisierung, die die biochemische Identität von Somatropin belegt, sollen vor der Zulassung von biologischen Nachahmerprodukten denkbare klinische Auswirkungen analytisch derzeit (noch) nicht fassbarer sogenannter „Mikroheterogenitäten“ in klinischen Studien möglichst ausgeschlossen werden. Mit der Zulassung erfolgt die offizielle Bewertung der EMEA dieser Studien: die EMEA bestätigt damit die mit dem jeweiligen Referenzprodukt weitgehend übereinstimmende Sicherheit und Wirksamkeit des überprüften, Somatropin

---

<sup>9</sup> Ranke MB. New Preparations Comprising Recombinant Human Growth Hormone: Deliberations on the Issue of Biosimilars. *Horm Res* 2008; 69:22-28

enthaltenden Präparates. Im Rahmen der wissenschaftlichen Beurteilung des Biosimilars wird auch der INN von der EMEA genehmigt.

Im Übrigen kann – wie auch in einer Stellungnahme eingebracht wurde – jede Charge, auch die eines Originals, immer eine kleine Abweichung zur vorhergehenden Charge aufweisen. Auch dies spricht nicht gegen eine Zusammenfassung der Somatropin-haltigen Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe der Stufe 1.

Der von den Stellungnehmenden teilweise ausführlich dargestellte hohe Aufwand der komplizierten Herstellungsprozesse hochmolekularer Proteine sowohl bei Originalprodukten als auch bei Nachfolgepräparaten dient letztlich dem Ziel, die Übereinstimmung aller Produkte mit humanem Somatropin zu gewährleisten. Das „Committee for medicinal products for human use“ (CHMP) stellt in seiner „Guidance on similar medicinal products containing somatropin“<sup>10</sup> hierzu Folgendes fest:

„The principal bioactive human growth hormone (hGH) is a single chain non-glycosylated 191 amino acid, 22 kD polypeptide produced in the anterior pituitary gland. Growth hormone for clinical use has an identical amino acid sequence and is produced by recombinant technology using E. coli, mammalian cells or yeast cells as expression system. The structure and biological activity of somatropin can be characterised by appropriate physico-chemical and biological methods. Several techniques and bioassays are available to characterise both the active substance and product-related substances/impurities such as deamidated and oxidized forms and aggregates.“ (Hervorhebungen durch Auswerter)

Der „Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit“ des Nachfolgeproduktes Omnitrope (Stand 03/2008) ist Folgendes zu entnehmen:

„Was ist Omnitrope?“

Omnitrope ist ein Arzneimittel, das den arzneilich wirksamen Bestandteil Somatropin enthält. ... Omnitrope ist ein Biogenerikum, das heißt es ähnelt einem biologischen Arzneimittel, das bereits in der Europäischen Union (EU) zugelassen ist und denselben arzneilich wirksamen Bestandteil enthält (auch Referenzarzneimittel genannt). Das Referenzarzneimittel für Omnitrope ist Genotropin. ...“ (Hervorhebungen durch Auswerter)

---

<sup>10</sup> Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing somatropin. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf)

Auch in den Fachinformationen der einbezogenen Arzneimittel wird als Wirkstoff übereinstimmend Somatropin (INN) entsprechend dem ATC-Code H01AC01 ausgewiesen.

#### Einwand (10):

Auf europäischer sowie nationaler Ebene wurde abweichend vom Zulassungsverfahren für generische Produkte ein Zulassungsverfahren für biologische Arzneimittel festgelegt. Hier sind Studien zur Qualität, zur Konsistenz, zum Herstellungsprozess und Vergleichsstudien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorzulegen.

#### Bewertung (10):

Entsprechend EU-rechtlichen Vorgaben wird in § 24b Abs. 5 AMG das Zulassungsverfahren für biologische Arzneimittel geregelt, die einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich sind, ohne die für Generika geltenden Anforderungen nach Absatz 2 zu erfüllen, weil insbesondere die Ausgangsstoffe oder der Herstellungsprozess des biologischen Arzneimittels sich von dem des biologischen Referenzarzneimittels unterscheiden.

Die Tatsache, für Nachahmerprodukte von biologischen Arzneimitteln ein eigenes Zulassungsverfahren etabliert zu haben, kann nicht als Argument gegen eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 von Somatropin-haltigen Arzneimitteln nach erfolgreicher Zulassung herangezogen werden. Durch ein erfolgreich abgeschlossenes, ebenfalls auf ein Referenzpräparat bezugnehmendes Zulassungsverfahren wird im Gegenteil bestätigt, dass die geprüften Präparate der in Rede stehenden Festbetragsgruppe alle den Wirkstoff Somatropin enthalten und dass mögliche Variabilitäten seiner Tertiärstruktur keine klinische Relevanz besitzen. Dies wurde der EMEA jeweils belegt durch Qualitätsdaten, die u. a. auch Daten zu analytischen Tests (Molekülstruktur, therapeutische Aktivität und Reinheits-/Unreinheitsprofil) umfassen.

Diese Auffassung findet ihre Bestätigung in der einschlägigen Kommentarliteratur zum Bedeutungsgehalt des § 24b Abs. 5 AMG. Danach eröffnet das Zulassungsverfahren nach § 24b Abs. 5 AMG die Möglichkeit, die Zulassung eines Generikums unter Bezugnahme auf ein Referenzarzneimittel auch dann zu erhalten, wenn das Referenzarzneimittel ein biologisches Arzneimittel ist und die Ausgangsstoffe und das Herstellungsverfahren sich von dem biologischen Referenzarzneimittel unterscheiden. Nach dem Sinn und Zweck dieser Vorschrift soll mit diesem Verfahren die – so wörtlich – „Irrelevanz dieser Abweichungen durch die

Ergebnisse geeigneter vorklinischer, also pharmakologisch-toxikologischer oder klinischer Versuche nachgewiesen werden.“ (vgl. Kloesel/Cyran, Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG), Band II, § 24b Nr. 61).

Damit kann der Begriff „Biosimilar“ als operativer Begriff charakterisiert werden, der zum Ausdruck bringt, dass der Notwendigkeit eines in Relation zu niedermolekularen Nachahmerprodukten umfassenderen Entwicklungsprogramms im Rahmen eines angepassten Zulassungsverfahrens Rechnung getragen wurde.

Im Übrigen beinhaltet auch der für die bezugnehmende Zulassung von Generika einschlägige § 24b Abs. 2 AMG eine Regelung für den Fall erheblicher Unterschiede, die bei unterschiedlichen Salzen, Estern, Ethern, Isomeren, Mischungen von Isomeren, Komplexen oder Derivaten eines Wirkstoffs hinsichtlich der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bestehen können: Auch bei niedermolekularen Substanzen müssen in diesem Fall vom Antragsteller ergänzende Unterlagen zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit seines generischen Produktes vorgelegt werden. (Hervorhebungen durch Auswerter

#### Einwand (11):

- Aufgrund der Bedingungen von Zulassungsstudien der Biosimilars (Stichprobengröße, Studiendauer, Indikationen) ist keine absolute Sicherheit der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit mit den anderen Somatotropin-Präparaten gegeben.
- Therapierelevante Unterschiede können trotz des Vorliegens der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestehen. Langfristige Nutznachweise nach der Verfahrensordnung des G-BA stehen für die Biosimilars noch aus. Demzufolge stimmt schon die Grundannahme des Festbetragsmodells nicht, dass nur nachgewiesenermaßen vergleichbare Arzneimittel in einer Gruppe zusammengefasst werden.

#### Bewertung (11):

Ein weitergehender Vergleich der einbezogenen Somatotropin-haltigen Arzneimittel untereinander ist für die Beantwortung der Frage, ob eine Zusammenfassung als Arzneimittel mit demselben Wirkstoff im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V zwecks Bildung einer Festbetragsgruppe in Stufe 1 sachgerecht ist, nicht zielführend und daher an dieser Stelle nicht relevant.

Wie die EMEA in ihren Erläuterungen zur Durchführung des Zulassungsverfahrens von Biosimilar-Arzneimitteln selbst ausführt, dienen die durchzuführenden Prüfungen und vorzulegenden Studien dazu aufzuzeigen,

„dass es, was Sicherheit oder Wirksamkeit anbelangt, keine bedeutsamen Unterschiede zwischen dem Biosimilar-Arzneimittel und dem biologischen Referenzarzneimittel gibt.“ (EMA, Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimitteln [ähnliche biologische Arzneimittel], S. 1 [Stand 22.06.2007]).

#### Einwand (12):

- Sachgerecht wäre eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2: eine chemische Verwandtschaft liegt vor bei vergleichbarer chemischer Grundstruktur und einer räumlichen Struktur, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Bindung ermöglicht (Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19. Juli 2007)
- Der G-BA verstößt gegen seine eigene Systematik, denn andere biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Antianämika) sind in Stufe 2 zusammengefasst.

#### Bewertung (12):

Wie oben (s. Bewertung zum Einwand 9) ausgeführt, enthalten alle in Rede stehenden Arzneimittel als Wirkstoff rekombinant hergestelltes 22-kD-Somatropin (INN: Somatropin) mit einer identischen, unverzweigten Peptidkette aus 191, in ihrer Sequenz mit dem endogenen, humanen Wachstumshormon übereinstimmenden Aminosäuren.

Angesichts dieses Sachverhalts hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1, d. h. für Arzneimittel, die denselben Wirkstoff enthalten, vorgeschlagen. Entsprechend der Gesetzessystematik kommt es demgegenüber in Stufe 2 zur Feststellung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit auf die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften einer Gruppe von Wirkstoffen an. Unterscheidbare Wirkstoffe werden in den Fachinformationen und den EPARs der EMA der betreffenden Arzneimittel aber nicht beschrieben – es handelt sich immer um Somatropin. Mit anderen Worten: eine Gruppenbildung Somatropin-haltiger Arzneimittel in Stufe 2 würde schon an dem Unvermögen scheitern, unterschiedliche Wirkstoffe zu benennen.

Anders verhält es sich bei den als Gegenbeispiel angeführten, in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 zusammengefassten Antianämika:

Erythropoetin (ATC-Code B03XA01) ist nicht mehr ein einfaches Peptidhormon, sondern ein Glykoprotein-hormon, das ebenfalls mittels rekombinanter Gentechnologie industriell hergestellt werden kann. Dabei entsteht rekombinantes humanes Erythropoetin mit unterschiedlicher Glykosylierung, die mit verschiedenen griechischen Buchstaben gekennzeichnet wird. In der Festbetragsgruppe „Antianämika, andere“ werden diese Modifikationen des Wirkstoffs Erythropoetin dementsprechend erwähnt und unter einer gemeinsamen Vergleichsgröße subsumiert. Des Weiteren wurde Darbepoetin alfa (ATC-Code B03XA02) einbezogen, welches bei verwandter chemischer Grundstruktur über fünf statt der nur drei Kohlenhydrate des analogen Erythropoetin verfügt. Bei gleichem Wirkmechanismus, vergleichbaren Wirkungen und Nebenwirkungen sind hier im Gegensatz zu Somatotropin die gesetzlichen Kriterien zur Gruppenbildung in Stufe 2 erfüllt: die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der Antianämika begründet ihre Zusammenfassung in einer Gruppe der Stufe 2.

#### Einwand (13):

Die geplante Festbetragsgruppe gewährleistet nicht, dass zukünftig Präparate mit solitären Indikationen zum Festbetrag zur Verfügung stehen.

#### Bewertung (13):

Zugelassene („solitäre“) Anwendungsgebiete stellen kein Kriterium der Festbetragsregelung in Stufe 1 dar.

Ein oder mehrere gemeinsame zugelassene Anwendungsgebiete sind relevant zur Feststellung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen in Stufe 2 der Festbetragsregelung. In den Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses wird zusätzlich der Umgang mit Arzneimitteln mit einem singulären Anwendungsgebiet beschrieben.

#### Einwand (14):

- Entsprechend dem Regelungsgefüge des SGB V wären entsprechend dem Gruppenbildungsvorschlag Somatotropin-haltige Arzneimittel im Sinne der Aut-idem-Regelung austauschbar. Auch bei den §§ 129 und 130a wird im Zusammenhang mit dem Begriff der Wirkstoffgleichheit auf §§ 24a und 24b AMG Bezug genommen. In den Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V werden nur wirkstoffgleiche Arzneimittel einbezogen. Die Begründung zum Gesetzentwurf zeigt, dass diese Bestimmung auf den „generika-

fähigen“ Markt zielt, d. h. Arzneimittel, die nach den §§ 24a, 24b AMG zugelassen sind.

- Eine Substitution „bioähnlicher“ medizinischer Produkte wird derzeit nicht empfohlen.

#### Bewertung (14):

Die Festbetragsregelung dient dem Ziel, zugleich eine ausreichende, zweckmäßige, wirtschaftliche sowie qualitätsgesicherte Versorgung zu gewährleisten und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Aus der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1 gemäß § 35 Abs 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V ist eine Substituierbarkeit der einbezogenen Arzneimittel gemäß § 129 und ein Zusammenhang mit § 130a jedoch nicht abzuleiten.

Eine Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 nach § 35 SGB V setzt nicht voraus, dass die einbezogenen Arzneimittel ausschließlich nach § 24b Abs. 2 AMG zugelassen sein müssten (das sind auch die Originalprodukte nicht), sondern hat von zugelassenen und in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit denselben Wirkstoffen auszugehen. Die Wortlautauslegung wird durch systematische Erwägungen gestützt. § 35 Abs. 5 S. 2 SGB V enthält die Vorgabe im Hinblick auf die Festsetzung der Festbeträge, dass sie eine für die Therapie „hinreichende Arzneimittelauswahl“ sicherzustellen haben. Daraus wird deutlich, dass die Gruppenbildung nach der Stufe 1 nicht eine Austauschbarkeit, sondern allenfalls eine Auswählbarkeit gewährleisten soll. Eine gleichsam „blinde“ Austauschbarkeit wird somit vom Gesetz gerade nicht gefordert.

Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Therapeutische Entscheidungen obliegen stattdessen dem behandelnden Arzt. Dieser kann generell - unabhängig von der Festbetragsregelung - eine Aut-idem-Substitution gemäß § 129 bei seiner Verordnung ausschließen.

Im Übrigen geht der Einwand fehl, dass das maßgebliche Kriterium für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 gem. § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 (...Arzneimittel mit den selben Wirkstoffen...) SGB V unter Heranziehung der Vorschriften des § 24b Abs. 2 AMG in der Weise eng auszulegen sei, dass hierunter allein wirkstoffgleiche Arzneimittel im Sinne von chemisch identischen Arzneimitteln subsumiert werden könnten. Bezieht man die unterschiedlichen Zwecksetzungen des AMG einerseits und des Versorgungsrechts des SGB V in die Auslegung des § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 SGB V mit ein, wird deutlich, dass die Begriffe „Arzneimittel mit

den selben Wirkstoffen im Sinne des § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 SGB V und „die gleichen Wirkstoffe“ im Sinne des § 24b Abs. 2 AMG im Hinblick auf ihren Bedeutungsgehalt nicht deckungsgleich sind.

Das Arzneimittelrecht einerseits und die Vorschriften des SGB V andererseits dienen nicht denselben Zwecken und machen demgemäß die Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr und die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten der GKV von verschiedenen Voraussetzungen abhängig. Die Vorschriften des SGB V sind auf die Gewährleistung einer therapeutischen und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln gerichtet. Das Arzneimittelgesetz verfolgt dagegen den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr zu sorgen, insbesondere für deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (§ 1 AMG). Während so das Versorgungsrecht des SGB V gewissermaßen positiv auf die Gewährleistung einer dem Zweck der vertragsärztlichen Versorgung entsprechenden effektiven und effizienten Verschreibung von Arzneimitteln zielt, richtet sich das Arzneimittelgesetz gewissermaßen negativ abwehrend auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln. Diese gegenüber der Zweckrichtung des Versorgungsrechts des SGB V andere Zweckrichtung des AMG kommt klar in den Vorschriften zum Ausdruck, die zur Gewährleistung der Sicherheit im Arzneimittelverkehr die Anforderungen regeln, die an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu stellen sind (vgl. *BVerwGE* 58, 167).

Aus der unterschiedlichen Zwecksetzung des SGB V und des AMG folgt somit, dass das Tatbestandsmerkmal „der selbe Wirkstoff“ im Sinne des § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 SGB V in der Weise entwicklungs offen auszulegen ist, dass hierunter auch solche Arzneimittel subsumiert werden können, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen und darüber hinaus zwischen diesen Arzneimitteln keine therapeutisch bedeutsamen Unterschiede bestehen. Dies ist bei Arzneimitteln, die nach § 24b Abs. 5 AMG zugelassen werden, grundsätzlich der Fall. Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass biologische Arzneimittel, die im Verfahren nach § 24b Abs. 5 AMG zugelassen werden, einer Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 SGB V zugänglich sind.

#### Einwand (15):

- Compliance-Probleme sind zu befürchten, wenn Patienten häufiger auf unterschiedliche Präparate umgestellt werden könnten.

- Bei häufigerem Präparatewechsel werden Anwendungsbeobachtungen erschwert. Der Einsatz ab dem Neugeborenenalter und/oder die Langfristigkeit der Therapie über Jahre, teils bis ins hohe Alter, bedingen besondere Risikomanagementpläne.

**Bewertung (15):**

Die o. g. Befürchtungen unterstellen eine aus der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1 resultierende Aut-idem-Substitution. Die Ersetzung von Arzneimitteln wird jedoch unabhängig in § 129 SGB V geregelt und ist nicht an eine Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 SGB V geknüpft. [s. auch Stellungnahme zu (14)]

**Einwand (16):**

Bei eigener Berechnung einer hypothetischen Gruppe der Stufe 2 würde der entfallende Herstellerrabatt von 6 % die Einsparungen durch die Festbetragsbildung übersteigen. Damit wäre die Gruppenbildung nicht konform mit § 35 SGB V.

**Bewertung (16):**

Der Einwand betrifft die Berechnung des Festbetrages und damit nicht den Gegenstand der Anhörung (Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1).

Berlin, den 19. März 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 1) vom 1. Juli 2008 bis 1. August 2008 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Verbänden zugesendet ggf. mit der Bitte um Weiterleitung.

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

## 5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (Frist 01.08.2008)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Abteilung Arzneimittel**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Abs. 2 SGB V

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

**Ihr Ansprechpartner:**  
Dr. Monika Schütte

**Telefon:**  
02241 9388395

**Telefax:**  
02241 938836

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

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

**Unser Zeichen:**  
MGS/ CK

**Datum:**  
1. Juli 2008

### **Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2008-05**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 10. Juni 2008 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 durchzuführen:

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

- Somatropin, Gruppe 1

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

**1. August 2008**

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

Weiterhin erhalten Sie Gelegenheit, zur Verwendung von Standard Terms bei der Bildung und ggf. Aktualisierung von Festbetragsgruppen Stellung zu nehmen.

Zur Vereinheitlichung der Bezeichnung von Darreichungsformen der in einer Festbetragsgruppe zusammengefassten Arzneimittel werden zukünftig Standard Terms angewandt, d.h. die Standardbegriffe zur Bezeichnung von Darreichungsformen entsprechend der aktuellen Liste der Standardbegriffe des Europäischen Arzneibuchs, deren Verwendung im Zulassungsbereich vorgeschrieben ist.



Mit der Verwendung von Standard Terms werden automatisch alle für bestimmte Darreichungsformen in Betracht kommenden und tatsächlich sich im Verkehr befindlichen Behältnisse eines Arzneimittels erfasst, ohne dass diese konkret benannt werden müssen.

Beispiel: „Darreichungsformen:  
Injektionslösung; Pulver und Lösungsmittel  
zur Herstellung einer Injektionslösung“

(dadurch entfallen z. B. die Behältnisse:  
Durchstechflasche, Fertigspritze, Injektionsflasche etc.)

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

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

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

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
[Festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:Festbetragsgruppen@g-ba.de)**

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

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

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Dr. Monika Schutte  
Referentin

**Anlagen**

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

### Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

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

**Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**

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

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

Stand 10.06.2008

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

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

**Bildung folgender Festbetragsgruppen:**

<b>Stufe:</b>	1
<b>Wirkstoffgruppe:</b>	Somatropin
<b>Festbetragsgruppe:</b>	1
<b>Status:</b>	verschreibungspflichtig
<b>Gruppenbeschreibung:</b>	parenterale Darreichungsformen*
<b>Darreichungsformen:</b>	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Preisübersicht zum Wirkstoff Somatropin, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 65,4 (Basis 2006)  
Umsatz (in Mio. EURO): 177,6

Wirkstärke (mg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo In Tsd		%skumul.	0,2 FSPR		0,4 FSPR		0,6 FSPR		0,8 FSPR		1,0 FSPR		1,2 FSPR	
	7	28		7	28	7	28	7	28	7	28	7	28	7	28
GENOTROPIN	30,70	46,94	100,00	85,12	335,75	170,66	671,93	256,20	1008,12	341,77	1344,31	427,29	1676,52	512,86	2012,73
GENOTROPIN AXICORP	0,00	0,00	53,06												
GENOTROPIN CCFARMA	0,10	0,15	53,06												
GENOTROPIN EMRA	0,20	0,31	52,91	72,64		148,33		230,21		312,08		393,91		393,91	
GENOTROPIN EURIM	1,20	1,83	52,60											393,81	
GENOTROPIN KOHL	1,60	2,45	50,76	78,75	305,31	151,33	624,11	227,36	936,18	310,34	1248,19	393,91	1560,28	475,80	1872,36
GENOTROPIN PHWEST	0,90	1,38	48,32	78,74		151,32		230,19		312,07		393,90		475,79	
HUMATROPE	4,10	6,27	46,94												
HUMATROPE CCFARMA	0,00	0,00	40,67												
HUMATROPE EMRA	0,30	0,46	40,67												
HUMATROPE GERKE	0,00	0,00	40,21												
HUMATROPE MTK	0,50	0,76	40,21												
HUMATROPE PHWEST	0,00	0,00	39,45												
NORDITROPIN	10,80	16,51	39,45												
NORDITROPIN AXICORP	0,10	0,15	22,94												
NORDITROPIN CCFARMA	0,00	0,00	22,78												
NORDITROPIN EMRA	0,50	0,76	22,78												
NORDITROPIN EURIM	0,20	0,31	22,02												
NORDITROPIN GERKE	0,00	0,00	21,71												
NORDITROPIN KOHL	3,20	4,89	21,71												
NORDITROPIN PHWEST	0,00	0,00	16,82												
NUTROPINAG	1,80	2,75	16,82												
NUTROPINAG ACA	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG AXICORP	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG BERAGENA	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG CCFARMA	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG EMRA	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG EURIM	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG GERKE	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG KOHL	0,00	0,00	14,07												
NUTROPINAG PHWEST	0,00	0,00	14,07												
OMNITROPE	0,30	0,46	14,07												
OMNITROPE EURIM	0,00	0,00	13,61												
SAIZEN	5,70	8,72	13,61												
SAIZEN KOHL	0,60	0,92	4,89												
ZOMACTON	2,60	3,98	3,98												
ZOMACTON GERKE	0,00	0,00	0,00												
ZOMACTON MTK	0,00	0,00	0,00												
Summen (Vo in Tsd.)	65,40			0,30	1,70	0,20	1,60	0,20	0,90	0,20	0,50	0,20	0,40	0,20	0,20
Anteilswerte (%)				0,46	2,60	0,31	2,45	0,31	1,38	0,31	0,76	0,31	0,61	0,31	0,31







Preisübersicht zum Wirkstoff Bomatropin, Gruppe 1  
Veränderungen (in Tsd.): 65,4 (Basis 2006)  
Umsatz (in Mio. EURO): 177,5

Wirkstärke (mg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	30,70		15,0		24,0	
	Vo in Tsd	%kol.	1	6	1	10
		%skum.	M/J/G1		I/J/M/L	
GENOTROPIN	30,70	46,94	100,00			
GENOTROPIN AXICORP		0,00	53,06			
GENOTROPIN CCFARMA	0,10	0,15	53,06			
GENOTROPIN EMRA	0,20	0,31	52,91			
GENOTROPIN EURIM	1,20	1,83	52,60			
GENOTROPIN KOHL	1,60	2,45	50,76			
GENOTROPIN PHWEST	0,90	1,38	48,33		1385,74	13654,45
HUMATROPE	4,10	6,27	46,94		1370,33	13241,07
HUMATROPE CCFARMA		0,00	40,67		1370,33	13639,07
HUMATROPE EMRA	0,30	0,46	40,67		1340,75	13241,07
HUMATROPE GERKE		0,00	40,21		1344,18	13244,81
HUMATROPE MTK	0,50	0,76	40,21			
HUMATROPE PHWEST		0,00	35,45			
NORDITROPIN	10,80	16,51	35,45	503,73		
NORDITROPIN AXICORP	0,10	0,15	22,94			
NORDITROPIN CCFARMA		0,00	22,78			
NORDITROPIN EMRA	0,50	0,76	22,78			
NORDITROPIN EURIM	0,20	0,31	22,02			
NORDITROPIN GERKE		0,00	21,71			
NORDITROPIN KOHL	3,20	4,89	21,71			
NORDITROPIN PHWEST		0,00	16,82			
NUTROPINAQ	1,80	2,75	16,82			
NUTROPINAQ ACA		0,00	14,07			
NUTROPINAQ AXICORP		0,00	14,07			
NUTROPINAQ BERAGENA		0,00	14,07			
NUTROPINAQ CCFARMA		0,00	14,07			
NUTROPINAQ EMRA		0,00	14,07			
NUTROPINAQ EURIM		0,00	14,07			
NUTROPINAQ GERKE		0,00	14,07			
NUTROPINAQ KOHL		0,00	14,07			
NUTROPINAQ PHWEST		0,00	14,07			
OMNITROPE	0,30	0,46	14,07			
OMNITROPE EURIM		0,00	13,61			
SAIZEN	5,70	8,72	13,61			
SAIZEN KOHL	0,50	0,92	4,89			
ZOMACTON	2,60	3,98	3,98			
ZOMACTON GERKE		0,00	0,00			
ZOMACTON MTK		0,00	0,00			
Summen (Vo in Tsd.)	65,40			0,30	2,40	0,10
Anteilswerte (%)				0,31	3,67	0,15

Quelle:  
Bundesverband der Betriebskrankenkassen  
GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge