



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X
(Vergleichsgrößenaktualisierung) – Kombinationen von ACE-
Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1,
in Stufe 3

Vom 18. Juli 2024

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
B. Bewertungsverfahren	3
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	5
1.2 Mündliche Anhörung	5
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	5
2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	5
2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	6
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärungen.....	6
3. Auswertung der Stellungnahmen	6
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	21
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	26

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 18. April 2024 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Servier Deutschland GmbH	11.08.2023

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Servier Deutschland GmbH	Frau Bibiane Schulte-Bosse Herr Dr. Juris Ezernieks

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärungen

Name, Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Servier Fr. Schulte-Bosse	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Servier Hr. Ezernieks	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: Unzureichende Besetzung der Festbetragsgruppe, keine Vereinbarkeit mit höherrangigem Recht

Servier Deutschland GmbH (Servier) führt aus, dass nach dem Beschlusstext zwei Arzneimittelkombinationen in die Festbetragsgruppe einbezogen werden, Perindopril/Amlodipin/Indapamid und Ramipril/Amlodipin/Hydrochlorothiazid.

Hinter diesen beiden Dreierfixkombinationen verbergen sich lediglich die Arzneimittel Appunto, Tonotec HCT und Viacorind. Der nach den Daten des G-BA ebenfalls verfügbare Parallelimport Tricorlix hat praktisch keinen Verordnungsanteil (0,07%; Quelle: Tragende Gründe). Der Verordnungsanteil von Appunto liegt ausweislich der Tragenden Gründe bei 2,36 % und ist ebenfalls zu vernachlässigen. Dies bedeutet, dass die Festbetragsgruppe für die beiden Wirkstoffkombinationen de facto nur aus zwei Arzneimitteln besteht, nämlich Tonotec HCT und Viacorind. Nach § 35 Abs. 1 Satz 1 SGB V sind Festbeträge für „Gruppen“ von Arzneimitteln zu bilden. Unter einer „Gruppe“ wird ein Gebilde von drei bis etwa 25 Mitgliedern verstanden (<https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/gruppe-35688>). Die zwei Arzneimittel Tonotec HCT und Viacorind erfüllen daher nicht die Begriffsdefinition einer Gruppe. Dies bestätigt mittelbar auch § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V, da die Gruppenbildung gewährleisten muss, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Bei einer Festbetragsgruppe, die faktisch nur aus zwei Arzneimitteln besteht, führt der Festbetrag zu einer Entscheidung für ein einziges Arzneimittel. Denklogisch wären bei dieser Konstellation also stets Versorgungsalternativen innerhalb des Festbetrages ausgeschlossen. Ziel des Festbetrages ist es aber nicht, die Versorgung in der GKV auf ein einzelnes Arzneimittel zu reduzieren, sondern wirtschaftliche Auswahlmöglichkeiten zu schaffen. Auswahlmöglichkeiten bestehen hier durch die geringe Besetzung der Festbetragsgruppe nicht. Das Bundesverfassungsgericht hat einen wesentlichen Zweck des Festbetrages darin gesehen, dass dadurch die Angebotsvielfalt strukturiert werde, indem die Klassifizierung in identische, teilidentische oder vom Nutzen her ähnliche Produkte erkennbar werde. Die Transparenz für die Nachfrage werde dadurch verbessert, wenn durch Kenntnis der Höchstpreislinie wirtschaftliches Verhalten vom unwirtschaftlichen geschieden werden könne (BVerfG, U. v. 17.12.2002, 1 BvL 28/95 – juris,

Rd.-Nr. 121). Wenn der Arzt – wie hier – faktisch nur zwischen zwei Arzneimitteln zu entscheiden hat, bedarf es keines Festbetrages, um eine hinreichende Markttransparenz herzustellen. Die Festbetragsgruppe verfehlt damit durch die zu geringe Besetzung den gesetzlich vorausgesetzten Zweck.

[...]

Servier wendet ein, dass der Festbetrag für die beiden Dreierkombinationen nicht geeignet ist, die Wirtschaftlichkeit der ärztlichen Verordnungsweise zu fördern oder auch nur zu unterstützen. Wie in dem vorhergehenden Punkt [*Anm. siehe 2. Einwand*] ausgeführt, ist die Therapieentscheidung des Arztes hinsichtlich der Auswahl der konkreten Dreierkombination zwingend präjudiziert durch die Vortherapie, die der Patient erhalten hat. Kosten- oder Preisunterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen können hingegen für die Entscheidung zwischen den beiden Wirkstoffkombinationen keine Rolle spielen. Der Festbetrag als kostenorientiertes Entscheidungsinstrument hat also keine Bedeutung für die ärztliche Auswahlentscheidung. Da der Festbetrag nicht geeignet ist, Wirtschaftlichkeitsvorteile zu erzielen, ist er im konkreten Fall unverhältnismäßig.

Darüber hinaus steht die Festbetragsentscheidung des G-BA in Widerspruch zu anderen Entscheidungen des G-BA. Auch im Rahmen seines Gestaltungsspielraums muss der G-BA konsistent entscheiden. Insbesondere muss er die gesetzlichen Vorgaben nachvollziehbar und widerspruchsfrei berücksichtigen (BSG, U. v. 12.09.2012, B 3 KR 10/12 R – juris, Rd.-Nr. 65; BSG, U. v. 01.07.2014, B 1 KR 15/13 – juris, Rd.-Nr. 16). Eine einheitliche Entscheidungspraxis ist sicherzustellen, um insbesondere Wettbewerbsverfälschungen im Markt zu vermeiden. Deshalb muss sich der G-BA-Beschluss vom 11.07.2023 in das sonstige Festbetragsumfeld einfügen. Dies ist nicht der Fall.

Bewertung:

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

Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung liegen im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38). Dabei erachtet der Gemeinsame Bundesausschuss die Festbetragsgruppenbildung als Instrument, insbesondere zur weitergehenden Förderung des Wettbewerbs zum jetzigen Zeitpunkt als sachangemessen.

Nach der Gesetzessystematik zielt die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V auf die Zusammenfassung von Arzneimitteln mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen.

Die vorgeschlagene Festbetragsgruppe umfasst vier Fertigarzneimittel die in verschiedenen Wirkstärken auf dem Markt verfügbar sind, deren Verordnungsanteile sich aktuell unterscheiden. Die vorgeschlagene Festbetragsgruppe gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Bewertung 2. Einwand).

Die Sicherstellung einer für die Therapie hinreichenden Arzneimittelauswahl hat nur soweit wie möglich zu erfolgen und kann auch dazu führen, dass lediglich ein einziges therapiegerechtes Arzneimittel zum Festbetrag zur Verfügung steht (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 89). Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens.

2. Einwand: Keine therapeutisch vergleichbare Wirkung

Servier führt aus, dass nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V ein Festbetrag der Stufe 3 voraussetzt, dass nur Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung eingruppiert werden. Hinsichtlich der Frage, ob die Eingruppierungsmerkmale vorliegen, kommt dem G-BA kein Gestaltungsspielraum zu (BSG, U. v. 17.09.2013, B 1 KR 54/12 R – juris, Rd.-Nr. 27). Der G-BA hat in § 23 VerfO (4. Kapitel) die „therapeutisch vergleichbare Wirkung“ definiert. Danach haben Wirkstoffe, auch Kombinationen, nur dann eine therapeutisch vergleichbare Wirkung, wenn sie für ein gemeinsames Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Dies bestätigt auch § 35 Abs. 1b Satz 1 SGB V, weil danach die Bewertung einer therapeutischen Verbesserung für „gemeinsame Anwendungsgebiete“ der Arzneimittel zu erfolgen hat. Das BSG hält im Grundsatz das Prüfprogramm der Verfahrensordnung für angemessen (BSG, a. a. O. – juris, Rd.-Nr. 31 ff.).

Wesentliche Grundlage für die Beurteilung der Eingruppierungsentscheidung ist der Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassungen (BSG, U. v. 01.03.2011, B 1 KR 10/10 R – juris, Rd.-Nr. 39, 48). Die zugelassenen Anwendungsgebiete lauten für die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel Tonotec HCT und Viacorind wie folgt (siehe die Fachinformationen^{1,2}):

Tonotec HCT	Viacorind
Tonotec HCT ist angezeigt als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme der Einzelpräparate in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).	Viacorind wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen, welche bereits mit einer Fixdosiskombination aus Perindopril/Amlodipin und mit Indapamid in derselben Dosierung gut eingestellt sind.

Hervorhebungen nicht im Original

Beide Mittel setzten somit zulassungskonform voraus, dass die Patienten auf die jeweilige Wirkstoffkombination bereits eingestellt sind und dadurch die Therapieziele erreicht werden. Daher können die Patienten zulassungskonform nicht initial auf die der Festbetragsgruppe unterfallenden Wirkstoffkombination eingestellt werden. Vielmehr müssen sie zuvor auf die Wirkstoffe in offener Kombination gut eingestellt gewesen sein. Dies bedeutet, dass sich die Indikationsgebiete für die beiden Dreierkombinationen nicht überschneiden. Wer zuvor Ramipril/Amlodipin/Hydrochlorothiazid erhalten hat, kann nicht auf Viacorind eingestellt werden; umgekehrt kann derjenige, der Perindopril/Amlodipin/Indapamid erhalten hat, nicht auf Tonotec HCT eingestellt werden. Es gibt also nach der arzneimittelrechtlichen Zulassung kein überschneidendes Anwendungsgebiet. Die gebildete Festbetragsgruppe suggeriert aber eine Austauschbarkeit der beiden Fixkombinationen, die in Wirklichkeit nicht stattfinden kann und nicht stattfinden darf. Servier ist bewusst, dass das Gesetz keine Austauschbarkeit, sondern nur eine Vergleichbarkeit der eingruppierten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen fordert. Im konkreten Fall kann aber der Festbetrag die ärztliche Auswahlentscheidung in keiner Weise beeinflussen, da der Arzt schon durch die arzneimittelrechtliche Zulassung beschränkt ist entweder auf die eine Kombination oder die andere Kombination. Der Arzt hat also nur die Auswahl zwischen der Fortführung der offenen Kombination und der Einstellung auf die Fixkombination. Somit kann durch den Festbetrag

1 Fachinformation Tonotec, Stand Juli 2022

2 Fachinformation Viacorind, Stand November 2022

keinerlei Wirtschaftlichkeitsvorteil erzielt werden. Für die Entscheidungsfindung des Arztes kann der Festbetrag nichts beitragen.

Bewertung:

Wie die Stellungnehmerin schreibt, ist die Austauschbarkeit ein Kriterium der Aut-idem-Regelung nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V und von der Festbetragsgruppenbildung zu differenzieren. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne der Aut-idem-Regelung beliebig bei einer Patientin / einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Die Anwendungsgebiete der verschiedenen Wirkstoffkombinationen lauten gemäß Fachinformationen wie folgt:

- Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid (Fachinformation Appunto Hartkapseln, Stand Juli 2022 und Fachinformation Tonotec HCT, Stand Juli 2022)

Appunto bzw. Tonotec HCT ist angezeigt als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen, deren Blutdruck ausreichend durch gleichzeitige Einnahme der Einzelpräparate in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird

- Perindopril + Amlodipin + Indapamid (Fachinformation Viacorind, Stand November 2022):

Viacorind wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen, welche bereits mit einer Fixdosiskombination aus Perindopril/Amlodipin und mit Indapamid in denselben Dosierungen gut eingestellt sind.

Das gemeinsame Anwendungsgebiet der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel ist die Substitutionsbehandlung der essentiellen Hypertonie, auch wenn die Anwendungsgebiete aufgrund bestehender Unterschiede mit Blick auf die Wirkstoffe auf die vor Therapiebeginn eine Einstellung erfolgt sein muss sowie hinsichtlich einer Zusatztherapie nach einer Zweierkombination oder einer Substitution einer freien Wirkstoffkombination nicht vollständig deckungsgleich sind. Dennoch erweisen sich die Arzneimittel aufgrund des gemeinsamen Bezugspunktes der Behandlung der essentiellen Hypertonie als therapeutisch vergleichbar. Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung.

Es liegt im ärztlichen Ermessen, im individuellen Einzelfall über das konkrete Vorgehen bei der Änderung der Therapie zu entscheiden.

Nach der Gesetzessystematik zielt die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V auf die Zusammenfassung von Arzneimitteln mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen.

Wenn ein gemeinsames Anwendungsgebiet besteht - in diesem Fall die Behandlung der essentiellen Hypertonie - kommt es für die therapeutisch vergleichbaren Arzneimittel nach Maßgabe des § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V nicht mehr auf Unterschiede der oben genannten Art innerhalb dieses Anwendungsgebietes an, zumal die Substitution einer freien Wirkstoffkombination bzw. einer Zweierkombination plus eines Monopräparates bei beiden der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffkombinationen zugelassen ist und demzufolge keine für die Gruppenbildung relevante Unterschiede bestehen. Bereits aus dem

Gesetzeswortlaut ergibt sich, dass eine vergleichbare therapeutische Wirkung der Wirkstoffe Voraussetzung für die Gruppenbildung auf der Stufe 3 ist, nicht jedoch deren Austauschbarkeit oder gar Identität. Vielmehr geht es bei der wirkstoffbezogenen Zusammenfassung zu einer Gruppenbildung nach Nr. 3 darum, einen übergreifenden gemeinsamen Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe herzustellen.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt und aus diesem Grund von der Gruppe auszunehmen wäre.

Aus dem Einwand ergibt sich somit keine Änderung.

3. Einwand: Unterschied HCT und Indapamid

Servier führt aus, dass der G-BA das Therapieumfeld der kardiologischen Erkrankungen durch eine Vielzahl von Festbeträgen geregelt hat. Die bisherigen Festbetragsentscheidungen zeigen sehr deutlich, dass Indapamid und Hydrochlorothiazid so unterschiedlich sind, dass sie nicht in eine gemeinsame Festbetragsgruppe eingruppiert werden. So gibt es für Hydrochlorothiazid und Indapamid jeweils eigenständige Festbetragsgruppen für die monotherapeutische Verwendung. Die Entscheidung, beide Wirkstoffe nicht in die gleiche Festbetragsgruppe einzustufen, hat sich bei den Kombinationstherapien fortgesetzt. Bei den Kombinationsarzneimitteln hat der G-BA eine Festbetragsgruppe gebildet für die Kombination aus ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid und eine weitere Festbetragsgruppe für die Kombination aus ACE-Hemmern mit weiteren Diuretika, in die die Kombinationen mit Indapamid als Diuretika-Komponente eingestuft worden ist. Beide Eingruppierungsentscheidungen des G-BA bestätigen, dass in der bisherigen Entscheidungspraxis Indapamid und Hydrochlorothiazid nicht als hinreichend ähnlich bewertet worden sind. In der jetzt durch Beschluss vom 11.07.2023 gebildeten Festbetragsgruppe werden jedoch Kombinationen aus einem ACE-Hemmer mit Indapamid zusammen eingestuft mit einer Kombination mit Hydrochlorothiazid. Wenn aber sowohl bei den Monowirkstoffen als auch bei den Zweierkombinationen Indapamid und Hydrochlorothiazid nicht in die gleiche Festbetragsgruppe eingestuft worden sind, dann ist es nicht konsistent, wenn bei den Dreierkombinationen die Diuretika-Komponente keine Rolle mehr spielen soll. Aus dem Gleichheitsgebot im Sinne des Art. 3 GG folgt nicht nur das Gebot, Gleiches gleich zu behandeln, sondern auch Ungleiches ungleich zu behandeln. Zwischen Hydrochlorothiazid und Indapamid bestehen erhebliche und therapierelevante Unterschiede, so dass die Differenzierung des G-BA zwischen Indapamid und Hydrochlorothiazid nicht nur nachvollziehbar, sondern sachlich geboten erscheint. Dies wird weiter durch den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt, wie die weiteren Ausführungen zeigen.

a) Leitlinienabbildung

Die aktuellen „2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“³ und die „Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie (2023)“⁴, die Ende Juni vorgestellt worden sind, bewerten Indapamid und Hydrochlorothiazid unterschiedlich. In der nationalen VersorgungsLeitlinie Hypertonie (2023) wird im Abschnitt 7.2 der Algorithmus der medikamentösen Therapie der Hypertonie dargestellt. In der Tabelle 13 im Abschnitt 7.2.1 werden die Wirkstoffklassen der ersten Wahl aufgeführt. Zu der Wirkstoffklasse der thiazidartigen Diuretika oder Thiazide findet sich folgender Eintrag:

„Chlortalidon und Indapamid sind stärker und länger wirksam als Hydrochlorothiazid in niedriger Dosierung (www.leitlinien.de/themen/hypertonie/version-1/kapitel-7#e7-1).“

Unter der Überschrift „Rationale“ heißt es zur Erläuterung:

„Die antihypertensive Wirksamkeit von thiazidartigen Diuretika (Chlortalidon/Indapamid) wird insgesamt besser bewertet als die von Hydrochlorothiazid in der üblichen Dosierung. (...). Die Rate an unerwünschten Wirkungen (UAW) wurde als nicht signifikant verschieden beurteilt. (...). Thiazidartige Diuretika (Chlortalidon oder Indapamid) sowie Thiazide (Hydrochlorothiazid) in niedriger Dosierung werden als Therapieoptionen der ersten Wahl im Algorithmus abgebildet, wobei die thiazidartigen Diuretika, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden.“

Nähere Ausführungen zum Diuretika-Vergleich finden sich in der Tabelle 17 im Abschnitt 7.2.1 der NVL.

Die Bewertung der NVL wird bestätigt durch den finalen Entwurf der ESH-Guideline for the Management of Arterial Hypertension. Im Abschnitt 11.3.1 (Seite 56) findet sich folgende Aussage:

“The thiazide-like diuretics, chlorthalidone and indapamide, are more potent and have a longer duration of action compared with hydrochlorothiazide, but a greater incidence of side effects has been reported for chlorthalidone in some studies.”(Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone antihypertensive and metabolic effects. Hypertension, 2015)

“A greater risk of CV events and HF has been reported with Thiazide diuretics in another meta-analysis”(Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension 2015; 65:1033–1040).“

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bestehen also zwischen Indapamid und Hydrochlorothiazid therapierelevante Unterschiede, die zu der Empfehlung führen, generell bevorzugt Chlortalidon/Indapamid statt Hydrochlorothiazid einzusetzen. Daher ist es auch nicht sachgerecht, Fixkombinationen mit Hydrochlorothiazid als Kombinationspartner gemeinsam mit Fixkombinationen mit Indapamid als Kombinationspartner in eine gemeinsame Festbetragsgruppe einzustufen.

b) Pharmakologisch-therapeutische Unterschiede zwischen Indapamid und Hydrochlorothiazid

3 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Recent Draw. Verfügbar unter https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2023_esh_guidelines_for_the_management_of_arterial.271_0.pdf

4 Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie, 2023, verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie>

Die Empfehlung in den Leitlinien zur generellen Bevorzugung der thiazidartigen Diuretika gegenüber Hydrochlorothiazid verwundert angesichts der deutlichen Wirkstoffunterschiede nicht.

(1) Wirkungsmechanismus von Indapamid:

Aufgrund seiner chemischen Struktur als Sulfonamidderivat mit einem Indolring gehört Indapamid formal in die Klasse der Diuretika. Die ausgeprägte Lipophilie des Wirkstoffes bedingt jedoch einen spezifischen Wirkmechanismus, der Indapamid von klassischen Thiaziden unterscheidet: Die antihypertensive Wirkung von Indapamid beruht auf einer Vasorelaxation durch zwei synergistische Effekte: Zum einen bewirkt Indapamid die Normalisierung der Gefäßempfindlichkeit, d. h. die bei Hypertonikern gesteigerte Empfindlichkeit auf vasopressorische Substanzen wie Angiotensin II und Noradrenalin wird normalisiert. Zum anderen wird durch Indapamid der Kalzium-Einstrom in die Gefäßmuskelzelle reduziert. Eine direkte Messung des Gefäßdurchmessers erfolgte in den Studien nicht.

Zusätzlich zu seinen Gefäßwirkungen weist Indapamid, eine unterstützende *nur* subklinische Salurese auf.

Die antihypertensive Wirkung von Indapamid beruht hauptsächlich auf einer Vasorelaxation.

Insgesamt bestehen zwei synergistische Wirkungseffekte:

Eine direkte vaskuläre Wirkung verbunden mit einer unterstützenden Salurese.

(2) Direkte Gefäßwirkung:

Die direkte vasorelaxierende Wirkung erklärt sich über verschiedene Mechanismen:

Normalisierung der Gefäßempfindlichkeit

Die bei Hypertonikern gesteigerte Empfindlichkeit der Gefäße auf vasopressorische Substanzen (Angiotensin II und Noradrenalin) wird durch Indapamid normalisiert (Grimm, Weidmann et al. 1981). In der Studie von Grimm et al. erhielten die Probanden zunächst eine 5%ige Glukoseinfusion mit Noradrenalin, dessen Menge zunächst schrittweise alle 15 Minuten erhöht wurde bis ein Anstieg des *mittleren Blutdrucks* um 10-15 mmHg oder um 25-35 mmHg erreicht wurde. Nach 30 Minuten wurde dasselbe mit Angiotensin II durchgeführt, bis der *diastolische* Blutdruck um 5-10 und 15-25 mmHg anstieg. Unter Indapamid-Therapie zeigten die Hypertonie-Patienten einen höheren Bedarf an Noradrenalin oder Angiotensin II bis dieselben Blutdrucksteigerungen erreicht wurden, was anhand der erstellten Dosis-Wirkungskurven ersichtlich war.

Erklärt wurde dieser Effekt mit drei durch Indapamid hervorgerufene Mechanismen:

- a) Verminderung des Ca^{2+} -Einstroms in die glatten Muskelzellen
- b) Gesteigerter Na^{+} -Ausstrom aus den Muskelzellen
- c) Steigerung der Synthese der vasodilatorischen Substanzen PGI_2 und PGE_2

Regulierung des Calcium-Einstromes in die glatte Gefäßmuskelzelle

Ein Teil der antihypertensiven Wirksamkeit erklärt sich durch den direkt hemmenden Effekt von Indapamid auf Ca^{2+} -Kanäle und auf die intrazelluläre Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Indapamid hemmt den Calcium-Einstrom über den langsamen L-Kanal und bindet dabei bevorzugt an den ruhenden („resting“) Ca^{2+} -Kanal (Mironneau, Savineau et al. 1981).

Indapamid ist außerdem in der Lage, die intrazelluläre Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum zu hemmen (Mironneau 1988).

Steigerung der Synthese von Prostaglandin E_2 (PGE_2) und Prostazyklin (PGI_2)

Experimentiell konnte gezeigt werden, dass Indapamid die Synthese des dilatativ wirksamen Prostaglandin E₂ in der Niere steigert, ohne dabei die Thromboxan-Produktion zu beeinflussen^{5,6}.

Vermutlich beruht diese Wirkung auf den antioxidativen Eigenschaften von Indapamid, da die Substanz die Bildung von Malondialdehyd nicht beeinflusst und die Peroxidation von Linolsäure durch freie Radikale vermindert^{5,7,8}.

(3) Subklinische Salurese:

Aufgrund seiner chemischen Struktur gehört Indapamid formal zur Klasse der Thiaziddiuretika. Allerdings wirken nur rund 5% des Indapamids am proximalen Abschnitt des distalen Tubulus. Dieser Anteil verhindert dort dosisabhängig die Rückresorption von Natrium und führt so zu einer Salurese. Unter Indapamid kommt es allerdings nur zu einer subklinischen Salurese, so dass die Hauptwirkung von Indapamid v. a. auf der direkt vasorelaxierenden Wirkung beruht⁹.

(4) Indapamid im Vergleich zu Hydrochlorothiazid

Stoffwechselneutralität

Es konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass die Therapie mit Indapamid im Vergleich zu Hydrochlorothiazid nicht nur zu weniger Elektrolytverschiebungen führt, sondern auch den Lipidstoffwechsel kaum beeinflusst^{10,11}.

In einer großen Metaanalyse von Ames wurde untersucht, wie sich die Therapie mit Indapamid, im Vergleich zur Therapie mit herkömmlichen Thiaziddiuretika, auf den Lipidstoffwechsel auswirkt. Dabei wurde zwischen einer niedrig dosierten und einer hoch dosierten HCTZ-Diuretika-Therapie unterschieden.

Das Gesamtcholesterin erhöhte sich unter der hoch dosierten HCTZ-Therapie bei gleicher Blutdrucksenkung signifikant stärker als unter der Indapamid-Therapie (hochdosierte HCTZ: 6,3%, Indapamid: 1,4%, $p < 0,01$). Die Triglyceride erhöhten sich außerdem unter Indapamid im Gegensatz zur HCTZ-Therapie (hoch- und niedrig dosiert) kaum ($p < 0,01$)¹¹.

In einer weiteren Untersuchung zum metabolischen Profil von Indapamid wurden drei große Studien mit insgesamt fast 1.200 Patienten näher analysiert. Auch hier zeigte sich, dass in der Langzeitanwendung von Indapamid über 9-12 Monate sich keine signifikante Änderung der Serumglucose, des Gesamtcholesterins, der HDL- und der LDL-Werte einstellte¹².

Es konnte auch gezeigt werden, dass Indapamid den Glukosestoffwechsel bei Diabetikern nicht negativ beeinflusst¹³. Auch bei insulinpflichtigen Diabetikern zeigten sich unter

5 LeBel, M., J. H. Grose, et al. (1983). "Antihypertensive effect of indapamide with special emphasis on renal prostaglandin production." *Curr Med Res Opin* 8 Suppl 3: 81-6.

6 Junquero, D. C., V. B. Schini, et al. (1991). "Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral

7 Shirahase, H. (1989). "Anti-platelet action of indapamide, an antihypertensive diuretic." *Jpn J Pharmacol* 49 (suppl): 225 (P251).

8 Delbarre, B., G. Delbarre, et al. (1990). "[Role of prostaglandins in the mechanism of action of indapamide]." *Arch Mal Coeur Vaiss* 83(8): 1209-12

9 Isaac, R., S. Witchitz, et al. (1977). "A long-term study of the influence of indapamide on the exchangeable potassium and sodium pools in hypertensive patients." *Curr Med Res Opin* 5, Suppl. 1: 64 ff.

10 Plante, G. E. and D. L. Dessurault (1988). "Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide." *Am J Med* 84(1B): 98-103.

11 Ames, R. P. (1996). "A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides." *Am J Cardiol* 77(6): 12b-16b.

12 Weidmann, P. (2001). "Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies." *Drug Saf* 24(15): 1155-65.

¹³ Emeriau, J. P., H. Knauf, et al. (2001). "A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study." *J Hypertens* 19(2): 343-50.

Indapamid keine Veränderungen des Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerspiegels sowie des HbA_{1c}¹⁴.

Unter der Therapie mit Thiaziddiuretika wird ferner auch eine verminderte Glucosetoleranz beobachtet. Es zeigte sich in einer Studie mit 3.034 älteren Patienten, dass die antihypertensive Therapie mit Indapamid den Glukosestoffwechsel bei stoffwechselgesunden Patienten *und* auch bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht wesentlich beeinflusst. Bei älteren Diabetikern wurden die metabolischen Parameter (beispielsweise HbA_{1c}, Triglyceride, Cholesterin) sogar unter der Therapie mit Indapamid verbessert¹⁵.

Nephroprotektion

Ein weiterer wichtiger Vorteil gegenüber Hydrochlorothiazid (HCTZ) zeigte sich in einer Studie von Gambardella et al.¹⁶. Bei hypertonen Diabetikern mit Mikroalbuminurie senkte Indapamid nicht nur effektiv den Blutdruck, sondern reduzierte auch die Mikroalbuminurie. Indapamid wirkte somit auch nephroprotektiv. In der NESTOR-Studie¹⁷, einer international durchgeführten, doppelblinden, randomisierten Studie an 569 Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie, konnte gezeigt werden, dass Indapamid die Mikroalbuminurie ebenso effektiv senkt wie Enalapril. Bei gleicher Blutdrucksenkung in beiden Gruppen wurde das Albumin-Kreatinin-Verhältnis nach 1 Jahr Therapie mit Indapamid um 35% gesenkt. Indapamid scheint somit im Vergleich zu anderen Diuretika einen zusätzlichen Effekt bzgl. der Reduktion der Albuminurie zu haben¹⁸. In Deutschland ist Indapamid jedoch laut Fachinformation bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert.

Kardioprotektion

Auch am Herzen bietet Indapamid einen effektiven Endorganschutz. In der LIVE-Studie wurde die Wirkung von Indapamid mit der Wirkung von Enalapril 20 mg auf die linksventrikuläre Hypertrophie bei Hypertonikern verglichen. Die Studie war multizentrisch und doppelblind randomisiert. Morphologische Veränderungen wurden durch mehrmalige Echokardiographien durch ausgewählte Untersucher überprüft. Nach 1 Jahr zeigte sich unter der Therapie mit Indapamid 1,5 mg eine signifikant stärkere Regression der Linksherzhypertrophie als unter der Therapie mit Enalapril 20 mg bei äquivalenter Blutdruckkontrolle¹⁹.

(5) Zusammenfassung

Die Unterschiede im Wirkmechanismus zwischen Indapamid und Hydrochlorothiazid begründen die Vorteile von Indapamid, die durch Studien belegt sind und durch die NVL sowie die ESH-Guideline anerkannt werden.

c) Vorteile beim Hautkrebs

Indapamid unterscheidet sich als thiazidartiges Diuretikum in seiner Molekülstruktur signifikant von den klassischen Thiaziden wie z. B. Hydrochlorothiazid. Dass dies auch zu therapielevanten Unterschieden führt, bestätigt die kürzlich von der EMA analysierte

14 Raggi, U., P. Palumbo, et al. (1985). "Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin-dependent diabetes." *Hypertension* 7(6 Pt 2): II157-60.

15 Füsgen, I, Schütz D. (2001). "Use of Indapamide SR in elderly patients in general practice. Results of a prospective study of 3.034 elderly multimorbid patients" *EuroJGer* Vol. 3(2001) No. 4.

16 Gambardella, S., S. Frontoni, et al. (1991). "Regression of microalbuminuria in type II diabetic, hypertensive patients after long-term indapamide treatment." *Am Heart J* 122(4 Pt 2): 1232-8.

17 Marre, M., J. Garcia Puig, et al. (2004). "Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study." *J Hypertens* 22(8): 1613-22.

18 Wolf, S. and T. Risler (2004). "Sind alle Antihypertensive nephroprotektiv?" *Herz* 3(29).

19 Gosse, P., D. J. Sheridan, et al. (2000). "Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study." *J Hypertens* 18(10): 1465-75.

bevölkerungsbasierte Studie aus Dänemark²⁰, die sich mit dem Krebsrisiko von Diuretika beschäftigt hat.

Pharmakoepidemiologische Studien hatten ein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs (NMSC = non-melanoma skin cancer) [Basalzellkarzinom (Basaliom), Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)] bei Exposition mit steigenden kumulativen Dosen von Hydrochlorothiazid (HCT) gezeigt. Dies ist durch die europäische Zulassungsbehörde näher untersucht worden.

Nach einer Evaluation auf europäischer Ebene durch das *Pharmacovigilance Assessment Committee* (PRAC) der EMA hat sich das BfArM entschieden, mittels eines Rote-Hand-Briefes vom 17.10.2018 alle Ärzte über das erhöhte Risiko eines nicht-melanozytären Hautkrebses (NMSC) unter HCT-Behandlung informieren zu lassen²¹.

Indapamid unterscheidet sich als thiazidartiges Diuretikum in seiner Molekülstruktur signifikant von klassischen Thiaziden wie HCT. Die vom PRAC analysierte große, bevölkerungsbasierte Studie aus Dänemark²⁰ hat bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit weißem Hautkrebs u.a. auch Indapamid untersucht.

Ergebnis: Indapamid zeigt nach aktuellstem Kenntnisstand diesbezüglich keinerlei Auffälligkeiten und ist somit auch von den Maßnahmen des BfArM nicht betroffen.

d) Zusammenfassung

Aus dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, den Leitlinien und dem Wirkmechanismus von Indapamid sowie den Vorteilen von Indapamid beim Hautkrebsrisiko ergibt sich daher, dass eine gemeinsame Einstufung von Hydrochlorothiazid- und Indapamidhaltigen Arzneimitteln nicht gerechtfertigt ist und dem Nachrangverhältnis von HCT nicht ausreichend Rechnung trägt. Es wäre vielmehr inkonsistent und nicht nachvollziehbar, wenn der G-BA gleichwohl in Abweichung zu seinen früheren Gruppenbildungsentscheidungen nun beide Wirkstoffkomponenten dennoch zusammen in eine gemeinsame Festbetragsgruppe einstufen würde.

Bewertung:

Anhand des Gruppenzuschnitts bereits bestehender Festbetragsgruppen kann nicht abgeleitet werden, dass der G-BA Indapamid und Hydrochlorothiazid mit Blick auf die aktuelle Gruppenbildung als nicht als hinreichend ähnlich bewerten würde. Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung liegen im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38).

Die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen fixen Wirkstoffkombinationen erweisen sich als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die essentielle Hypertonie.

Aus den von der Stellungnehmerin zitierten Leitlinien kann eine therapeutische Verbesserung für eine der beiden fixen Arzneimittelkombinationen nicht abgeleitet werden.

Die aktuelle NVL Hypertonie⁴ nennt Thiazid-artige Diuretika oder Thiazide als Wirkstoffklasse der ersten Wahl wobei die thiazidartigen Diuretika (Chlortalidon und Indapamid), wenn möglich, in der Monotherapie bevorzugt eingesetzt werden sollen. Hintergrund für die

²⁰ Pedersen, S. A., D. Gaist, et al. (2018). "Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark." *Journal of the American Academy of Dermatology* 78(4): 673-681.e9.

²¹ RHB Hydrochlorothiazid vom 17.10.2018, verfügbar unter <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hydrochlorothiazid.html>

bevorzugte Empfehlung von thiazidartigen Diuretika ist die bessere antihypertensive Wirksamkeit, wobei gemäß Leitlinie ein Anhaltspunkt für eine geringe Aussagesicherheit der Evidenz besteht.

In dem vorgelegten finalen Entwurf der ESH-Leitlinie³ werden zwar Unterschiede zwischen Thiaziden, wie HCT, und Thiazid-artigen Diuretika, wie Indapamid, beschrieben, jedoch keine vorrangige Empfehlung für eine der beiden Wirkstoffgruppen ausgesprochen. Sofern eine Dreifachkombination erforderlich ist, empfehlen die Autoren Renin-Angiotensin-System-Hemmstoffe (ACE-Hemmern, AT₁-Rezeptorantagonisten oder Renin-Inhibitoren) mit Calciumkanalblockern und Thiaziden/Thiazid-artigen Diuretika zu kombinieren. Es wird keine Empfehlung für eine bestimmte Dreifachkombination ausgesprochen.

Die Stellungnehmerin führt aus, dass Unterschiede zwischen Indapamid und HCT mit Blick auf die Beeinflussung des Elektrolythaushaltes, des Lipid- und des Kohlenhydratstoffwechsels bestünden und sieht Vorteile für Indapamid.

Zu den vorgelegten Studien:

In der randomisierten Studie Plante 1988¹⁰ wurde der Einsatz von Indapamid (2,5 mg/Tag) und HCT (50 mg/Tag) als Monotherapie bei geriatrischen Patienten mit Hypertonie verglichen. Es wurde die Werte für den Blutdruck, Serumelektrolyte sowie Serumharnsäure über 48 Wochen erfasst. Indapamid hat in dieser Studie den Blutdruck stärker gesenkt als HCT, außerdem führte es im Gegensatz zu HCT nicht zu Hyponatri- und Hypokaliämie und nicht zu erhöhten Serumharnsäurewerten.

In dem Review Ames 1996¹¹ wurden Studien zum Einsatz von Indapamid und HCT bei Patienten mit Hypertonie zusammengefasst und Metaanalysen durchgeführt. Betrachtet wurden die Effekte auf den Blutdruck sowie auf Blutlipidwerte. Der Autor folgert, dass die Blutdrucksenkung durch die Wirkstoffe sich nicht unterscheidet und HCT dosisabhängig die Blutfettwerte erhöht.

Bei der Literaturstelle Weidmann 2001¹² handelt es sich um eine Übersichtsarbeit in der die Ergebnisse von 3 Studien in denen Indapamid untersucht wurde zusammenfassend betrachtet werden. Inwiefern eine systematische Recherche nach Studien erfolgt ist, wird in der Publikation nicht beschrieben. Eine der eingeschlossenen Studien war placebokontrolliert, eine verglich 2 unterschiedliche Indapamid-Präparate (unterschiedlich mit Blick auf Wirkstärke und Darreichungsform) und eine verglich Indapamid mit Enalapril. Der Autor kommt zu dem Ergebnis, dass Indapamid den Glucosemetabolismus, die Nierenfunktion sowie Blutlipidwerte und Serumharnsäurewerte nicht verändert.

In der doppelblinden, randomisierten Studie Emeriau 2001¹³ wurde der Einsatz von Indapamid (1,5 mg retardiert) mit dem von Amlodipin (5 mg) und HCT (25 mg) bei älteren Hypertonie-Patientinnen und Patienten verglichen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass der blutdrucksenkende Effekt vergleichbar ist, jedoch Indapamid möglicherweise bei isolierter systolischer Hypertonie den Blutdruck stärker senkt als HCT.

In der Studie einarmigen Studie Raggi 1985¹⁴ wurde der Einsatz von Indapamid bei Diabetikern untersucht, wobei die Autoren zu dem Ergebnis kommen, dass Indapamid keinen Einfluss auf den Gucosestoffwechsel hat.

In der einarmigen Studie Füsgen 2001¹⁵ wurde der Einsatz von Indapamid bei geriatrischen Patientinnen und Patienten untersucht. Neben dem blutdrucksenkenden Effekt stellen die Autoren fest, dass Indapamid in der Studienpopulation keinen Einfluss auf Metabolismus und Elektrolyte hat. Bei Patienten mit Diabetes zeigte sich ein positiver Effekt auf Diabetes-Biomarker sowie Blutlipidwerte.

Die beschriebenen Unterschiede können unter Heranziehung auch der Fachinformationen der Arzneimittel die jeweils HCT und Indapamid enthalten^{22,23} weitestgehend nachvollzogen werden:

Dass HCT die Blutlipidwerte verändert entspricht den Angaben in den Fachinformationen („Häufig kommt es unter HCT-CT zu einer Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride)“^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}). Den Fachinformationen zu Arzneimitteln die Indapamid enthalten ist zu entnehmen, dass Indapamid fettstoffwechselneutral ist und keinen Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin hat. Außerdem wird Indapamid als kohlenhydratstoffwechselneutral, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus, beschrieben. Unter HCT tritt eine Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel häufig auf.

Gemäß Fachinformation kommt es bei der Therapie mit HCT - insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – sehr häufig als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt. Allerdings wird auch in der Fachinformation von Indapamid darauf hingewiesen, dass bei Einnahme von Indapamid für Patientinnen und Patienten Wasser- und Elektrolythaushalt gestört sein kann und entsprechende Kontrollen der Blutwerte erforderlich sind.

Bei schwerer Nierenfunktion ist der Einsatz von HCT kontraindiziert und darf bei Vorstufen nur mit Vorsicht angewendet werden. Mit Blick auf die Nierenfunktion wird für Indapamid darauf hingewiesen, dass Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, zu einer Verminderung der glomerulären Filtration führt und es dadurch zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut und des Serumkreatinins kommen kann. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Außerdem weist die Stellungnehmerin auf einen nephro- und kardioprotektiven Effekt von Indapamid mit Verweis auf die folgenden Studien hin:

In der Studie Gambardella 2001¹⁶ wurde die Anwendung von Indapamid über 3 Jahre mit Blick u. a. auf Mikroalbuminurie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Dabei haben Sie Hinwiese auf eine Verringerung der Proteinurie ohne Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) festgestellt.

In der doppelblinden randomisierten Studie Marre 2002¹⁷ wurde der Einsatz von Indapamid und Enalapril bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie, wobei beide Wirkstoffen in Hinblick auf die Senkung der Mikroalbuminurie vergleichbar waren.

Bei der Publikation Wolf 2004¹⁸ handelt es sich um einen nicht-systematischen Review zu nephroprotektiven Effekten von Antihypertensiva. Zu Diuretika kommen die Autoren zu folgendem Ergebnis: „Diuretika verstärken die nephroprotektive Wirkung der ACE-Hemmer in einer Kombinationstherapie. Die Proteinurie wird entsprechend der Senkung des Blutdrucks reduziert. Einen zusätzlichen Effekt hat Indapamid, das eine dem Enalapril gleichwertige Reduktion der Albuminurie erlaubt.“

In der Studie Gosse 2000¹⁹ wurde der Einsatz von Indapamid mit dem von Enalapril untersucht und dabei die Reduktion des Index der linksventrikulären Masse (Left ventricular mass index (LVMI)) bei Patientinnen und Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie verglichen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Indapamid hierbei Enalapril überlegen ist.

22 Fachinformation HCT-CT 25 mg Tabletten, Stand November 2021

23 Fachinformation Indapamid-CT 2,5 mg Hartkapseln, Stand September 2021

Es werden keine Studien zu nephro- und kardioprotektiven Effekten vorgelegt, in denen HCT und Indapamid bzw. die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffkombinationen verglichen werden.

Wie seitens der Stellungnehmerin beschrieben, haben pharmakoepidemiologische Studien einen kumulativen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen HCT und nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC) gezeigt. Daraufhin hat das BfArM in Abstimmung mit der EMA einen Rote Hand Brief verfasst, der Ärztinnen und Ärzte hierüber informiert und auf die erforderliche Information der Patientinnen und Patienten auch mit Blick auf notwendigen Sonnenschutz, auf erforderliche Hautuntersuchungen und auf die sorgfältige Abwägung des Einsatzes von HCT bei Patientinnen und Patienten, die bereits an NMSC erkrankt waren hinweist. Außerdem wurde die Fachinformation von HCT-haltigen Arzneimitteln ergänzt. Für die Fixkombination Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid findet sich in der Fachinformation ein entsprechender „Besonderer Warnhinweis“. Die Zulassung HCT-haltiger Arzneimittel besteht fort. Es wird diskutiert, dass das erhöhte Risiko bezüglich NMSC auch ein Klasseneffekt sein könnte und somit auch für Indapamid bestehen könnte.^{4,24} In der Fachinformation von Viacorind (Perindopril + Amlodipin + Indapamid) wird auf Lichtempfindlichkeit bei der Anwendung von Thiazididiuretika hingewiesen.

Ob sich aus den genannten Unterschieden ein möglicher therapeutischer Vorteil ergibt, ist anhand der Ergebnisse klinischer Studien zu bewerten. Direkt vergleichende Studien zwischen den in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimitteln mit fixen Wirkstoffkombinationen bzw. die Anwendung der Wirkstoffe in freier Kombination werden nicht vorgelegt.

Stellt man die UAW der beiden fixen Dreifachkombinationen gegenüber so ergibt sich daraus keine therapeutische Verbesserung für die eine oder andere fixe Wirkstoffkombination.

Auch aus den geltenden Gegenanzeigen ergibt sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten auf genereller Ebene. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt für keine der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Fixkombinationen den Rückschluss, dass ausschließlich mit dieser besondere Patientenkollektive zu erschließen sind.

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 aufgezeigten Unterschiede zwischen Indapamid und HCT der Bildung der Festbetragsgruppe nicht entgegen.

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.)

24 AkdÄ. AvP - Arzneiverordnung in der Praxis, Jahrgang 50, Ausgabe 3. Dezember 2023, verfügbar unter https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/ab2015/2023-3.pdf

Darüber hinaus kann der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung gemäß § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V nur für patentgeschützte Wirkstoffe erfolgen. Dies trifft auf die Wirkstoffe der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen fixen Wirkstoffkombinationen nicht zu.

4. Einwand: Einschränkung von Therapiealternativen

Servier führt aus, dass nach § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und Nr. 3 SGB V gebildeten Festbetragsgruppen gewährleisten müssen, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Einschränkung der Versorgungsmöglichkeiten ergibt sich bereits aus den nicht kongruenten Anwendungsgebieten der beiden Wirkstoffkombinationen. Patienten, für die die Wirkstoffkombination aus Perindopril/Amlodipin/Indapamid arzneimittelrechtlich zugelassen ist, können nicht mit der Wirkstoffkombination aus Ramipril/Amlodipin/Hydrochlorothiazid versorgt werden und umgekehrt. Es ist absehbar, dass die Fixkombination aus Perindopril/Amlodipin/Indapamid nicht zum Festbetrag verfügbar sein wird. Demgemäß wird allen Patienten, die derzeit mit dieser Fixkombination versorgt werden, die Versorgungsmöglichkeit genommen, ohne dass diese mit anderen Arzneimitteln aus der Festbetragsgruppe versorgt werden können. Die Therapie kann nur mit einer offenen Kombination fortgeführt werden mit all den Nachteilen, die eine offene Kombination gegenüber einer Fixkombination hat. Ebenfalls wird zumindest den Patienten, die ein höheres Hautkrebsrisiko haben, mit der Kombination aus Perindopril/Amlodipin/Indapamid die deutlich risikoärmere Versorgungsalternative genommen. Die Patienten können zwar mit einer offenen Kombination der drei Wirkstoffe weiterversorgt werden. Nach der nationalen Versorgungsleitlinie sind aber Fixkombinationen gegenüber der freien Kombination zur Förderung der Persistenz und Adhärenz sowie zur Reduktion der Tablettenlast zu bevorzugen⁴.

Bewertung:

Die vorgeschlagene Festbetragsgruppe gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. 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 4. Kapitel § 24 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. Ausgehend hiervon ist die gesetzliche Voraussetzung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen, als erfüllt anzusehen. Wie auch von der Stellungnehmerin ausgeführt bestehen Verordnungsalternativen außerhalb der Festbetragsgruppe auch in der Verordnung der Einzelwirkstoffe, schon ausgehend davon werden durch die Gruppenbildung keine Verordnungsmöglichkeiten eingeschränkt.

Siehe auch Bewertung 2. und 3. Einwand.

5. Einwand: Wirtschaftlichkeit

Servier wendet ein, dass der Festbetrag nicht dazu geeignet ist, die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung zu verbessern. Wie oben bereits ausgeführt, können die beiden in die Festbetragsgruppe einbezogenen Fixkombinationen nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Der einzige Effekt des Festbetrages ist also, dass den Versicherten mit der Fixkombination aus Perindopril/Amlodipin/Indapamid die überlegene Versorgungsalternative nicht mehr aufzahlungsfrei zur Verfügung stehen wird. Eine Umstellung von der einen Dreierfixkombination auf die andere Dreierfixkombination ist zulassungskonform nicht möglich.

Bewertung:

Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung liegen im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38). Dabei erachtet der Gemeinsame Bundesausschuss die Festbetragsgruppenbildung als Instrument, insbesondere zur weitergehenden Förderung des Wettbewerbs zum jetzigen Zeitpunkt als sachangemessen.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IX
(Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X
(Vergleichsgrößenaktualisierung) – Kombinationen von ACE-
Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika,
Gruppe 1, in Stufe 3 (2023-05)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Mai 2024

von 16:28 Uhr bis 16:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Schulte-Bosse

Herr Dr. Ezernieks

Beginn der Anhörung: 16:28 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Der letzte Tagesordnungspunkt für heute ist die Festbetragsgruppenbildung – Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3. Wir haben im Verfahren eine Stellungnahme von Servier bekommen. Ich stelle zunächst die Anwesenheit fest. Gemeldet und zugeschaltet von Servier Deutschland sind Frau Schulte-Bosse und Herr Dr. Ezernieks.

Ich werde kurz wiedergeben, was Sie vorgetragen haben. Der wesentliche Einwand ist, die Festbetragsgruppe sei unzureichend besetzt, da im Prinzip nur zwei Arzneimittelkombinationen in die Festbetragsgruppe einbezogen würden und sich – ein weiterer Gesichtspunkt – hinter diesen beiden Dreierfixkombinationen lediglich die Arzneimittel Appunto, Tonotec HCT und Viacorind verbergen würden. Sie weisen darauf hin, dass aufgrund des geringen Verordnungsanteils von Appunto die Gruppe faktisch sogar nur aus zwei Arzneimitteln bestehe. Durch diese geringe Besetzung der Festbetragsgruppe bestünden keine Auswahlmöglichkeiten, da der Festbetrag zu einer Entscheidung für ein einziges Arzneimittel führe. Ziel eines Festbetrages könne es nach Ihrer Auffassung jedoch nicht sein, die Versorgung in der GKV auf ein einzelnes Arzneimittel zu reduzieren, sondern es müssten wirtschaftliche Auswahlmöglichkeiten geschaffen werden.

Des Weiteren tragen Sie vor, der Festbetrag sei nicht dazu geeignet, die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung zu verbessern. Denn Tonotec HCT und Viacorind seien schon aufgrund zugelassener Anwendungsgebiete nicht therapeutisch vergleichbar. Beide Mittel setzten zulassungskonform voraus, dass die Patienten bereits auf die jeweilige Wirkstoffkombination eingestellt seien und dadurch die Therapieziele erreicht würden.

Sie tragen vor, dass zwischen HCT und Indapamid pharmakologisch-therapeutische Unterschiede sowie weitere Unterschiede mit Blick auf Leitlinienempfehlungen und Nebenwirkungen bestünden.

Sie führen aus, dass die bisherigen Festbetragsentscheidungen sehr deutlich zeigten, dass Indapamid und HCT so unterschiedlich seien, dass sie nicht in eine gemeinsame Festbetragsgruppe eingruppiert worden seien.

Letztlich wird darauf hingewiesen, dass durch die Festbetragsgruppenbildung Therapiealternativen eingeschränkt würden. – Das ist im Galopp das, was der wesentliche Inhalt Ihrer Stellungnahme war. Bevor ich den Bänken und den Patientenvertretern die Möglichkeit gebe, Fragen zu stellen, gebe ich Ihnen die Möglichkeit, zu vertiefen, zu ergänzen oder zu sagen: Ja, das sind die wesentlichen Punkte. Wer von Ihnen beiden möchte das übernehmen? – Sie dürfen auch gerne beide nacheinander sprechen.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Frau Schulte-Bosse würde die entsprechenden Ausführungen tätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Schulte-Bosse (Servier): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sie haben es im Galopp, wie Sie gesagt haben, wunderbar zusammengefasst. Ich würde trotzdem gerne noch auf ein paar Punkte eingehen. Wir halten die geplante Festbetragsgruppenbildung aus verschiedenen Gründen für unzulässig. Sie haben schon gesagt, es sind de facto nur zwei Arzneimittel, die davon betroffen sind. Das ist einmal Tonotec HCT in der Kombination Ramipril/Amlodipin/Hydrochlorothiazid, kurz HCT, und das Arzneimittel von Servier, unser Arzneimittel Viacorind mit Amlodipin plus Indapamid plus Ramipril. Viacorind ist mit einer N1- und N3-Packung auf dem Markt, wobei die N3-Packung den Löwenanteil mit 98 Prozent der abgegebenen Packungen ausmacht und letztlich alles andere vernachlässigenswert wird. Somit sprechen wir bei der Bildung dieser Festbetragsgruppe nur noch über Tonotec und Viacorind.

Wie Sie vorhin schon zusammengefasst haben, meinen wir, sie ist unzureichend besetzt. Denn es kann nicht mehr um hinreichende Markttransparenz oder um eine Auswahl des Vertragsarztes innerhalb der Festbetragsgruppe gehen, weil Verordnungsalternativen innerhalb des Festbetrages für den Arzt nicht bestehen. Ein Punkt ist der Mangel an vergleichbarer therapeutischer Wirkung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung zeigt ganz klar: Beide Arzneimittel sind jeweils zugelassen und nur bei solchen Patienten zulassungskonform anwendbar und damit erstattungsfähig, die auf die jeweilige Wirkstoffkombination bereits eingestellt sind. Das heißt, Viacorind kann nur bei den Patienten angewendet werden, die in der offenen Kombination darauf schon gut eingestellt sind. Bei Tonotec ist es das Gleiche. Das heißt, Sie haben gar kein sich überschneidendes Anwendungsgebiet. Wären beide in einer Festbetragsgruppe, würde das eine Art Austauschbarkeit dieser Dreierfixkombinationen untereinander suggerieren, die de facto gar nicht vorliegt. Uns ist bewusst, dass ein Festbetrag der Stufe 3 nicht voraussetzt, dass eine Austauschbarkeit gegeben ist, sondern nur eine therapeutisch vergleichbare Wirkung vorliegen muss. Aber auch eine vergleichbare therapeutische Wirkung kann nicht dazu führen, dass der Arzt die Auswahl hat. Es kann gar keinen Wirtschaftlichkeitsvorteil geben. Kosten- und Preisunterschiede können somit keine Rolle spielen. Somit meinen wir, dass ein Festbetrag hier gar nicht notwendig und geeignet und letztlich unverhältnismäßig ist.

Wenn wir uns die anderen Entscheidungen des G-BA im Therapieumfeld der kardiologischen Erkrankungen ansehen, sehen wir, dass sowohl bei den Monowirkstoffen als auch bei den Zweierkombinationen insbesondere Indapamid und Hydrochlorothiazid nicht in die gleiche Festbetragsgruppe eingestuft worden sind. Wenn man das jetzt bei der Dreierkombination macht, wäre das im Hinblick auf die übrigen Entscheidungen des G-BA inkonsistent. Zudem – das hatten wir in unserer schriftlichen Stellungnahme vom 11. August 2023 eingehend dargelegt – bestehen erhebliche und therapierelevante Unterschiede zwischen Indapamid und HCT, sodass diese beiden gar nicht vergleichbar sind. Indapamid ist als thiazidartiges Diuretikum in den Leitlinien besser bewertet, bevorzugt, unterscheidet sich im Wirkmechanismus, ist im Vergleich zu HCT stoffwechselneutral, nephroprotektiv, kardioprotektiv und – sehr wichtig – führt gerade nicht wie Hydrochlorothiazid zu der Gefahr, an einem kutanen Melanom zu erkranken. Hierzu hat das BfArM einen Rote-Hand-Brief geschrieben. Davon ist Indapamid ausdrücklich nicht betroffen. Es hat in diesem Sinne also einen Vorteil.

Ein weiterer Grund, warum die Festbetragsgruppenbildung, so wie geplant, unserer Ansicht nach nicht zulässig ist, ist das Verbot der Therapieeinschränkung. Nach § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V müssen die Festbetragsgruppen „gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen“. Das LSG Berlin-Brandenburg hat einmal so schön gesagt, eine Therapieeinschränkung liegt vor, wenn ein Arzneimittel zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann. Genau das ist hier unserer Ansicht nach der Fall. Durch die dargelegte Inkongruenz des zugelassenen Anwendungsgebietes ist die Sachlage so, dass die Patienten jeweils nicht mit der anderen Dreierwirkstoffkombination ersatzweise behandelt werden könnten. Wir können schon jetzt absehen, dass Viacorind nicht zum Festbetrag verfügbar sein würde. Die Folge wäre die Aufzählung für die Patienten. Die Therapie wäre für die Patienten nur noch mit der offenen freien Kombination möglich, mit allen Nachteilen, die damit einhergehen: Adhärenz, Tablettenlast und, wenn man auf HCT umstellen würde, das Krebsrisiko.

Deshalb meinen wir abschließend, der geplante Festbetrag führt letztlich ausschließlich zu Nachteilen und entspricht unserer Ansicht nach nicht den restlichen Vorgaben. Es würde kein Einsparpotenzial generiert werden. Deshalb sehen wir keine Notwendigkeit und bitten Sie, das bei Ihrer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schulte-Bosse. – Ich schaue in die Runde: Gibt es seitens der Bänke oder der Patientenvertretung oder der Geschäftsstelle Fragen zu dem Vortrag? Die Stellungnahme lag uns vor, und wir haben uns im Vorfeld schon darüber unterhalten. – Das ist nicht der Fall. Das ist kein Zeichen der geringen Wertschätzung. Vielmehr sind das Fragen, die man rechtlich bewerten muss. Vor diesem Hintergrund haben wir uns schon im Vorfeld mit der Stellungnahme auseinandergesetzt. Wenn es keine Fragen gibt, dann bedanke ich mich bei Ihnen beiden und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir werden das nach Ihrem ergänzenden Vortrag intensiv diskutieren.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 16:40 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens
- 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren
- 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X
(Vergleichsgrößenaktualisierung) – Kombinationen von ACE-
Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1,
in Stufe 3

Vom 11. Juli 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

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

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

bis zum 14. August 2023

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage IX und Anlage X AM-RL (Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3) – Verfahren 2023-05“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 17. Juli 2023 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten

Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Andernfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Berlin, den 11. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
moh/Sei (2023-05)

Datum:
17. Juli 2023

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2023-05

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung)
 - Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.05.2023) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

14. August 2023

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

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

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

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

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 11. Juli 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen.

- I. Die AM-RL wird wie folgt geändert:
1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingefügt:

„Stufe:	3			
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika			
Festbetragsgruppe Nr.:	1			
Status:	verschreibungspflichtig			
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen		
	Perindopril + Amlodipin + Indapamid Amlodipin besilat Perindopril arginin	4,75	5	2,5
	Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen			
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln“			

2. In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ eingefügt.
- II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der 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 11. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 11. Juli 2023

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

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

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingefügt:

„Stufe:	3												
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika												
Festbetragsgruppe Nr.:	1												
Status:	verschreibungspflichtig												
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoffe</th><th colspan="3">Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Perindopril + Amlodipin + Indapamid Amlodipin besilat Perindopril arginin</td><td>4,75</td><td>5</td><td>2,5</td></tr><tr><td>Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat</td><td>7,23</td><td>6,5</td><td>19,42</td></tr></tbody></table>	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen			Perindopril + Amlodipin + Indapamid Amlodipin besilat Perindopril arginin	4,75	5	2,5	Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42
Wirkstoffe	Vergleichsgrößen												
Perindopril + Amlodipin + Indapamid Amlodipin besilat Perindopril arginin	4,75	5	2,5										
Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42										
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen												
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln“												

In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ eingefügt.

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

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die essentielle Hypertonie.

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 (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 § 5 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

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

3. **Verfahrensablauf**

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

Die AG Nutzenbewertung hat am 12. Juni 2023 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 über die Neubildung der 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.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	12.06.2023	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	11.07.2023	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X

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

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

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

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

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhaus 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika

Gruppe 1

Wirkstoffe

Perindopril + Amlodipin + Indapamid

Amlodipin besilat
Perindopril arginin

Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid

Amlodipin besilat

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmdoubletten, Hartkapseln *

* 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 der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika

Gruppe 1

Wirkstoffe Wirk 1 + Wirk 2 + Wirk 3	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken		
			Wirk 1	Wirk 2	Wirk 3
Perindopril 4,753 mg + Amlodipin 5 mg + Indapamid 2,5 mg	100,0	101	480,05	505,00	252,50
Ramipril 5 mg + Amlodipin 5 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg	45,1	46	230,00	230,00	575,00
Ramipril 5 mg + Amlodipin 5 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg	10,1	11	55,00	55,00	275,00
Ramipril 10 mg + Amlodipin 5 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg	14,7	15	150,00	75,00	375,00
Ramipril 10 mg + Amlodipin 10 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg	30,1	31	310,00	310,00	775,00

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Summe der gewichteten Wirkstärken			Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte		
	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2	Σ Wirk 3		VG 1	VG 2	VG 3
Wirk 1 + Wirk 2 + Wirk 3							
Perindopril + Amlodipin + Indapamid	480,05	505,00	252,50	101	4,75	5,00	2,50
Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid	745,00	670,00	2000,00	103	7,23	6,50	19,42

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika

Gruppe 1

Wirkstoffe

Vergleichsgrößen

Perindopril + Amlodipin + Indapamid

4,75

5

2,5

Amlodipin besilat
Perindopril arginin

Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid

7,23

6,5

19,42

Amlodipin besilat

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmdtabletten, Hartkapseln *

* 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> .

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika

Gruppe 1

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	VG 3	WVG
Perindopril 4,753 mg + Amlodipin 5 mg + Indapamid 2,5 mg	4,75	5	2,5	3
Ramipril 5 mg + Amlodipin 5 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg	7,23	6,5	19,42	2,1
Ramipril 5 mg + Amlodipin 5 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg	7,23	6,5	19,42	2,75
Ramipril 10 mg + Amlodipin 5 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg	7,23	6,5	19,42	3,44
Ramipril 10 mg + Amlodipin 10 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg	7,23	6,5	19,42	4,21

- VG 1 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 1
- VG 2 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 2
- VG 3 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 3
- WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

$$WVG = \sum_i \frac{W_i}{VG_i}$$

W_i = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination
 VG_i = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Tabelle: Darstellung der Applikationsfrequenzen

Festbetragsgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika	Gruppe 1
gemeinsames Anwendungsgebiet:	Essentielle Hypertonie	
singuläres Anwendungsgebiet:	kein	
Präparate im singulären Anwendungsgebiet:	kein	

Wirkstoffe	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)
Perindopril + Amlodipin + Indapamid	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1
Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika	Gruppe 1
gemeinsames Anwendungsgebiet:	Essentielle Hypertonie	
singuläres Anwendungsgebiet:	kein	
Präparate im singulären Anwendungsgebiet:	kein	

Wirkstoffe	Essentielle Hypertonie
Perindopril + Amlodipin + Indapamid	x
Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid	x

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1

Verordnungen (in Tsd.): 205,1 (Basis 2022)

Umsatz (in Mio. EURO): 16,9

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße ----- Präparat				2,1 KAPS		2,75 KAPS		3 FTBL		3,44 KAPS		4,21 KAPS	
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	30	100	30	100	30	100	30	100	30	100
PERIN AMLO INDA KOHL SERVIER (PAI)	0,14	0,07	100,00					41,76					
PERIN AMLO INDA SERVIER (PAI)	154,25	75,21	99,93					41,79	91,71				
RAMIP AMLOD HCT APONTIS (RAHC)	45,87	22,36	24,72	29,62	63,27	30,56	64,27			32,14	66,28	33,72	68,28
RAMIP AMLOD HCT HEXAL (RAHC)	4,84	2,36	2,36	38,45	69,77	38,88	70,90			39,34	73,16	39,79	75,40
Summen (Vo in Tsd.)	205,10			1,18	21,72	0,20	4,90	10,34	144,05	0,44	7,01	0,71	14,55
Anteilswerte (%)				0,57	10,59	0,10	2,39	5,04	70,24	0,22	3,42	0,35	7,09

Abkürzungen:

Darreichungsformen

Kürzel

FTBL

KAPS

Langform

Filmtabletten

Kapseln, Hartkapseln, Weichkapseln

Wirkstoffe

Kürzel

PAI

RAHC

Langform

Perindopril + Amlodipin + Indapamid

Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema [AM-RL, Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung)]
 [2023-05]

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

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/Sei (2023-05)

Datum:
18. April 2024

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 6. Mai 2024
um 16:30 Uhr**

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

als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **25. April 2024** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

Bitte senden Sie Ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de.

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

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

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

- Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

i. A.