

Tragende Gründe

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

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X
(Vergleichsgrößenaktualisierung) – Anticholinergika,
Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Anlage	15

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 „Anticholinergika, 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 der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Anticholinergika, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Anticholinergika	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße
	Acridinium Acridinium bromid	644
	Glycopyrronium Glycopyrronium bromid	44
	Tiotropium Tiotropium bromid-(x)-Wasser	10
	Umeclidinium Umeclidinium bromid	55

Gruppenbeschreibung: inhalative Darreichungsformen

Darreichungsformen: einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation"

In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Anticholinergika, 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 Acclidinium, Glycopyrronium, Tiotropium und Umeclidinium als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Anticholinergika (ATC-Code R03BB) und wirken über eine Hemmung von Muskarinrezeptoren bronchodilatatorisch. Den einbezogenen Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben die von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen“ 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.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt, wobei für die Bestimmung der Wirkstärke die aus dem Mundstück des Inhalators abgegebene Dosis herangezogen wird.

Nach § 43 der Arzneimittel-Richtlinie sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Ordnungsdaten 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 der VerFO) um die Festbetragsgruppe „Anticholinergika, Gruppe 1“ ergänzt.

Die im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einwände hinsichtlich der Bildung der Festbetragsgruppe sind wie folgt zu bewerten:

Einwände zur Einbeziehung von Arzneimitteln in Festbetragsgruppen, die nach § 35a SGB V bewertet wurden

Die Instrumente des § 35 und § 35a SGB V stehen nicht in einem Exklusivitätsverhältnis zueinander. Vielmehr sieht der Gesetzgeber mit § 35a Absatz 4 SGB V die Einbeziehung von Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbarer Wirkstoffe für den Fall, dass in der frühen Nutzenbewertung keine therapeutische Verbesserung festgestellt werden konnte, ausdrücklich vor.

Grundsätzlich ist dabei auch keine Unterscheidung dahingehend geboten, ob zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens eines neuen Wirkstoffes dieser mit in einer Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar ist oder zu einem späteren Zeitpunkt eine Festbetragsgruppenbildung unter Einbeziehung eines mit den weiteren Wirkstoffen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren neuen Wirkstoffes erfolgt. Nach 5. Kapitel § 21 Nr. 3 VerfO prüft der G-BA, ob eine Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 oder Nr. 3 SGB V und 4. Kapitel §§ 19 ff. VerfO möglich ist. Eine solche Prüfung ist hier mit dem Ergebnis einer Festbetragsgruppenbildung „Anticholinergika, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfolgt.

Auch der Gesetzgeber geht mit den Regelungen zur Kündigung von Erstattungsbeträgen nach § 130b Absatz 3 Satz 4 sowie Absatz 7 Satz 3 SGB V von der Möglichkeit eines erst nach der Vereinbarung eines Erstattungsbetrages in Kraft tretenden Festbetrags aus. Demnach ist auch nicht unklar, in welchem Verhältnis Erstattungsbetrag und Festbetrags zu einander stehen. Vielmehr ersetzt der Festbetrag nach Kündigung einen Erstattungsbetrag mit der Folge einer grundsätzlichen freien Preisbildung durch den pharmazeutischen Unternehmer bei Geltung der Erstattungshöchstgrenze durch den festgesetzten Festbetrag. Zu einer „Doppelgeltung“ kommt es insofern nicht. Insofern bedarf es keiner weiteren gesetzlichen Regelungen.

Ausgehend hiervon mangelt es auch nicht an einer hinreichenden gesetzlichen Anleitung, um Acridinium und Umeclidinium in die Festbetragsgruppe „Anticholinergika, Gruppe 1“ einzuordnen. Die (gesetzliche) Anleitung des G-BA zu den Voraussetzungen einer Festbetragsgruppenbildung unter den spezifischen Voraussetzungen des § 35 SGB V ist nach ständiger Rechtsprechung engmaschig mit der Folge, dass an der Verfassungsgemäßheit der Rechtssetzung in der Arzneimittel-Richtlinie auf Grundlage des § 35 SGB V auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des Bundesverfassungsgerichts mit Beschluss vom 10. November 2015 – 1 BvR 2056/12 kein Zweifel bleibt (zuletzt BSG, Urt. v. 3. Mai 2018 – B 3 KR 7/17 R).

Daran ändert die Tatsache, dass derselbe Wirkstoff vorgängig eine frühe Nutzenbewertung im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a SGB V durchlaufen hat, grundsätzlich nichts. Die gesetzlichen Voraussetzungen zur Festbetragsgruppenbildung gelten uneingeschränkt auch für Wirkstoffe, die gleichzeitig die Definition eines neuen Wirkstoffes gemäß § 35a SGB V erfüllen. Eine Bereichsausnahme für neue Wirkstoffe im Rahmen des Anwendungsgebietes des § 35 SGB V ergibt sich weder aus Wortlaut noch aus Systematik und schließlich auch nicht aus Sinn und Zweck der frühen Nutzenbewertung und Festbetragsgruppenbildung. Vielmehr ist auch im Rahmen des § 35a SGB V bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach den inhaltlichen Vorgaben des § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen und dementsprechend vom G-BA zu prüfen. Der Gesetzgeber hat vor dem Hintergrund der frühen Nutzenbewertung und einer darauf gründenden Erstattungsbetragsvereinbarung lediglich keine Notwendigkeit mehr gesehen, Festbetragsgruppen unter der Vorgabe des § 35a Absatz 1a SGB V a. F. für ausschließlich patentgeschützte Arzneimittel zu bilden (BT-Drucks. 18/10208, S. 26). Die Möglichkeit zur Festbetragsgruppenbildung unter Einschluss auch patentgeschützter Arzneimittel, wenn der erste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe außer Patent ist, bleibt hiervon jedoch unberührt.

Nach der Festbetragsgruppenbildung unterliegen die Wirkstoffe Acridinium und Umeclidinium dem Regelungsregime nach § 35 SGB V. Vor diesem Hintergrund entfällt auch z. B. bei der Zulassung dieser Wirkstoffe für neue Anwendungsgebiete die Pflicht zum Einreichen eines Dossiers nach § 35a.

Einwände zur Einbeziehung von Acclidinium in die Festbetragsgruppe:

Der Einwand der Stellungnehmerin, dass die Feststellung des Zusatznutzens gegenüber allen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe gilt, geht bezogen auf die konkrete Möglichkeit der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung ins Leere. Denn nicht aus jeglicher Feststellung eines Zusatznutzen nach § 35a SGB V kann per se eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 SGB V abgeleitet werden. Dies gilt für die konkrete Festbetragsgruppenbildung, weil in der Nutzenbewertung der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer anderen Wirkstoffklasse als der in die Festbetragsgruppe eingeschlossenen nachgewiesen wurde.

Gemäß § 35 Absatz 1b SGB V liegt eine therapeutische Verbesserung vor, wenn ein Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.

Grundlage und Ausgangspunkt für die Beurteilung der Rechtmäßigkeit einer Festbetragsgruppenbildung ist grundsätzlich der Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung nach dem AMG. Der Inhalt ergibt sich zusammengefasst insbesondere aus der Fachinformation gemäß § 11a AMG. Hiervon abweichend ist dagegen nicht allein die arzneimittelrechtliche Zulassung, sondern eine neuere Studienlage maßgeblich, wenn eine solche für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsaußchlüsse durch den G-BA rechtfertigt, weil sie Indikationsbereiche eines Arzneimittels oder von Arzneimitteln im Vergleich zu anderen als unwirtschaftlich erscheinen lässt und nicht lediglich insgesamt das Therapiegebiet der Gesamtgruppe einschränkt (BSG, Urt. v. 1.3.2011 – B 1 KR 7/10 R, Rn. 28). Auch gemessen an diesen Maßstäben, stehen die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung für den Wirkstoff Acclidinium der Einbeziehung in die Festbetragsgruppe nicht entgegen.

In seiner ersten Bewertung des Zusatznutzens von Acclidinium nach § 35a ist der G-BA 2013 zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden in diesem Verfahren zwei direkt vergleichende randomisierte Studien im Vergleich zu Tiotropium vorgelegt. Aufgrund der Studiendauer von zwei bzw. sechs Wochen wurden beide Studien seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen zu belegen. Zusätzlich zu den direkt vergleichenden Studien hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Acclidinium und Tiotropium vorgelegt, dieser wurde wegen mangelnder Qualität jedoch ebenfalls nicht herangezogen.¹

2016 hat der G-BA bei der (erneuten) Bewertung des Zusatznutzens von Acclidinium die Studien ACLIFORM und AUGMENT berücksichtigt und anhand der Ergebnisse der Studienarme, in denen mit Acclidinium bzw. mit Formoterol behandelt wurde, einen Zusatznutzen abgeleitet. Dabei hat er für Patienten mit Schweregrad III ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll) und < 2 Exazerbationen pro Jahr einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.² Ein Beleg für den Zusatznutzen konnte zum einen nicht abgeleitet werden, da sich die Ergebnisse zu vielen Endpunkten in den beiden vorgelegten Studien deutlich unterscheiden und in unterschiedliche Effektrichtungen weisen. Es liegen somit Hinweise vor, dass neben den eingesetzten Arzneimitteln auch der jeweilige Versorgungskontext einen Einfluss auf die Ergebnisse aufweist und dieser diese potenziell verzerrt. Zum anderen wurden

1 Beschluss und Tragende Gründe des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid vom 21.03.2013

2 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid vom 07.04.2016

in den beiden bewertungsrelevanten Studien adäquate Daten nur über einen Zeitraum von 24 Wochen erhoben. Aufgrund des Fehlens von niedrig verzerrten Langzeitdaten und der Heterogenität der Ergebnisse der vorgelegten Studien wurde die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und somit der Aussagsicherheit auf die Kategorie Hinweis insgesamt als gerechtfertigt angesehen.³

Für Patienten mit Schweregrad II ist ein Zusatznutzen anhand der vorgelegten Daten nicht belegt, für Patienten mit Schweregrad IV gilt er als nicht belegt, da für diese Patientengruppe vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt wurden.³

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hatte der G-BA „Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen.“ bestimmt. In den vorgelegten Studien wurde Acclidinium mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol verglichen.

Der für eine Teilpopulation festgestellte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen basiert auf einer Studie mit einem Vergleich gegenüber dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol. Für die Feststellung des Zusatznutzens wurden keine Studien herangezogen, in denen ein in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogener Wirkstoff mit Acclidinium verglichen wurde. Gemäß § 35 Absatz 1b SGB V liegt eine therapeutische Verbesserung jedoch nur vor, wenn ein Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel **derselben Wirkstoffgruppe** hat. Insofern unterscheidet sich der Zuschnitt der Festbetragsgruppe bezogen auf die Substanzklasse der Anticholinergika und damit die für die vergleichende Bewertung relevante Fragestellung maßgeblich von der substanzklassenübergreifenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V.

Eine Betrachtung des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der G-BA-Beschlüsse in der Gesamtschau deuten mit Blick auf den festgestellten Zusatznutzen für den Endpunkt Exazerbationen stärker auf einen Klasseneffekt der LAMA als auf einen substanzspezifischen Effekt von Acclidinium hin. Auch aus aktuellen Übersichtsarbeiten zum Nutzen verschiedener Pharmakotherapien zur Behandlung der COPD ergeben sich keine Hinweise auf Vorteile einzelner Wirkstoffe der LAMA.⁴ Vielmehr deuten diese darauf hin, dass der für eine Teilpopulation festgestellte Zusatznutzen von Acclidinium gegenüber Formoterol in Hinblick auf Exazerbationen wahrscheinlich auf einem Klasseneffekt der LAMA gegenüber den LABA beruht, da eine Überlegenheit der Gruppe der LAMA in Hinblick auf Exazerbationen gegenüber den LABA beschrieben wird.^{5,6} Auch aus aktuellen Leitlinien ergibt sich nichts anderes. Diese empfehlen in Bezug auf das konkrete Therapieziel der Vermeidung von

3 Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid vom 07.04.2016

4 Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3203-3231.

5 Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16(11):e1002958.

6 Chen WC, Huang CH, Sheu CC, Chong IW, Chu KA, Chen YC, et al. Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Respirology* 2017;22(7):1313-1319.

Exazerbationen eine bevorzugte Verordnung von LAMA allgemein gegenüber LABA, wobei keine Empfehlung einzelner Wirkstoffe erfolgt.^{7,8,9}

Ein Vergleich von LAMA untereinander ist in den Beschlüssen des G-BA nach § 35a zu Aclidinium 2013 und zu Umeclidinium 2016 erfolgt. Auch wenn für den Beschluss zu Aclidinium 2013¹ die Studien gegenüber Tiotropium wegen zu kurzer Studiendauer nicht herangezogen werden konnten, so ergibt sich hieraus jedenfalls kein Unterschied zwischen den beiden LAMA Aclidinium und Tiotropium. In der Bewertung zu Umeclidinium¹⁰ hat der G-BA festgestellt, dass für Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ein Zusatznutzen gegenüber Tiotropium nicht belegt ist, insofern wurde kein Unterschied zwischen den LAMA Umeclidinium und Tiotropium festgestellt. Tiotropium ist der erste Wirkstoff aus der Klasse der LAMA, der zur Behandlung der COPD zugelassen wurde, vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen der Literaturrecherche für die Nutzenbewertung des IQWiG „Tiotropiumbromid bei COPD“¹¹ keine vergleichenden Studien von Tiotropium mit anderen LAMA identifiziert. Bei seiner Bewertung hat das IQWiG einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen festgestellt.

Zusammengenommen gibt es für den bei Aclidinium gegenüber Formoterol bei einer Teilpopulation festgestellten Vorteil hinsichtlich Exazerbationen keinen Anhaltspunkt für eine andere Vermutung, als dass ein Klasseneffekt der LAMA zugrunde liegt. Mit Blick auf die hier vorliegende Festbetragsgruppenbildung über die Substanzklasse der LAMA ist deren Verhältnis zu den LABA mit Blick auf die Beurteilung einer therapeutischen Verbesserung jedoch unbeachtlich.

Ungeachtet dessen spricht der beschriebene Klasseneffekt auch nicht gegen eine gleichrangige Bestimmung von LAMA und LABA als zweckmäßige Vergleichstherapie in Bewertungen nach § 35a, da der Vorteil mit Blick auf Exazerbationen nur für eine kleine Teilpopulation gezeigt wurde. Für beide Wirkstoffklassen besteht eine gute Evidenzlage und konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen für die überwiegende Zahl der Patienten gezeigt werden. Aufgrund der Erkenntnisse aus prospektiven randomisierten Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Wirkstoffe sowohl LABA als auch LAMA gleichermaßen für die Therapie der COPD eingesetzt und finden somit (weiterhin) gleichwertig bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung.

Die Bewertung der Studienlage insbesondere im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V rechtfertigt für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsaußchlüsse durch den G-BA auch unter Berücksichtigung von § 35 Absatz 1b Satz 9 SGB V nicht. Insgesamt sind die weiteren in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe auch unter Berücksichtigung des festge-

7 Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;50(3).

8 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2020 Report, Vers. 1.2 [online]. GOLD; 2020.

9 Nationale VersorgungsLeitlinie COPD (2021)

10 Beschluss und Tragende Gründe des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium vom 21.07.2016

11 IQWiG-Berichte – Nr. 137: Tiotropiumbromid bei COPD, 2012. Verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a05-18_abschlussbericht_tiotropiumbromid-bei-copd.pdf?rev=186019

stellten Zusatznutzen für Acclidinium weder in einer Weise therapierelevant unterlegen, dass diese für die in Betracht zu ziehende Patientenpopulation unter Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten nicht mehr in Frage kommen, noch sind Indikationsbereiche von Acclidinium nach derzeitiger Bewertung im Vergleich zu anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe als unwirtschaftlich zu beurteilen.

Im vorliegenden Fall wurde ein Zusatznutzen für Acclidinium aufgrund des vorgelegten Vergleiches mit Formoterol lediglich für eine Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten festgestellt. Acclidinium ist zugelassen für die Anwendung als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), um deren Symptome zu lindern. Ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen wurde allein für Patienten mit Schweregrad III ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll) und < 2 Exazerbationen pro Jahr festgestellt. Diesen Schweregrad weisen in Deutschland etwa 128.000 bis 151.000 Patientinnen und Patienten auf. Kein Zusatznutzen wurde hingegen festgestellt für die weiteren vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen: Patienten mit Schweregrad II ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll), Patienten mit Schweregrad IV ($FEV1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und < 2 Exazerbationen pro Jahr und Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr. Diese Schweregrade weisen zusammen etwa 2,2 bis 2,6 Millionen Patientinnen und Patienten auf, wobei der überwiegende Anteil (2,0 bis 2,4 Millionen) unter einem Schweregrad II leidet.²

Gemäß § 35 Absatz 1b SGB V liegt eine therapeutische Verbesserung vor, wenn ein Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe **regelmäßig vorzuziehen** ist. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des festgestellten Zusatznutzens von Acclidinium sowie des verhältnismäßig geringen Anteils der Teilpopulation mit Zusatznutzens würde der G-BA bei Berücksichtigung des Zusatznutzens zu dem Ergebnis kommen, dass sich hieraus keine therapeutische Verbesserung im Sinn des § 35 SGB V für Acclidinium ableiten lässt. Die Bewertung der Studienlage insbesondere im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V rechtfertigt für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsaußschlüsse durch den G-BA auch unter Berücksichtigung § 35 Absatz 1b Satz 9 SGB V nicht. Insgesamt wären die weiteren in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe Acclidinium weder in einer Weise therapierelevant unterlegen, dass diese für die in Betracht zu ziehende Patientenpopulation unter Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten nicht mehr in Frage kommen, noch wären Indikationsbereiche von Acclidinium nach derzeitiger Bewertung im Vergleich zu anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe als unwirtschaftlich zu beurteilen.

Diese Feststellung stünde auch im Einklang damit, dass der G-BA auch unter Berücksichtigung des Hinweises auf einen Zusatznutzen für Acclidinium weiterhin alle LAMA als gleichermaßen zweckmäßig ansieht und diese als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation COPD bestimmt. Die Feststellung zum Zusatznutzen von Acclidinium hat in der Folge nicht zu einer Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet COPD geführt. So wurde in dem Verfahren zu Trelegy Ellipta® (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol), Beschluss vom 16.08.2018, in der Indikation „Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind“ die zweckmäßige Vergleichstherapie „eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und einem langwirksamen Anticholinergika (LAMA) und

ggf. einem inhalativen Corticosteroid (ICS)“ bestimmt. Auch in dem nachfolgenden Verfahren das vor dem Hintergrund einer Erweiterung des Anwendungsgebiets um Erkrankte, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind erfolgt ist, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „LABA und LAMA und ICS“ bestimmt (Beschluss vom 02.05.2019). Der G-BA sieht also auch nach Feststellung des Zusatznutzens nicht Acclidinium als alleinige zweckmäßige LAMA-Therapie bei diesen Patienten vor bzw. stellt der G-BA nicht die Zweckmäßigkeit der weiteren von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten LAMA in Frage. Dieser Aspekt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in diesen beiden Verfahren nach § 35a nicht von den Stellungnehmenden, einschließlich dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, kritisiert. Insofern stehen die Ausführungen der Stellungnehmerin im Widerspruch zu den Aussagen der Stellungnehmenden in den oben genannten Verfahren zu Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol.

Die vorgeschlagene Festbetragsgruppenbildung steht somit im Einklang mit dem Vorgehen des G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im (gemeinsamen) Anwendungsgebiet. Und die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt anders als der Bezug zu den Ergebnissen der Feststellung eines Zusatznutzens – hier in zwei Studien gegenüber dem pharmakologisch-therapeutisch nicht vergleichbaren Wirkstoff Formoterol – den adäquaten Vergleichsmaßstab im Verfahren nach § 35a SGB V dar.

Aktuell sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Umeclidinium und Acclidinium mit Erstattungsbeträgen nach § 130b SGB V gemäß Apothekenverkaufspreis preisgünstiger als Arzneimittel mit den Wirkstoffen Tiotropium und Glycopyrronium und werden daher voraussichtlich zum Festbetrag zur Verfügung stehen. Als Therapiealternative stehen außerhalb der Festbetragsgruppe die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) zur Verfügung.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Erweist sich ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde, im Einzelfall als alternativlos, ist in diesem Fall eine aufzahlungsfreie Versorgung sichergestellt (BSG, Urt. v. 3.7.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Einwände zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit

Die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe Acclidinium, Glycopyrronium, Tiotropium und Umeclidinium erweisen sich als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Anticholinergika (ATC-Code R03BB) und wirken über eine Hemmung von Muskarinrezeptoren bronchodilatatorisch. Den einbezogenen Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein. Eine alle Aspekte der Wirkstoffe betreffende, vollständige Übereinstimmung wird mit den Regelungen in der Verfahrensordnung für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht gefordert. Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik sind zwar als Kriterium für die Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V grundsätzlich relevant, stehen aber in diesem Fall einer pharmakologischen Vergleichbarkeit der einbezogenen Wirkstoffe nicht entgegen.

Unterschiede in der Affinität gegenüber den Subtypen des Muskarinrezeptors sind insoweit unerheblich. Sofern daraus ein therapierelevanter höherer Nutzen abgeleitet wird, ergibt sich dieser nicht aus den unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe, sondern wäre als therapeutische Verbesserung anhand von klinischen Studien nachzuweisen.

Darüber hinaus haben die von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Es ist festzustellen, dass es entsprechend § 19 Absatz 1 Satz 1, 4. Kapitel VerFO für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit auf die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe ankommt. 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 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. Die in die Festbetragsgruppe aufgenommenen Wirkstoffe weisen alle eine quartäre Ammoniumverbindung auf und können daher als chemisch verwandt bezeichnet werden.

Die Unterschiede pharmakokinetischer Parameter stehen der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 ebenfalls nicht entgegen. Die Unterschiede in Bezug auf Dosisintervalle fließen bei der Vergleichsgrößenbestimmung in die Berechnung ein. Den Unterschieden in Hinblick auf die Halbwertszeit und Wirkdauer wird insofern Rechnung getragen. Eine therapeutische Verbesserung lässt sich hieraus nicht ableiten, dies kann nur anhand von Unterschieden in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in klinischen Studien erfolgen. Entsprechende Daten werden nicht vorgelegt.

Auch die unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe sprechen nicht gegen die Festbetragsgruppenbildung. Ein therapierrelevanter Vorteil für einen der Wirkstoffe lässt sich unter Berücksichtigung des Gesamtspektrums an Nebenwirkungen jedoch nicht ableiten. Werden z. B. in den Fachinformationen für Acridinium keine und für Tiotropium selten Harnwegsinfekte berichtet, so wird jedoch für diese Wirkstoffe im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen das gelegentliche Auftreten von Schwindel berichtet. Für Acridinium wird als einzigen der Wirkstoffe häufig Durchfall und Übelkeit berichtet.

Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere auch daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierlevanten höheren Nutzen hat aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierrelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe. Dies ist für die in die Gruppe aufgenommenen Wirkstoffe nicht der Fall.

Einwände zur therapeutischen Verbesserung aufgrund eines therapierlevanten höheren Nutzens von Glycopyrronium und Tiotropium

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung kann gemäß § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V nur für patentgeschützte Wirkstoffe erfolgen. Dies trifft auf die Wirkstoffe Glycopyrronium und Tiotropium bereits nicht zu, insofern kann für sie keine therapeutische Verbesserung geltend gemacht werden.

Aus den vorgelegten Studien kann jedoch auch keine therapeutische Verbesserung für Glycopyrronium oder Tiotropium abgeleitet werden.

Einwände zur Einschränkung therapeutischer Alternativen

Für die Prüfung, ob Therapiemöglichkeiten und medizinische Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen, stellt das Bundessozialgericht (BSG) in seiner Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) auf Kapitel 4, § 24 der VerfO ab. Danach können als medizinische Verordnungsalternativen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen oder Maßnahmen, die auch ohne Arzneimitteltherapie zur Erreichung des therapeutischen Ziels führen, zur Verfügung stehen. Ergänzend wird auch innerhalb einer Festbetragsgruppe geprüft, ob Verordnungsalternativen eingeschränkt werden. So können Fertigarzneimittel, die über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügen, von der Gruppenbildung freigestellt werden. Fertigarzneimittel besitzen ein singuläres Anwendungsgebiet, wenn es innerhalb einer Festbetragsgruppe kein Fertigarzneimittel gibt, das über dieses singuläre Anwendungsgebiet hinaus ein Anwendungsgebiet mit einem anderen Fertigarzneimittel der Festbetragsgruppe teilt und dieses insoweit eine Verbindung zum gemeinsamen Anwendungsgebiet herstellt. Die Voraussetzung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen, ist in dieser Festbetragsgruppe erfüllt. Innerhalb der Festbetragsgruppe gibt es kein Fertigarzneimittel, das über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt. Außerhalb der Festbetragsgruppe stehen zur Behandlung der COPD diverse Verordnungsalternativen zur Verfügung, weshalb keiner der von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe für die Versorgung unverzichtbar ist.

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne der aut-idem-Regelung nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V beliebig austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

In Bezug auf die unterschiedlichen Inhalationssysteme setzt der G-BA voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Arzneimittel zulassen, deren sachgerechte Handhabung entsprechend den Angaben der Fachinformationen für den Patienten im Regelfall möglich ist. Die inhalative COPD-Dauertherapie erfordert zudem unabhängig von dem gewählten Wirkstoff und dem Inhalationssystem eine regelmäßige ärztliche Begleitung.

Auch unter Berücksichtigung des § 35a-Beschlusses vom 07.04.2016 lässt sich nicht feststellen, dass bestimmte Patientengruppen ausschließlich mit einem Wirkstoff dieser Festbetragsgruppe behandelt werden können und sich eines der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel damit als unverzichtbar erweist.

Einwände mit Bezug auf bestehende Rabattverträge und Versorgungssicherheit

Nach § 35 Absatz 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; soweit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen.

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen. 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 sind demzufolge als weiteres Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven neben einer Festbetragsregelung möglich. Bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit ist zudem zu berücksichtigen, dass gemäß § 130a Absatz 3 SGB V die Herstellerabschläge nach § 130a Absatz 1 SGB V für Festbetragsarzneimittel nicht gelten.

Im Weiteren ist die Festbetragsfestsetzung nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens, sondern schließt sich in einem weiteren Verfahrensschritt im Verantwortungsbereich des GKV-Spitzenverbandes an.

Einwände zur Vergleichsgrößenermittlung

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 § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt, wobei für die Bestimmung der Wirkstärke die aus dem Mundstück des Inhalators abgegebene Dosis herangezogen wird.

In der Vergangenheit hat der G-BA im Rahmen von Festbetragsgruppenbildungen für Inhalativa bei der Vergleichsgrößenberechnung auf die im Behältnis abgemessene Wirkstoffmenge abgestellt. Dies erfolgte auch vor dem Hintergrund, dass weitergehende Informationen wie die aus dem Mundstück des Inhalators abgegebene Dosis nicht einheitlich für alle Inhalativa in der Fachinformation wiedergegeben wurden. In den Fachinformationen der in die Festbetragsgruppe „Anticholinergika, Gruppe 1“ einbezogenen Arzneimittel ist jedoch neben der im Behältnis abgemessenen Wirkstoffmenge auch die aus dem Mundstück des Inhalators abgegebene Dosis angegeben, was auch den Anforderungen der „Leitlinie des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Bezeichnung von Arzneimitteln“ (Version 1.1; Stand: 15.02.2016) entspricht.

Mit Blick auf den Zweck der Vergleichsgrößenbildung, die Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen (BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 56) ist die Vorgehensweise zur Vergleichsgrößenermittlung innerhalb der Festbetragsgruppe „Anticholinergika, Gruppe 1“ konsistent und nicht zu beanstanden.

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 der 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 15. März 2021 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Mai 2021 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 (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 9. Mai 2022 durchgeführt.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen in der Arbeitsgruppe erfolgte die abschließende Beratung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2022.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	15.03.2021	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	11.05.2021	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X
Unterausschuss Arzneimittel	10.08.2021	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	16.08.2021	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	07.12.2021	Information über nachgereichte Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren
AG Nutzenbewertung	17.01.2022 14.02.2022	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	09.03.2022	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
AG Entscheidungs- grundlagen	10.03.2022	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	09.05.2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	18.07.2022 15.08.2022	Beratung über Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	06.09.2022	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20.10.2022	Beschlussfassung

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Anticholinergika

Gruppe 1

Wirkstoffe

Acclidinium

Acclidinium bromid

Glycopyrronium

Glycopyrronium bromid

Tiotropium

Tiotropium bromid-(x)-Wasser

Umeclidinium

Umeclidinium bromid

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

inhalative Darreichungsformen

einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

* 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 Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Anticholinergika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Aclidinium	322	100,0	101	32522
Glycopyrronium	44	100,0	101	4444
Tiotropium	10	100,0	101	1010
Umeclidinium	55	100,0	101	5555

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Anticholinergika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Aclidinium	32522	101	322
Glycopyrronium	4444	101	44
Tiotropium	1010	101	10
Umeclidinium	5555	101	55

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe:

Anticholinergika

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF)
Aclidinium	Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2	2
Glycopyrronium	Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Tiotropium	Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Umeclidinium	Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Anticholinergika

Gruppe 1

Wirkstoffe	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	Applikationsfaktor (APF)	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Acridinium	322	2	644
Glycopyrronium	44	1	44
Tiotropium	10	1	10
Umeclidinium	55	1	55

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Anticholinergika

Gruppe 1

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Aclidinium Aclidinium bromid	644
Glycopyrronium Glycopyrronium bromid	44
Tiotropium Tiotropium bromid-(x)-Wasser	10
Umeclidinium Umeclidinium bromid	55

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig
inhalative Darreichungsformen
einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation

* 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:

Anticholinergika

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff

Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen

Aclidinium	x
Glycopyrronium	x
Tiotropium	x
Umeclidinium	x

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Anticholinergika, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1.311,8 (Basis 2019)
 Umsatz (in Mio. EURO): 180,3

Wirkstärke (wvg) * Darreichungsform Packungsgröße ----- Präparat				0,5 INHP		0,5 INHP1		1 INHK			1 INHK1		1 PLVD		1 PLVD1			
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	60	180	60	180	30	60	90	30	90	30	90	30	90		
ACLIDINIUM ASTRA (ADIN)	180,63	13,77	100,00	47,84	121,42	47,84	121,42											
ACLIDINIUM KOHL ASTRA (ADIN)		0,00	86,23		120,21													
GLYCOPYRRONIUM 2CARE4 NOVARTIS (GLPY)	2,00	0,15	86,23							159,60								
GLYCOPYRRONIUM ABACUS NOVARTIS (GLPY)	1,04	0,08	86,08					60,55				156,21						
GLYCOPYRRONIUM ACA NOVARTIS (GLPY)	4,62	0,35	86,00					60,57										
GLYCOPYRRONIUM ADL NOVARTIS (GLPY)	0,90	0,07	85,65															
GLYCOPYRRONIUM AXICORP NOVARTIS (GLPY)	12,34	0,94	85,58					60,57				156,16						
GLYCOPYRRONIUM BERAG NOVARTIS (GLPY)	5,53	0,42	84,64					60,70										
GLYCOPYRRONIUM CC NOVARTIS (GLPY)	0,34	0,03	84,22					62,96										
GLYCOPYRRONIUM DOC NOVARTIS (GLPY)	2,80	0,21	84,19					60,56									155,68	
GLYCOPYRRONIUM EMRA NOVARTIS (GLPY)	17,45	1,33	83,98					61,53			60,95						155,56	
GLYCOPYRRONIUM EURIM NOVARTIS (GLPY)	11,80	0,90	82,65					61,53									156,16	
GLYCOPYRRONIUM EUROPEAN NOVARTIS (GLPY)	1,18	0,09	81,75					60,59										
GLYCOPYRRONIUM FDPHARMA NOVARTIS (GLPY)	1,78	0,14	81,66					60,92										
GLYCOPYRRONIUM GERKE NOVARTIS (GLPY)	0,33	0,03	81,52					64,74										
GLYCOPYRRONIUM KOHL NOVARTIS (GLPY)	17,47	1,33	81,50					62,38										
GLYCOPYRRONIUM NOVARTIS (GLPY)	61,49	4,69	80,16					65,49			61,32						156,22	
GLYCOPYRRONIUM ORI NOVARTIS (GLPY)	5,16	0,39	75,48					62,36										
GLYCOPYRRONIUM PB NOVARTIS (GLPY)		0,00	75,08					60,74										
TIOTROPIUM ABACUS TEVA (TITR)		0,00	75,08					52,24	101,94									
TIOTROPIUM ADL BI (TITR)	0,39	0,03	75,08					66,12	116,27									
TIOTROPIUM AXICORP BI (TITR)	3,11	0,24	75,05					58,44	110,93									
TIOTROPIUM BB BI (TITR)	0,00	0,00	74,82					68,07	123,06									
TIOTROPIUM BB TEVA (TITR)		0,00	74,82					65,00	102,01									
TIOTROPIUM BERAG BI (TITR)	0,20	0,01	74,82					58,35	101,79									
TIOTROPIUM BI (TITR)	348,54	26,57	74,80					69,47	122,55									
TIOTROPIUM BIOTHERAX (TITR)	388,55	29,62	48,23					69,21	124,91									
TIOTROPIUM CC BI (TITR)	0,41	0,03	18,61															
TIOTROPIUM DOC BI (TITR)	2,55	0,19	18,58					57,89	107,27									
TIOTROPIUM EMRA BI (TITR)	9,06	0,69	18,39					64,53	116,30									
TIOTROPIUM EMRA TEVA (TITR)		0,00	17,70					57,45	101,95									
TIOTROPIUM EURIM BI (TITR)	1,86	0,14	17,70					60,93	116,30									
TIOTROPIUM EURIM TEVA (TITR)	2,23	0,17	17,56					52,25	93,61									
TIOTROPIUM EUROPEAN BI (TITR)	1,15	0,09	17,39					58,20	109,62									
TIOTROPIUM FDPHARMA TEVA (TITR)	1,05	0,08	17,30					52,22	93,57									
TIOTROPIUM KOHL BI (TITR)	9,97	0,76	17,22					67,21	116,30									
TIOTROPIUM KOHL TEVA (TITR)		0,00	16,46					57,45	101,95									
TIOTROPIUM ORI BI (TITR)	6,12	0,47	16,46					67,19										
TIOTROPIUM PB TEVA (TITR)	1,52	0,12	15,99					57,45	101,95									
TIOTROPIUM TEVA (TITR)	151,59	11,56	15,88					58,25	103,41									
UMECLIDIUM BC (UMCL)	14,59	1,11	4,32															
UMECLIDIUM GSK (UMCL)	42,09	3,21	3,21															
Summen (Vo in Tsd.)	1.311,83			42,69	101,26	10,29	26,39	187,77	112,67	755,98	8,33	9,77	18,73	37,95	46,68	117,96	46,68	117,96
Anteilswerte (%)				3,25	7,72	0,78	2,01	14,31	8,59	57,63	0,64	0,74	1,43	2,89	0,00	0,00	0,00	0,00

Abkürzungen: Darreichungsformen Kürzel Langform Wirkstoffe Kürzel Langform
 INHK Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation ADIN Acclidinium
 INHP Pulver zur Inhalation GLPY Glycopyrronium
 PLVD einzeldosiertes Pulver zur Inhalation TITR Tiotropium
 UMCL Umeclidinium

* Wirkstärke (wvg) = $\frac{\text{Einzelwirkstärke ab Mundstück}}{\text{VG}}$