



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil A (Pregabalin)

Vom 22. November 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
1.	Bewertungsgrundlagen.....	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	6
1.2	Mündliche Anhörung.....	15
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	17
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	17
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	17
2.3	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	17
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	18
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	28

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

2. Bewertungsentscheidung

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf werden die bestehenden Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen in Teil A der Anlage VII der AM-RL ergänzt und damit aktualisiert.

Gemäß 4. Kapitel § 48 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) legt der G-BA zur Bezeichnung der Darreichungsformen die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.

Die Anlage VII wird in Teil A entsprechend der alphabetischen Reihenfolge um folgenden Hinweis zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen ergänzt:

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
„Pregabalin		Hartkapseln Tabletten“

Der Unterausschuss Arzneimittel ist auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen sowie nach Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der mündlichen Anhörung zu der Auffassung gekommen, dass die aufgeführten Darreichungsformen therapeutisch vergleichbar und damit austauschbar sind. Weitere Bezeichnungen von Darreichungsformen, die definitorisch diesen Standard Terms zuzuordnen sind, sind von der Austauschbarkeit umfasst.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 04.04.2019 B4).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 12. März 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 12. März 2019 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

– Anlage VI – Off-Label-Use:

Teil A Nummer XXVI, Rituximab beim Mantelzell-Lymphom – Aktualisierung

– Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem):

Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Pregabalin

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 2. April 2019 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Pro Generika e. V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 8. Mai 2019

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Arzneimittel

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de

E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de

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

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

Berlin, den 12. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/Fun

Datum:
2. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VII zu Abschnitt M (§ 40): Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. März 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VII der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Pregabalin**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

8. Mai 2019

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen Pregabalin

Vom 12. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. März 2019 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31.03.2009) zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

1. In die Tabelle in Teil A der Anlage VII wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgende Zeile eingefügt:

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
„Pregabalin		Hartkapseln Tabletten“

- I. Die Änderung der Richtlinie tritt am *[einsetzen: das jeweils frühere Datum des ersten oder fünfzehnten Tages des auf die Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats, frühestens vier Wochen nach Ablauf des Tages seiner Veröffentlichung im Bundesanzeiger]* in Kraft.

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

Berlin, den 12. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen Pregabalin

Vom 12. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	2

1. Rechtsgrundlage

Nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf werden die bestehenden Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen in Teil A der Anlage VII der AM-RL ergänzt und damit aktualisiert.

Gemäß 4. Kapitel § 48 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) legt der G-BA zur Bezeichnung der Darreichungsformen die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.

Die Anlage VII wird in Teil A entsprechend der alphabetischen Reihenfolge um folgenden Hinweis zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen ergänzt:

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
„Pregabalin		Hartkapseln Tabletten“

Der Unterausschuss Arzneimittel ist auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen zu der Auffassung gekommen, dass die aufgeführten Darreichungsformen therapeutisch vergleichbar und damit austauschbar sind. Weitere Bezeichnungen von Darreichungsformen, die definitorisch diesen Standard Terms zuzuordnen sind, sind von der Austauschbarkeit umfasst.

3. Verfahrensablauf

Der Geschäftsstelle des G-BA lag ein Aktualisierungsvorschlag eines Kassenverbandes zur Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen vor. Über den Änderungsvorschlag der Anlage VII Teil A wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihrer Sitzung am 18. Februar 2019 über die Aktualisierung der Anlage VII Teil A beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 12. März 2019 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. März 2019 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	18. Februar 2019	Beratung über die Ergänzung und Aktualisierung der AM-RL in Anlage VII Teil A
UA Arzneimittel	12. März 2019	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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

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

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

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

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 12. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	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>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema „Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen und mit der fixen Wirkstoffkombination Amlodipin + Candesartan

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:	

1.2 Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
Nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
14. August 2019

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil A (Pregabalin): Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 9. September 2019
um 14:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Bitte teilen Sie uns bis zum **30. August 2019** per E-Mail (aut-idem@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

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

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
neuraxpharm Arzneimittel GmbH	06.05.2019
Pfizer Deutschland GmbH	08.05.2019
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.	01.05.2019

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
neuraxpharm Arzneimittel GmbH	Herr Dr. Rainer Köhne Herr Dr. med. Christian Queckenberg
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.	Herr Rudolf Poß

2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Herr Dr. Rainer Köhne	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Herr Dr. med. Christian Queckenberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V., Herr Rudolf Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

Aus der mündlichen Anhörung haben sich keine über die schriftlichen Stellungnahmen hinausgehenden neuen Aspekte ergeben. Insoweit bedarf es keiner gesonderten Auswertung (1. Kapitel § 12 Absatz 3 Satz 4 VerfO).

1. Einwand – unterschiedliche Zusammensetzung der verschiedenen Darreichungsformen

*Die **Pfizer Deutschland GmbH (Pfizer)** führt aus, dass Pregabalin-Produkte als Hartkapseln, Tabletten oder Lösung zum Einnehmen verfügbar sind. Ein Austausch der Produkte untereinander kann für verschiedene Patientengruppen problematisch sein. So ist beispielsweise bekannt, dass es Patienten gibt, die die Einnahme von Medikamenten ablehnen, wenn sie bestimmte tierische Stoffe enthalten. Zum überwiegenden Teil hat das Kapselmaterial tierischen Ursprung, sodass für diese Patienten nur Tabletten oder eine Lösung in Frage kämen. Für Patienten die kein Schweinefleisch zu sich nehmen, wären Kapseln, die Gelatine von Schweinen enthalten, nicht zu akzeptieren. Aus diesen beiden Fällen wird deutlich, dass ein Austausch der Produkte zu Adhärenzproblemen und damit zur Einschränkung des Therapieerfolgs führen kann. Einige Pregabalin-Medikamente enthalten Laktose. Wie die Erfahrungen der Vergangenheit gezeigt haben, lehnen viele Patienten mit einer Laktosintoleranz Medikamente mit Laktose ab. Ein Übergang von einem laktosefreien Medikament zu einem Produkt mit Laktose kann zu einem Abbruch der Therapie führen und damit die Gesundheit des Patienten einschränken.*

*Die **neuraxpharm Arzneimittel GmbH (neuraxpharm)** legt dar, dass die Verfügbarkeit von Tabletten eine wichtige Therapieoption für Patientengruppen bietet, die aus religiösen oder weltanschaulichen Gründen keine Arzneimittel einnehmen können, die (im Rahmen der üblichen Verfahren aus Rindern und/oder Schweinen hergestellte) Gelatine enthält. Dies betrifft Vegetarier/Veganer sowie – bei aus Schweinen gewonnener Gelatine – Muslime und Menschen jüdischen Glaubens; sowie Hindus bei aus Rindern gewonnener Gelatine.*

Bewertung:

Nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Näheres zur Bildung von Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und den zugrundeliegenden Kriterien zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit regelt 4. Kapitel §§ 48 bis 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO). Die Anknüpfungspunkte für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von austauschbaren Darreichungsformen sind gemäß 4. Kapitel § 50 Abs. 1 VerfO der gleiche Applikationsort, der gleiche Applikationsweg, die gleiche Anwendungsform und die gleiche Applikationshäufigkeit, wobei ergänzend zwischen Darreichungsformen in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältnissen unterschieden wird. Bei Vorliegen bezugnehmender Zulassungen nach den Bestimmungen des AMG gelten die jeweiligen Darreichungsformen als therapeutisch vergleichbar; liegt keine bezugnehmende Zulassung vor wird wirkstoffbezogen geprüft, ob Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften für die Therapie bedeutsam sind (4. Kapitel § 50 Abs. 2 und 3 VerfO).

Diese Kriterien sind maßgeblich für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit. Die Zusammensetzung der Fertigarzneimittel hinsichtlich ihrer Hilfsstoffe, wie z. B. Gelatine oder Laktose, ist *per se* kein Kriterium das zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit herangezogen werden kann, da schwere Unverträglichkeiten gegenüber Hilfsstoffen, Patientenpräferenzen und Adhärenzprobleme patientenindividuell sind und bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten können.

Bei Vorliegen patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte, die gegen einen Austausch sprechen, liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V ausschließt.

2. Einwand – Teilbarkeit von Tabletten

Pfizer führt aus, dass die Substitution von Pregabalin-Tabletten durch Kapseln sich als problematisch erweisen kann. Hintergrund ist dabei u.a. die Möglichkeit die Tabletten zu teilen. Erhält ein Patient, der bisher Tabletten einer bestimmten Wirkstärke für seine Therapie geteilt hat, nun Kapseln in dieser Wirkstärke, ist es nicht mehr möglich eine adäquate Dosis an Pregabalin einzunehmen. Damit würde dann die Gefahr einer Höherdosierung bestehen, was die Fortführung einer bisher erfolgreichen Therapie gefährden könnte.

Neuraxpharm führt aus, dass alle Dosisstärken von PregaTab® gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden können ([1] Abschnitt 3). Die übliche Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg täglich, eingenommen in zwei oder drei Einzeldosen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis jedoch reduziert und individuell an die Kreatinin-Clearance (CLcr) angepasst werden. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion werden Tagesgesamtdosen von 25 – 75 mg/d empfohlen; dies ist insbesondere bei älteren Patienten zu beachten ([1] Abschnitt 4.2).

Darüber hinaus soll gemäß Fachinformation „beim Absetzen von Pregabalin unabhängig von der Indikation die Dosis ausschleichend über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche“ verringert werden ([1] Abschnitt 4.2). Ein ausschleichendes Absetzen von Pregabalin gemäß der Anweisung der Fachinformation ist somit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dies betrifft gerade ältere Patienten weit überproportional!) oft nur dann möglich, wenn während des Ausschleichens eine halbe 25 mg Tablette eingenommen wird. Die Tabletten sind u.a. zu diesem Zweck in gleiche Dosen teilbar. Der resultierende klinisch-therapeutische Nutzen für diese Patientengruppe ist uns auch von behandelnden Ärzten zurückgemeldet worden ([2] Seite 1).

Auch angesichts der Tatsache, dass bei einigen Patienten nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin Entzugssymptome beobachtet werden, die vermutlich dosisabhängig sind ([1] Abschnitt 4.4, 4.8), ist die Verfügbarkeit der in gleiche Dosen teilbaren Tabletten von besonderer therapeutischer Bedeutung. Die Teilbarkeit ermöglicht eine Feinanpassung der Einzel- und Tagesgesamtdosis in Schritten von 12,5 mg – im Gegensatz zu Schritten von 25 mg bei den Hartkapseln. Diese zusätzlichen Dosieroptionen sind insbesondere im niedrigen Dosisbereich (Niereninsuffizienz, Ein- und Ausschleichen) von besonderem therapeutischem Wert. Die klinisch-therapeutische Bedeutung einer möglichst exakten DosisEinstellung auf die niedrigste wirksame Dosis wird auch in der wissenschaftlichen Literatur hervorgehoben:

„Titration of pregabalin to the lowest effective dose should allow for effective pain relief while minimizing AEs in older patients with neuropathic pain“ ([3] Seite 1).

1 Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation PregaTab® Tabletten.
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/022289>

2 de Wendt, Christian. Feedback PregaTab. Email-Server der neuraxpharm Arzneimittel GmbH

3 Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. BMC Fam Pract. 2010; 11:85

Der **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)** ist der Auffassung, dass die für eine automatische Substitution notwendige hochgradige Ähnlichkeit offenkundig durch die zusätzlichen Dosierungsmöglichkeiten der Tabletten nicht gegeben ist. Während Hartkapseln prinzipiell nicht teilbar sind, können die vom Verfahren betroffenen Pregabalin-Tabletten ausweislich der Fachinformation hälftig geteilt werden. Mit den Tabletten ist damit eine Dosierung in 12,5 mg-Schritten möglich. Dies kann insbesondere bei der ausschleichenden Dosierung des Wirkstoffs relevant sein. Die Fachinformation empfiehlt ein ausschleichendes Absetzen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf mögliche Entzugssymptome und das wirkstoffinhärente Abhängigkeitspotential (GABAerger Wirkmechanismus) von Bedeutung.

Bewertung:

Laut Fachinformation ist Pregabalin in den Darreichungsformen Tabletten und Hartkapseln jeweils in den Wirkstärken 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 und 300 mg verfügbar, wobei die Tabletten in gleiche Dosen geteilt werden können (Fachinformation Lyrica, Stand Februar 2019; Fachinformation PregaTab, Stand Mai 2018). Zusätzlich ist Pregabalin noch in der Darreichungsform „Lösung zum Einnehmen“ am Markt verfügbar.

Die Teilbarkeit ist für sich genommen kein Kriterium zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von Darreichungsformen nach 4. Kapitel § 50 VerfO. Im Übrigen liegt es in der Verantwortung des Vertragsarztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, welches (Fertig-)Arzneimittel er verordnet und ob er im Einzelfall, z. B. beim Ausschleichen der Therapie insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei der Verordnung eines Arzneimittels die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

3. Einwand – Patienten mit Schluckstörungen

Neuraxpharm legt dar, dass PregaTab® Tabletten sich einfacher schlucken lassen, da sie kleiner sind als Hartkapseln mit gleichem Wirkstoffgehalt. Die Teilbarkeit der Tabletten vergrößert diesen Vorteil noch zusätzlich. Zudem können die Tabletten bei Bedarf weiter zerkleinert werden, z.B. durch Mörsern oder Zerbeißen.

Die Europäische Arzneimittelagentur EMA bewertet in der Publikation „Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population“ [4] die für Pregabalin verfügbaren Darreichungsformen wie folgt (Seite 5 f.):

„Immediate and modified release tablets.

Older people in need of lower doses or having difficulties swallowing tablets intact, may (be advised to) revert to coping strategies such as tablet breaking, splitting, crumbling, crushing or chewing. [...] Although immediate and modified release tablets are intended to be taken intact, immediate release tablets may be crumbled or chewed to ease swallowing, unless otherwise indicated in the SmPC/PL, [...].

Oral liquid preparations.

[...] However, in the older population, the disadvantages are generally of more importance (e.g. difficulties opening the container closure system, risk for errors when measuring the dose, risk for excipient overload, spillage upon intake). Older people may also have greater difficulties shaking suspensions, dispersions or emulsions to attain homogeneity. For frail

4 European Medicines Agency. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf

people or people with dysphagia, there is an increased risk that the entire recommended volume of liquid may not be swallowed [...].

Capsules (hard, soft).

The advantages of capsules are similar across ages, however the disadvantages may be of more importance to the older population (e.g. difficulties swallowing larger capsules intact, softening of capsules when stored outside their primary packaging (e.g. MCA). Although capsules are normally intended to be taken intact, in justified cases they may also be opened and their contents taken as such. Soft capsules may be somewhat easier to swallow than hard capsules, however, they cannot be opened. Scientific evidence on the patient acceptability of hard or soft capsules of different sizes in the older population is fragmented and requires further confirmation.“

Patient acceptability wird von der EMA wie folgt definiert ([4] Seite 3 f.):

Patient acceptability

Patient acceptability can be defined as the ability and willingness of a patient to self-administer, and also of any of their lay or professional caregivers, to administer a medicinal product as intended. Patient acceptability is likely to have a significant impact on patient adherence, which can e.g. have an impact on the patient and caregiver quality of life, institutional or hospital medication safety systems and/or the medicine's benefit to risk profile.“

Laut Europäischer Arzneimittelagentur sind Tabletten somit für ältere Patienten besser geeignet als Hartkapseln; die aus wissenschaftlicher Sicht zweifelhafte Akzeptanz von Hartkapseln bei älteren Patienten kann deren Lebensqualität beeinträchtigen und das Nutzen-Risiko Verhältnis der Medikation negativ beeinflussen. Eine therapeutische Vergleichbarkeit beider Darreichungsformen ist somit für ältere Patienten nicht gegeben.

Die oben genannten Aspekte sind von herausragender Bedeutung für Patienten, die mit Pregabalin behandelt werden: Pregabalin ist im Gegensatz zu vielen anderen Arzneistoffen auch für ältere Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gut geeignet ([5] Seite 1 und Seite 11) und zählt nicht zu den bei dieser Patientengruppe potenziell inadäquaten Arzneistoffen [5,6].

Pregabalin wird folgerichtig weit überdurchschnittlich oft bei älteren Patienten eingesetzt. So ergab eine Studie im Vereinigten Königreich, dass 48% der allgemeinärztlichen Patienten zum Zeitpunkt der Neueinstellung auf Pregabalin wegen neuropathischer Schmerzen bereits ≥ 65 Jahre alt waren ([7] Tabelle 2). Pregabalin wird in Deutschland zu 90 % in der Indikation neuropathischer Schmerz verordnet ([8] Seite 51).

5 Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(31-32): 543-51

6 Bundesministerium für Bildung und Forschung [Hrsg.]; Referat Gesundheitsforschung; Medizintechnik. Medikamente im Alter: Welche Wirkstoffe sind ungeeignet?
https://www.bmbf.de/upload_filestore/pub/Medikamente_im_Alter.pdf

7 Berger A, Sadosky A, Dukes E, Edelsberg J, Oster G. Use of pregabalin in patients with painful neuropathic disorders under the care of general practitioners in the UK. Pain Pract. 2009 Jan-Feb; 9(1):18-34

8 Barmer GEK [Hrsg.]; Grant D, Lappe V, Schubert I. Arzneimittelreport 2018 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse.

<https://www.barmer.de/blob/159166/b9999fb6ca0a7b98f523c70dbc29c251/data/dl-report-komplett.pdf>

Ein vergleichbar hoher Anteil älterer Pregabalin-Patienten ist auch für Deutschland anzunehmen. Dies wird u.a. durch den mit zunehmendem Alter ansteigenden relativen Gesamtkostenanteil von Pregabalin in der Arzneimittelversorgung deutlich. So befand sich im Jahr 2011 in Baden-Württemberg das Pregabalin-Präparat Lyrica® auf folgenden Rängen der „TOP 20 Aggregate nach Kosten in verschiedenen Altersklassen“ ([9] Tabelle 5, Seite 26): 25 – 50 Jahre: Rang 18, 50 – 75 Jahre: Rang 6, ≥ 75 Jahre: Rang 4.

Im Gegensatz dazu wird der Altersgipfel in der Prävalenz neuropathischer Schmerzen weltweit mit 50 – 64 Jahren angegeben ([8] Seite 2). Dies unterstreicht die Sonderstellung von Pregabalin für die Therapie älterer Patienten – auch innerhalb desselben Indikationsgebietes.

Pregabalin wird in den Leitlinien der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF S1-Leitlinie „Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen“ [10]; Nationale Versorgungs-Leitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [11]) als Erstlinien-Therapie empfohlen ([10] Seite 3; [11] Seite 63).

Auf Seite 63 wird ausgeführt [11]:

„Zusammenfassung der Evidenz: Die Wirksamkeit einer Pregabalintherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie konnte sowohl metaanalytisch als auch in qualitativ guten Studien großer Fallzahl gezeigt werden.

Empfehlungen/Statements: Pregabalin sollte zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden.“

Die Autoren der Leitlinie stellen zudem fest ([11] Seite 15): „Der Betroffene mit einer Neuropathie ist ein Hochrisikopatient“. Auch für diese Hochrisikopatienten, die im Vergleich zu anderen Erkrankungen ein weit überdurchschnittlich hohes Durchschnittsalter aufweisen, ist die Verfügbarkeit von Pregabalin in Tablettenform aus den o.g. Gründen von hoher therapeutischer Bedeutung und eine Vergleichbarkeit der Darreichungsformen daher nicht gegeben.

Bezüglich der Altersstruktur wird im Gesundheitsbericht 2018 der Deutschen Diabetes Gesellschaft ausgeführt ([12] Seite 9 f.):

„In der aktuellen Ausgabe des Diabetes-Atlas der International Diabetes Federation (IDF) (2015) liegt Deutschland im europäischen Vergleich mit 6,5 Mio. Menschen mit Diabetes mellitus an zweiter Stelle [4]. Mit einem Anteil von über 95 Prozent sind die meisten Betroffenen an einem Typ-2-Diabetes erkrankt, der zumeist im höheren Lebensalter auftritt [...]

Weiterhin zeigen altersspezifische Auswertungen, dass die Prävalenz im Jahr 2015 mit 34 Prozent bei Männern und 32 Prozent bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 85 Jahre am höchsten war [11]. Die Ergebnisse ähneln einer vorangegangenen Analyse der DIMDI-Daten für die Jahre 2009 und 2010, in der die Prävalenz ebenfalls am höchsten bei den über 80-

9 MDK Baden-Württemberg [Hrsg.]. Verordnungsreport Baden-Württemberg. Analyse der Arznei- und Heilmittelverordnungen 2011 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Baden-Württemberg. https://www.mdkbw.de/adbimage/398/asset-original/verordnungsreport_bw_2013.pdf

10 Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [Hrsg.]. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114I_S1_Neuropathischer_Schmerzen_Therapie_2014-abgelaufen.pdf

11 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [Hrsg.]. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001e_I_S3_Diabetes_Neuropathie_2016-07.pdf

12 Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe [Hrsg.]. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018: Die Bestandsaufnahme. https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf

jährigen GKV-Versicherten (24 Prozent) war [12]. Eine Sekundärdatenanalyse der AOK Baden-Württemberg mit 3,5 Mio. gesetzlich Versicherten bestätigte, dass der höchste Anteil der Menschen mit Diabetes in der Altersgruppe der über 75-Jährigen (25 Prozent) vorlag [13]. Auf Basis dieser Daten muss davon ausgegangen werden, dass in der Altersgruppe ab 80 Jahren bei etwa 1 Mio. Menschen ein Typ-2-Diabetes vorliegt [12].“

Der Altersgipfel für die Prävalenz diabetischer Neuropathie dürfte sogar noch deutlich höher liegen als derjenige für Diabetes mellitus, da eine diabetische Neuropathie zumeist Folge eines langjährigen Diabetes mellitus ist. So stieg beispielsweise in einer Studie die Prävalenz der Neuropathie von 8 % bei Diagnosestellung des Diabetes auf 50 % nach 25 Jahren ([14] Seite 2).

Zu berücksichtigen ist ferner, dass Patienten mit neuropathischen Schmerzen generell eine problematische Patientengruppe mit besonderen therapeutischen Bedingungen und Bedürfnissen darstellen:

„Im Vergleich unterschiedlicher chronischer Schmerzformen weisen Patienten mit neuropathischen Schmerzen eine deutlich höhere Schmerzintensität auf, als solche mit chronisch nozizeptiv induzierten Schmerzen. Diese Beobachtung geht mit einer höheren Anzahl und größeren Menge konsumierter Analgetika einher“ ([15] Seite 1).

Der **BAH** führt aus, dass sich die Tabletten zudem deutlich von den Hartkapseln in der Größe unterscheiden. Während die markgängigen Hartkapseln zwischen 17-20 x 6-7 mm groß sind, haben die Tabletten Außenmaße von 10 x 4,8 mm. Sie sind damit deutlich kleiner als die Hartkapseln und daher für Patienten mit Schluckbeschwerden zu bevorzugen. Der Unterschied wird durch den Umstand verstärkt, dass Hartgelatine stark hygroskopisch ist und daher leicht mit der feuchten Mundregion verklebt.

Bewertung:

Anknüpfungspunkte für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von austauschbaren Darreichungsformen sind die Kriterien gemäß 4. Kapitel § 50 Abs. 1 VerfO (siehe dazu auch Bewertung 1. Einwand).

Die Außenmaße von Darreichungsformen bzw. eine bessere Schluckbarkeit sind für dich genommen keine geeigneten und validen Zielgrößen zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von Darreichungsformen nach 4. Kapitel § 50 VerfO. Bei Vorliegen von Schluckschwierigkeiten liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, welches (Fertig-)Arzneimittel er verordnet und ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

4. Einwand – kritische Indikationen, Substitutionsausschluss

Pfizer führt aus, dass es Indikationen gibt, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante medikamentöse Therapie erfordern. Hierbei handelt es sich um Therapien, wo möglichst gleichmäßige Wirkspiegel angestrebt werden. Dazu gehört die Behandlung

13 Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. Int J Immunopathol Pharmacol 2019 Jan-Dec; 33: 2058738419838383

14 Gries A, Ziegler D. Diabetische Neuropathie. Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. Dtsch Arztebl 1996; 93(11): A-680 / B-556 / C-524

15 Büntjen L, Voges J. Behandlungsoptionen chronischer neuropathischer Schmerzen aus neurochirurgischer Sicht. <https://www.aerzteblatt-sachsen-anhalt.de/ausgabe/fachartikel/390-fachartikel-03-2017/1719-behandlungsoptionen-chronischer-neuropathischer-schmerzen-aus-neurochirurgischer-sicht.html>

chronischer Schmerzen und die Vermeidung epileptischer Anfälle [16]. Lyrica® ist sowohl für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen als auch als Zusatztherapie von bestimmten Anfallstypen indiziert. Es besteht damit das Risiko, dass es bei einem Präparatewechsel zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes kommt. Diese kann darüber hinaus auch berufliche und private Konsequenzen haben.

Kürzlich wurde eine Datenanalyse von 3500 Patienten mit Epilepsie aus Deutschland veröffentlicht, bei denen eine Substitution der vorhandenen Medikation durch ein Medikament eines anderen Herstellers erfolgte [17]. Auch Daten von Patienten, die Pregabalin erhielten, wurden in diese Studie einbezogen. Es wurde festgestellt, dass bei vorher anfallsfreien Patienten, bei denen ein Wechsel des Herstellers ihrer antiepileptischen Medikation erfolgte, ein höheres Risiko für das Wiederauftreten von Anfällen bestand.

In einer retrospektiven Studie, die auf Versicherungsdaten basierte, wurde die Nutzung von Gesundheitsleistungen nach Umstellung auf ein Antiepileptikum eines anderen Herstellers bei mehr als 33.000 Patienten analysiert. Dabei zeigte sich, dass aus der Substitution des ursprünglichen Medikaments signifikant mehr Krankenhauseinweisungen und Arztbesuche sowie ein um 20% höheres Risiko von Verletzungen resultierte [18].

Neuraxpharm weist auf § 49 (2) der Verfahrensordnung des GBA hin:

„Der Gemeinsame Bundesausschuss orientiert sich bei den Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen und der Bestimmung der von der Ersetzung ausgeschlossenen Arzneimittel an den am Markt verfügbaren zugelassenen Arzneimitteln mit dem jeweiligen Wirkstoff.“

Eine Austauschbarkeit des einzigen am Markt verfügbaren Pregabalin-Arzneimittels in Tablettenform gegen Kapseln erscheint auch vor diesem Hintergrund als nicht vertretbar.

In § 52 (2) der Verfahrensordnung des GBA werden u.a. folgende Bewertungskriterien genannt:

1. Geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z. B. im Plasma) führen zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (enge therapeutische Breite).
2. Infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel können nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.

Ad 1.: Dies ist wie oben dargelegt insbesondere für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zutreffend. Eine möglichst genaue Dosistitration zwecks Minimierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird insbesondere für ältere Patienten empfohlen ([3 Seite 1).

16 Blume H et al; DPhG. Gute Substitutionspraxis. Leitlinie, 2014

17 Lang JD et al. Switching the Manufacturer of Antiepileptic Drugs Is Associated with Higher Risk of Seizures: A Nationwide Study of Prescription Data in Germany. American Neurological Association, 918–925; 2018

18 Labiner DM et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. American Academy of Neurology; :1566–1574; 2010

Ad 2.: Die Ersetzung durch wirkstoffgleiche Kapseln beträfe (wie oben dargestellt) nicht nur individuelle Patienten, sondern ganze Patientengruppen, die aufgrund der besonderen Altersstruktur der Pregabalin-Verordnungen sogar die Mehrheit der insgesamt mit Pregabalin behandelten Patienten darstellen. Therapeutische Vorteile für die Darreichungsform Tablette ergeben sich somit nicht aus patientenindividuellen Besonderheiten, denen durch Ausschluss der Austauschbarkeit mittels „Aut-idem Kreuz“ Rechnung getragen werden kann bzw. soll.

Gemäß der für verschreibende Ärzte verbindlichen Arzneimittel-Richtlinie [Abschnitt M, §40 (3)] besteht bekanntlich

„...für den Arzt die Möglichkeit, durch Setzen des Aut-idem-Kreuzes unter Würdigung patienten-individueller und erkrankungsspezifischer Aspekte [nach §73 Absatz 5 Satz 2 SGB V] die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen.“ ([19] Seite 1).

Die Ärzte sind jedoch dazu angehalten, den „Aut-idem-Austausch grundsätzlich“ zuzulassen ([16] Seite 1) und einen Aut-idem-Ausschluss „nur in medizinisch begründeten Ausnahmefällen“ vorzunehmen ([19] Seite 1, [20] Seite 1). Bei Überschreiten der regionalen Vergleichsquote an Aut-idem-Verordnungen werden Ärzte explizit auf diesen Umstand hingewiesen und aufgefordert, ihr Ordnungsverhalten entsprechend zu ändern ([21] Seite 2).

Daraus ergibt sich, dass das Setzen des Aut-idem-Kreuzes einen Ausnahmefall darstellt. Es soll individuellen Ausnahmefällen vorbehalten sein. Vorliegend würde das Setzen des Aut-idem-Kreuzes jedoch zur Regel, was dokumentiert, dass aus therapeutischen Gesichtspunkten eine Austauschbarkeit der Darreichungsform nicht gegeben sein kann. Aus dem Umstand, dass bereits das Setzen des Aut-idem-Kreuzes vom Gesetz- bzw. Verordnungsgeber als Ausnahmefall konzipiert wurde, ergibt sich, dass ein Verweis auf die Möglichkeit des Setzens des Aut-idem-Kreuzes ausscheidet, wenn das Setzen des Aut-idem-Kreuzes zum Regelfall wird. Diese Vorgehensweise ist von seiner Konzeption her verwehrt, wenn die Abgabe einer Darreichungsform gewährleistet werden soll, die für den Großteil der betreffenden Patienten klinisch erforderlich ist.

Bewertung:

Nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V bestimmt der G-BA in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe b SGB V ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Das Nähere, insbesondere die Kriterien zur Bewertung der Arzneimittel, hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung im 4. Kapitel §§ 52 und 53 geregelt.

19 Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Information zu Verordnungen in der GKV.

Arzneimittelvereinbarung 2019: Zielvereinbarung Nr. 26 – Aut-idem-Austausch grundsätzlich zulassen. https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/ziel_am_2019_26.pdf

20 Kassenärztliche Vereinigung Bayern. Patientenhinweis. Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns. <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/Patientenhinweise/KVB-PH-150731-SOP-Aut-idem-Regelung.pdf>

21 Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe und der Verbände der Krankenkassen in Westfalen-Lippe. Aut-idem-Kreuz nur in medizinisch begründeten Ausnahmefällen. Zielvereinbarung Nr. 17 – Aut-idem-Austausch grundsätzlich zulassen. https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/agavm/aut_idem_kreuz_agamv.pdf

Zwar ist, wie in den Stellungnahmen beschrieben, für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion zwingend erforderlich, jedoch liegen für Pregabalin nach den Fachinformationen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z. B. im Plasma) zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen. Auch finden sich in den Fachinformationen keine Hinweise, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können. Ein Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle, aus der sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist, ist nicht vorgesehen.

Dass es durch eine Aut idem-Substitution bzw. einen „Präparatewechsel“ von Pregabalin-haltigen Arzneimitteln zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes der Epilepsie oder chronischer Schmerzen kommt kann anhand der vorgelegten Studien Lang [17] und Labiner [18] nicht nachvollzogen werden. Es ist festzustellen, dass diese Studien u. a. aufgrund ihres methodischen Designs, der Datenqualität, fehlender Informationen, möglicher Patientenselektion und damit verbundener teilweise erheblicher Verzerrungspotenziale für eine Bewertung eines Austauschs von Pregabalin-haltigen Arzneimitteln nicht ausreichend valide sind. Es handelt es sich um retrospektive Analysen von Verordnungs- bzw. Abrechnungsdaten von an Epilepsie erkrankten Patienten.

Soweit darauf hingewiesen wird, dass durch Vertragsärzte nicht in ausreichendem Maße bzw. in allen Fällen in denen dies medizinisch notwendig ist durch Setzen des „Aut-idem-Kreuzes“ nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V der Austausch durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen werden könne, wird diese Einschätzung vom G-BA nicht geteilt. Für die Vertragsärzte besteht die Möglichkeit, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte mit entsprechender Begründung auszuschließen. Dies ist der übergeordnete regulatorische Rahmen, von dem der G-BA bei seinen Regelungen auszugehen und auf denen er aufzusetzen hat; dabei wird davon ausgegangen, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „Aut idem“-Kreuze ohne Beanstandung bleiben.

5. Einwand – Adhärenz

Pfizer führt aus, dass obwohl eine Substitution unter pharmakologischen Aspekten vertretbar ist, bei bestimmten Patienten darauf verzichtet werden sollte. Bei ängstlichen oder agitierten Patienten kann eine Substitution zu einer Ablehnung der Einnahme oder zu einer Verschlechterung der Adhärenz führen, da die Patienten Sorge haben, dass sich die Symptome der Erkrankung verschlechtern. Es ist dabei unerheblich, ob die Sorge rational begründet ist oder nicht [16].

Lyrica® ist für die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter zugelassen. In einer multizentrischen Kohorten-Studie wurden die psychiatrischen Komorbiditäten von Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen untersucht. Es zeigte sich, dass die aktuelle Prävalenz einer Angsterkrankung 20,3% und einer affektiven Störung 29,7% betrug. Außerdem wurde deutlich, dass periphere neuropathische Schmerzen mit einem hohen Grad an Katastrophisierung verbunden sind [22].

Lyrica® ist für die Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen zugelassen. Bei diesen Patienten stellen Sorgen ein Kardinalsymptom dar. Ein Wechsel des Medikaments kann trotz Wirkstoffgleichheit von großer Bedeutung für die Fortführung der

22 Radat F et al. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: A multicentre cohort study. European Federation of International Association for the Study of Pain Chapters, 1547–1557; 2013

Therapie sein. Hierbei können eine veränderte Farbe oder Form des Medikaments aber auch bereits das Packungslayout ausschlaggebend sein. Daraus können Nocebo-Effekte resultieren, die die Fortführung der Therapie beeinflussen oder zum Abbruch bringen [16].

Lyrica® ist für die Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter zugelassen. Es gibt umfangreiche Belege dafür, dass eine verminderte Adhärenz für die Verschlechterung der Anfälle bei Epilepsiepatienten verantwortlich sein könnte [23]. So zeigte sich beispielsweise in einer Studie, dass eine Veränderung der Farbe des Medikaments mit einer Nicht-Adhärenz hinsichtlich des Antiepileptikums verbunden ist [24]. Pfizer kommt zu dem Fazit, dass eine Substitution von Pregabalin-Medikamenten unterschiedlicher Hersteller deshalb nicht für alle zugelassenen Anwendungsgebiete empfohlen werden kann.

Bewertung:

Anknüpfungspunkte für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von austauschbaren Darreichungsformen sind die Kriterien gemäß 4. Kapitel § 50 Abs. 1 VerfO (siehe dazu auch Bewertung 1. Einwand). Adhärenz bzw. Compliance ist keine geeignete und valide Zielgröße zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von Darreichungsformen nach 4. Kapitel § 50 VerfO.

Bei Vorliegen patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte, die gegen einen Austausch sprechen, liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

6. Einwand – kein Nutzen durch die Gruppenbildung

Der **BAH** hinterfragt die Sinnhaftigkeit der Bildung dieser Gruppe austauschbarer Darreichungsformen für die Krankenkassen. Der Markt für orales Pregabalin ist über Rabattverträge und eine Festbetragsgruppe vollständig in seiner Wirtschaftlichkeit geregelt. Durch den intensiven Wettbewerb von zurzeit 27 Anbietern (ohne Reimporte gerechnet) ist mit einer auskömmlichen Rabattsituation auf Seiten der Kassen zu rechnen. Diese wird durch den Eintritt eines Nischenprodukts in keinster Weise verbessert. Das Produkt ist nicht von einem neuen Anbieter und ist preisgleich mit den Hartkapseln des gleichen Anbieters. Ein Nutzen für die Kostenträger ist, abgesehen von den therapeutischen Unterschieden, auch auf wirtschaftlicher Ebene nicht zu erkennen. Die vorgesehene Gruppenbildung sollte daher unterbleiben.

Bewertung:

Nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

Zusammenfassend bewertet der G-BA für den Wirkstoff Pregabalin die Darreichungsformen Hartkapseln und Tabletten auf Basis ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften gemäß Fachinformation als therapeutisch vergleichbar und damit als austauschbar (siehe Bewertung der Einwände 1 bis 5).

23 Holtkamp M. How safe is switching antiepileptic drug manufacturers? nature Reviews | NeuRology; Volume 15; 8-9; 2019

24 Kesselheim AS et al. Variations in Pill Appearance of Antiepileptic Drugs and the Risk of Nonadherence. JAMA INTERN MED/VOL 173 (NO. 3); 202-208, 2013

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1
SGB V

**hier: Anlage VII Teil A: Ergänzung einer neuen
Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit
dem Wirkstoff Pregabalin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2019
von 14.41 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Poß

Angemeldete Teilnehmer der Firma **neuraxpharm Arzneimittel GmbH**

Herr Dr. Köhne

Herr Dr. Queckenberg

Beginn der Anhörung: 14.41 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel zum schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren Anlage VII, Austauschbarkeit von Arzneimitteln, hier Ergänzung einer neuen Gruppe austauschbarer Darreichungsformen Pregabalin, ganz konkret hier Hartkapseln und Tabletten.

Das Stellungnahmeverfahren ist eingeleitet worden. Wir haben Stellungnahmen von neuraxpharm Arzneimittel GmbH, von Pfizer Deutschland GmbH und vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V bekommen.

Im Wesentlichen sind die Einwände der Stellungnehmer, dass es Unterschiede in der Zusammensetzung der verschiedenen Darreichungsformen gebe, die gegen die Austauschbarkeit sprechen würden, da Bestandteile wie die in den Tabletten enthaltene Laktose oder die in den Hartkapseln enthaltene Gelatine nicht von allen Patienten vertragen bzw. toleriert werden.

Außerdem wird eingewandt, dass im Gegensatz zu den Hartkapseln die Tabletten teilbar seien, wodurch ein größeres Dosisspektrum möglich würde. Dies sei besonders relevant bei eingeschränkter Nierenfunktion und beim Ausschleichen der Therapie.

Dann wird darauf hingewiesen, dass die Tabletten für Patienten mit Schluckstörungen und geriatrische Patienten besser geeignet seien. Vor allen Dingen könnten sie dann eben noch weiter verkleinert werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Anwendungsgebiete chronischer Schmerz und Epilepsie kritische Indikationen seien. Hier sollte kein Austausch von Darreichungsformen erfolgen.

Die betreffende Patientenpopulation, insbesondere Patienten mit psychischen Erkrankungen, chronischen Schmerzen oder Epilepsie, sei bezogen auf Substitution von vornherein problematisch. Hier könnte es zu Adhärenzproblemen und/oder zu Krankheitsverschlechterungen kommen.

Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass der Ausschluss der Ersetzung durch wirkstoffgleiche Arzneimittel durch den Arzt nicht nur in Ausnahmefällen erforderlich sein würde. Vor diesem Hintergrund sagen sie: Lasst es insgesamt sein.

Ich weise jetzt der guten Ordnung halber darauf hin –, deshalb habe ich den Ausschluss der Austauschbarkeit durch den Arzt angesprochen –, dass all die Dinge, die hier angeführt worden sind, selbstverständlich durch den Doktor, in dem er ein Kreuzchen setzt, dann angemessen berücksichtigt werden könnten. Und da stellt sich im Wesentlichen folgende Frage: Was ist hier das Regel-Ausnahme-Verhältnis? Darum dreht sich die Diskussion. Wenn ich einen Patienten mit einer Schluckstörung habe oder, wenn ich einen Patienten habe, der eine geringere Dosierung braucht, dann werde ich sagen: Okay, du bekommst die Tabletten und es wird der Austausch auf eine Hartkapsel entsprechend ausgeschlossen. Die spannende Frage ist eben: Wie oft ist das der Fall? Das ist eigentlich der entscheidende Punkt.

Ich würde Ihnen jetzt gerne Gelegenheit geben, Ihre Positionen noch einmal darzustellen. Wer möchte beginnen? – Ach so, zunächst muss ich noch die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen –, das habe ich vergessen: Es müsste hier sein Herr Poß vom BAH, er

ist erkennbar anwesend; Herr Dr. Köhne von neuraxpharm ist auch anwesend und Herr Dr. Queckenberg auch von neuraxpharm ist ebenfalls anwesend.

Wer möchte vortragen oder Bezug nehmen, oder was auch immer? – Bitte schön, Herr Dr. Queckenberg.

Herr Dr. Queckenberg (neuraxpharm): Vielen Dank. Ich würde gerne seitens der Firma neuraxpharm zwei Aspekte kurz ergänzen. Der erste Aspekt betrifft die Unterschiede zwischen den bisher verfügbaren Darreichungsformen und den neu verfügbaren Tabletten. Wir hatten in unserer schriftlichen Stellungnahme bereits darauf hingewiesen, dass die Tabletten aufgrund ihrer geringeren Größe, ihrer Teilbarkeit und der Möglichkeit, sie durch Mörsern beispielsweise weiter zu verkleinern, signifikante Vorteile aufweisen, insbesondere für die bei Pregabalin besonders große Gruppe der älteren Patienten und der Patienten mit Schluckstörungen.

Hier würden wir gerne ergänzen, dass im Markt außer den Tabletten als fest-orale Darreichungsform derzeit nur Hartkapseln zur Verfügung stehen und die für die Kapseln verwendete Gelatine dazu führt, dass die Tabletten an der Mund- oder Rachenschleimhaut auch festkleben können. Das ist insbesondere bei dehydrierten Patientinnen und Patienten mit mangelndem Speichelfluss ein häufiges Problem. Dieses Problem wiederum ist bei älteren Patienten natürlich besonders häufig, da das Durstgefühl im Alter bekanntlich nachlässt und dann häufig zu wenig getrunken wird, und Mundtrockenheit eine Nebenwirkung zahlreicher Medikamente ist. Pregabalin wird – wie ausgeführt – weit überproportional von älteren Patienten eingenommen und somit auch von Patienten mit Polypharmazie, Mundtrockenheit und Schluckstörungen. – Das hatten wir auch bereits ausführlich dargelegt.

Der zweite Aspekt betrifft, was Sie eben auch in Ihrer Einleitung angesprochen haben, die Vorteile, die sich aus den zusätzlichen Dosisstufen ergeben. Die Tabletten können in dosisgleiche Hälften geteilt werden. Fortlaufend über die ganze Dosierbreite können dadurch Stufen von 12,5 mg-Dosisstufen erzielt werden, sodass die laut Fachinformation geforderte Ausschleichung der Therapie dadurch wesentlich erleichtert wird und im Falle niedriger Dosierung überhaupt erst ermöglicht wird. Auch hier sei noch einmal auf diesen quantitativen Effekt hingewiesen, dass wir bei Pregabalin eine sehr besondere Patientenklientel haben mit einem sehr hohen Prozentsatz an älteren und multimorbiden Patienten. Das macht hier quantitativ sehr, sehr viel aus.

Wir möchten auch darauf hinweisen, dass bei Pregabalin als stoffliche Besonderheit auch gemäß Fachinformation sowohl Absetz- als auch Entzugssymptome bei Beendigung der Therapie auftreten können. Absetzsymptome und Entzugssymptome sind medizinisch nicht gleichzusetzen. Das ist insofern eine Besonderheit des Wirkstoffs Pregabalin. Hier bieten die Tabletten wirkstoffbezogen ebenfalls einen signifikanten therapeutischen Vorteil. Diese Absetz- und Entzugssymptome können auch schon nach kurzzeitiger Einnahme auftreten. Die Entzugssymptome sind gemäß Fachinformation auch dosisabhängig, sodass hier auch diese Feineinstellung der Dosierung und die Möglichkeit sehr gut und genau auszuschleichen ein signifikanter therapeutischer Vorteil ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Queckenberg. Herr Poß, haben Sie Ergänzungen? Oder Herr Köhne?

Herr Dr. Köhne (neuraxpharm): Ich wollte auch noch einmal auf den Umstand der Teilbarkeit zurückkommen, weil das meines Erachtens schon ein Kriterium ist, das vorliegend dazu führt, dass wir nicht mehr von einer vergleichbaren Darreichungsform sprechen können. Die Fachinformationen zu Hartkapseln und Tabletten sind zwar vom Wortlaut vollkommen identisch. Ich finde aber, dass sich aus der Fachinformation durchaus Kriterien ergeben, die von Bedeutung sind, weil auf die Dosierung abgestellt wird.

Es war schon kurz angesprochen worden, dass gegen Ende der Behandlung eine sinkende Dosierung erfolgen soll. Herr Queckenberg hat schon ausgeführt, dass Dosierungsintervalle von 12,5 mg nur bei den Tabletten, nicht aber bei den Hartkapseln möglich sind. Das ergibt sich wortwörtlich mit der sinkenden Dosierung aus der Fachinformation. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dergestalt vorgegangen werden soll. Dass die Dosierung bzw. die Wirkstärke eine sehr große Rolle spielt, findet sich dann auch noch einmal unter 4.4, in dem es dort wörtlich heißt, dass nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Pregabalin Entzugserscheinungen auftreten können, die abhängig von der Dosierung sind. Insofern stellen also umfangreiche Dosierungsmöglichkeiten schon einen sehr großen Vorteil dar, und man kann nicht mehr sagen, dass die beiden Darreichungsformen identisch sind, vergleichbar sind, denn Tabletten ermöglichen eine mannigfachere Dosierungsmöglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich will jetzt, ohne hier in eine rechtliche Disputation einzutreten, dagegen ins Felde führen, dass wir im Zusammenhang mit den Beratungen zu unserer Substitutionsausschlussliste eine ganze Reihe von Entscheidungen getroffen haben. Und wir haben da immer gesagt, dass zum einen die Zusammensetzung von Fertigarzneimitteln hinsichtlich Hilfsstoffen – also, was jetzt Gelatine und Ähnliches angeht – ebenso wie die Teilbarkeit oder Schluckbarkeit sowie Adhärenz per se nicht als Kriterien anzusehen sind, die für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit herangezogen werden können. Wir sagen, dass es jeweils die Verantwortung des behandelnden Arztes ist.

Also, ich nehme jetzt einmal die Langzeittherapie. Sie sagen ja die Entwöhnungs- und Abhängigkeitssymptomatik kann auch bereits nach kurzer Behandlung eintreten. Wenn ich weiß, ich will den Patienten nur kurz behandeln, dann würde ich sofort die Tabletten verschreiben. Wenn er langzeitbehandelt ist, dann würde ich sagen: Okay, wenn er sich jetzt ausschleichen muss, muss ich Dosisreduktion betreiben und muss dann versuchen, ihn aus dem Wirkstoff herauszubekommen. Da kann ich dann ab einem gewissen Punkt die Substitution auch ausschließen.

Es ist jetzt die Frage, auf welcher Ebene das diskutiert werden muss. Sagt man damit ganz einfach formaljuristisch: Generell ist die Substitution ausgeschlossen. Oder der Arzt muss in bestimmten Therapiesituationen oder in bestimmten anderen Dingen, die wir jetzt hier nicht abstrakt generell fassen können, die Entscheidung treffen. Insofern stellt niemand hier infrage, dass das natürlich hilfreich ist, den Patienten oder die Patientin – was auch immer – von 25 auf 12,5 mg herunterzuholen. Es ist ganz klar, den Patienten mit manifesten Schluckstörungen, wo man mit der Hartkapsel wenig machen kann, in diesen Fällen, und zwar im Einzelfall auch die zerkleinerbare Tablette zu verordnen.

Deshalb sind wir uns in der Sache wahrscheinlich einig. Die Frage ist, ob ich das im Rahmen eines Substitutionsausschlusses abstrakt generell anerkennen muss, oder ist das eine Einzelfallentscheidung des Arztes? – Herr Köhne. Jetzt habe ich Sie hinreichend provoziert.

Herr Dr. Köhne (neuraxpharm): Nein, Sie haben mich nicht provoziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein! Ich will nur sagen, das ist alles klar, nicht wahr?

Herr Dr. Köhne (neuraxpharm): Natürlich. Es steht in der Verfahrensordnung auch drin. Es steht auch in einem Satz, worüber Sie gesprochen haben mit den Höchststoffen, mit der Teilbarkeit der Tablette. Nur ist natürlich hier die Problematik, dass wir einen besonderen Wirkstoff haben. Und ich denke auch, dass sich dort so eine schematische Beurteilung verbietet.

Hier spielt aber ein Aspekt eine große Rolle, dass es heißt: Nach Absetzen von Pregabalin kann es zu Entzugserscheinungen kommen. Das kann der Arzt im Voraus, wenn er Pregabalin verschreibt oder verordnet, nicht wissen, ob es zu Entzugserscheinungen kommt. Und dann heißt es eben: Es ist dosisabhängig. Insofern finde ich, dass die vielen Dosierungsmöglichkeiten und diese Intervalle bei einer Tablette schon einen wesentlichen Unterschied darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Na ja, gut. Aber ich würde, wenn ich Doktor wäre, was ich ja nicht bin, sagen: Okay, wenn ich sozusagen die Vermutung habe – ich kann es nicht wissen –, aber, wenn ich die begründete Vermutung habe oder auch nur den Verdacht, dass es zu solchen Dingen kommen würde, dann würde ich sagen: Okay, dann hat der Patient ein halbes Jahr oder Gott weiß was, die Hartkapseln und dann würde ich ihn am Ende eben auf die Tablettenpäckchen – egal, ob N2 oder N3-Päckchen, setzen und sagen: So, jetzt nimmst du eine Zeitlang eine halbe Tablette und dann hast du zweimal genau 12,5 mg und dann kannst du dich so langsam ausschleichen. Das wäre meine praktische, pragmatische Herangehensweise: Ich würde nicht von vornherein sagen: Weil es möglicherweise bei einzelnen Patienten oder bei manchen Patienten am Ende zu einer solchen Symptomatik kommen kann, ist per se von Anfang an immer nur die Tablette das Mittel der Wahl. Das kommt auf die jeweilige Behandlungssituation an. Aber, wie gesagt, das ist eine Wertung, die wir zu treffen haben.

Ich will jetzt nur den Advocatus Diaboli spielen, weil das eben sehr häufig bei diesen Diskussionen der Fall ist: In welchen Fällen ist die Substitution ausgeschlossen? Es sind immer Fallkonstellationen. Klar, dass es hier ein sensibles Medikament oder ein sensibler Wirkstoff ist, der in einer sensiblen Therapiesituation bei einem sensiblen Patientengut angewendet wird, ist unstrittig.

Herr Dr. Köhne (neuraxpharm): Ja, aber es geht ja im Grunde um die generelle Vergleichbarkeit. Und Ihre Argumentation verstehe ich jetzt dahingehend, dass Sie sagen: Die ersten vier Wochen oder die ersten vier Monate sind sie gleich, und nachher kann man ja wechseln oder so. Aber es geht ja generell um die Einstufung. Und da darf man nicht differenzieren über den Zeitraum.

Herr Dr. Queckenberg (neuraxpharm): Ich würde auch noch ergänzen wollen, dass auch Ihr Vorschlag zu Adhärenzproblemen führen würde, wenn man dann quasi ohne Not erst die Kapseln gibt und dann die Tabletten, gerade bei älteren Patienten führt das sehr oft zur Verunsicherungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und ist sicher zu viel. Der ganze Tag heute hat mich verunsichert und trotzdem komme ich morgen wieder auf die Arbeit. Das ist ganz klar.

Okay, das sind ja Entscheidungen, die wir dann am Ende zu beraten haben. – Herr Poß, haben Sie Ergänzungen?

Herr Poß (B.A.H.): Ich würde nur kurz zu der Frage Regel-Ausnahme-Verhältnis ergänzen. Auch aus unserer Sicht ist hier das Regel-Ausnahme-Verhältnis umgekehrt, da die Patienten oder die Art der Reaktion auf die Patienten im Sinne von Absetzungs- oder Entzugserscheinungen nicht sicher vorhersagbar ist, während andere Kriterien wie beispielsweise Nieren- oder Leberinsuffizienz dem Arzt ja bekannt sind und in der Patientenakte hoffentlich dokumentiert sind, ist dieses Verhalten auf den Wirkstoff zum Absetzungszeitpunkt nicht vorhersagbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde praktisch bedeuten, dass ich die Hartkapsel verbieten müsste?

Herr Dr. Köhne (neuraxpharm): Nein. Die Darreichungsformen können nebeneinander bestehen. Sie sind nur unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein! Ich habe es jetzt bewusst mal überspitzt gesagt. Also, wenn nicht vorhersehbar ist, wie zum Absetzungszeitpunkt der Patient möglicherweise reagiert, wäre es gegen die Regeln der ärztlichen Kunst, wenn die Adhärenz gegen eine Austauschbarkeit spricht, also, wenn ich merke, der Patient bekommt das Flackern in den Augen, dann wäre es unethisch die Hartkapsel zu verschreiben. Ist das richtig? Ist das die Meinung des Verbandes, der auch den Hersteller der Hartkapsel vertritt?

Herr Poß (BAH): Ad ultimo wäre das natürlich so. Auf der anderen Seite gibt es noch wirtschaftliche Aspekte, die hier auch noch zu berücksichtigen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehen Sie. Genau darauf wollten wir hinaus. Okay, also halten wir fest: Die Hartkapsel hat auch ihren Platz, obwohl ich nicht genau weiß, wer am Ende der Hartkapselperiode ein Problem hat? Denn das bringt die Argumentation ein bisschen ins Wackeln. – Die Frage wird nicht beantwortet, muss aber auch nicht beantwortet werden.

Okay, gibt es Fragen seitens der Bänke? Das ist erkennbar nicht der Fall. Sie dürfen noch einmal zusammenfassen. Sie dürfen auch Bezug nehmen auf das, was gesagt worden ist.

Herr Dr. Queckenberg (neuraxpharm): Ich würde noch in dem Fall erwähnen wollen, dass in diesem Fall, in dieser jetzigen Marktsituation mit nur einem Anbieter für Tabletten sicherlich eben ein sehr, sehr hoher Prozentsatz der Verschreibungen von Tabletten bewusst erfolgt und das so gesehen quasi über aut idem regeln zu wollen, sicherlich nicht der Intention der Ärzte entspricht. Wenn es nur einen Anbieter für Tabletten gibt, und die Tabletten diese gerade besprochenen Vorteile haben, dann wird das ganz überwiegend eine bewusste Entscheidung sein, vielleicht auch im Sinne einer Risikostratifizierung, um das eben Gesagte aufzugreifen.

Man kann wie gesagt natürlich das Risiko für Absetz- und Entzugserscheinungen nicht sicher vorhersagen, aber man kann sicherlich ärztlicherseits eine ungefähre Risikostratifizierung der Patienten vornehmen. Und da denke ich, wenn der Arzt diese vorausschauende Abwägung

macht, dass sehr, sehr häufig bei der Verschreibung der Tabletten tatsächlich diese Vorteile beim Arzt im Hinterkopf sind und das dann eben nicht über eine Ausnahmeregelung wie aut idem darzustellen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das war es? Ich bedanke mich, dass Sie da waren. Wir werden das, was Sie jetzt noch einmal ergänzend vorgetragen haben, selbstverständlich bei der Entscheidung einbeziehen. Danke an Sie, danke an die Mitglieder des Unterausschusses, die noch da sind. Damit ist die Anhörung beendet, und wir sehen uns dann morgen wieder.

Schluss der Anhörung: 15.00 Uhr