



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage I (OTC-Übersicht) – Nummer 36 (Pankreasenzyme)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	7
1.2	Mündliche Anhörung.....	7
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	7
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	7
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	8
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	11
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	48
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	61

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 34 Absatz 1 Satz 1 SGB V sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt gemäß § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können. Dabei ist der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen (§ 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V).

Gemäß § 34 Absatz 1 Satz 5 SGB V gilt der Ausschluss nach Satz 1 nicht für

1. versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr,
2. versicherte Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen.

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Absatz 3 und 4 der gültigen Arzneimittel-Richtlinie wie folgt konkretisiert:

§ 12 Absatz 3 Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.

§ 12 Absatz 4 Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

2. Bewertungsentscheidung

Der G-BA hat aus der Versorgung Hinweise erhalten, dass mit Blick auf die Verordnungsfähigkeit von Pankreasenzymen gemäß der Regelung in Anlage I Nummer 36 unterschiedliche Auffassungen zur Erstattungsfähigkeit zulasten der GKV bestehen. Dies hat der G-BA zum Anlass genommen, die Regelung bezüglich einer ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von Pankreasenzymen, ausgenommen in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen, nur zur Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe auf Grundlage der vorhandenen Evidenz zu prüfen. Während dieser Überprüfung wurde festgestellt, dass alleinig porcine Enzyme, nicht aber fungale Enzyme, den Therapiestandard zur Behandlung der in Anlage I genannten schwerwiegenden Erkrankungen darstellen^{1,2,3}.

Da unter dem Begriff „Pankreasenzyme“ jedoch im weitesten Sinne auch Gemische fungaler Herkunft von im Pankreas gebildeten Enzymen wie Lipasen, Proteasen und Amylasen verstanden werden könnten, wird der Begriff „Pankreasenzyme“ in der Anlage I Nummer 36 klarstellend durch die Formulierung „Aus dem Pankreas gewonnene Enzyme“ ersetzt.

1 Beyer G et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Z Gastroenterol 2022; 60: 419–521

2 Whitcomb DC et al. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review; Gastroenterology 2023; 165:1292-1301

3 Phillips ME et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines; BMJ Open Gastro 2021;8:e000643. doi:10.1136/bmjgast-2021-000643

Für Präparate mit fungalen (*Rhizopus oryzae*, *Aspergillus oryzae*) Enzymen konnte der G-BA keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) identifizieren, die die Wirksamkeit fungaler Enzyme nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin bei der Behandlung von chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe nachweisen. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen zur Enzymsubstitution bei exokriner Pankreasinsuffizienz einheitlich aus dem Pankreas gewonnene Enzyme^{1,2,3} und es findet sich für Jugendliche und für Erwachsene auch in Leitlinien zu Mukoviszidose⁴ keine Empfehlung für den Einsatz von fungalen Verdauungsenzymen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vorgebracht, dass, durch die Anpassung der Richtlinie hin zu einer alleinigen Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen von aus dem Pankreas gewonnenen Enzymen bei chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe, ein Ausschluss von Enzymen fungaler Herkunft vorgenommen werde, der nicht evidenzbasiert sei.

Dem ist zu entgegnen, dass gemäß § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V i. V. m. § 12 Absatz 4 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ausnahmsweise nur solche Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen erstattungspflichtig sein können, die den Therapiestandard bei schwerwiegenden Erkrankungen darstellen. Der Nachweis, dass ein Wirkstoff den Therapiestandard darstellt, hat dabei auf Erkenntnissen aus der evidenzbasierten Medizin zu beruhen. Da keine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin genügende Studien zum Einsatz fungaler Enzyme als Therapiestandard bei schwerwiegenden Erkrankungen und auch keine dahingehenden Leitlinienempfehlungen für Erwachsene identifiziert werden konnten, kann die Anwendung fungaler Enzyme nicht als dem Therapiestandard entsprechend betrachtet werden. Mit Blick auf die vorhandene Evidenzlage ist daher festzustellen, dass die Anforderungen an eine Erstattungsfähigkeit nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V i. V. m. § 12 Absatz 4 AM-RL für fungale Enzyme nicht erfüllt sind.

Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und trotz Nachfragen im Rahmen der mündlichen Anhörung wurden keine geeigneten Studien oder Leitlinienempfehlungen für die Anwendung fungaler Enzyme bei chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder der Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe vorgelegt.

Soweit die Stellungnahmen und Rückmeldungen aus der klinischen und ambulanten Versorgung eine für die Behandlung von Patientinnen und Patienten bedeutsame tatsächlich beobachtete Wirksamkeit von fungalen Enzymen beschreiben, sind diese nicht geeignet, einen Therapiestandard zu belegen. Vielmehr wären nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin durchgeführte klinische Studien angezeigt, um nachzuweisen, dass Enzyme fungaler Herkunft ebenso wie Enzyme porciner Herkunft den Therapiestandard für die Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder funktioneller Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe darstellen.

Ohne einen solchen Nachweis ist gemäß § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V i. V. m. § 12 Absatz 4 AM-RL für fungale Enzyme keine Verordnung bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ohne Entwicklungsstörungen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung möglich.

Für versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und versicherte Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr besteht unabhängig von der Regelung in Anlage I Nummer 36 nach § 34 Absatz 1 Satz 5 SGB V stets die Möglichkeit einer Ver-

4 https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/leitlinien/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_-_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf (Zugriff: 2024-04-12)

ordnung von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wie fungalen Verdauungsenzymen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen.

Im Fall der Mukoviszidose ist, vor dem Hintergrund, dass diese auch bei leichter Ausprägung als (teilweise) Behinderung bewertet wird, davon auszugehen, dass in vielen Fällen eine „Störung der körperlichen Entwicklung“ und damit eine Erstattungsfähigkeit nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel zwischen Vollendung des 12. und 18. Lebensjahrs vorliegt.

Auf dieser Grundlage und der Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren wird auf eine Anpassung des Begriffs in Anlage III derzeit verzichtet. Damit ist für Kinder bis zum 12. Lebensjahr und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Lebensjahr auch eine Verordnung fungaler Enzyme zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung möglich.

Für den Fall, dass zukünftig nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin durchgeführte klinische Studien auch für Enzyme fungaler Herkunft den Therapiestandard nachweisen könnten, wird darauf verwiesen, dass die pharmazeutischen Unternehmen gemäß § 34 Absatz 6 SGB V beim G-BA einen Antrag zur Aufnahme ihrer Arzneimittel in die OTC-Übersicht stellen können. Die Anträge müssen ausreichend begründet und die erforderlichen Nachweise dem Antrag beigefügt sein.

Die Änderung in Anlage I Nummer 12 ist rein redaktionell.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Zeitlicher Beratungsverlauf

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin

Organisation	Straße	Ort
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 24. Oktober 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.

Die Deutsche CF-Hilfe – Unterstützung für Menschen mit Mukoviszidose e. V. (DCFH) war nicht einzuladen, da diese als Patientenorganisation nicht zu den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Absatz 3a und § 35 Absatz 2 SGB V gehört. Die DCFH ist auch nicht als Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis i. S. d. § 92 Absatz 3a und § 35 Absatz 2 SGB V anzusehen. Ausgehend von ihrem Internetauftritt handelt es sich um einen eingetragenen Verein zur Unterstützung von Menschen mit Mukoviszidose. Eine primär wissenschaftliche Zielsetzung des eingetragenen Vereins lässt sich hieraus nicht entnehmen.

Eine Beteiligung von Patientinnen und Patienten bzw. deren Vertretern im Gemeinsamen Bundesausschuss ist unter den Voraussetzungen des § 140f Absatz 2 SGB V möglich.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Repha GmbH	12.02.2024
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (.B.A.H)	08.02.2024

Organisation	Eingangsdatum
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	09.02.2024
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)	09.02.2024
Prof. Fabricius, D. Universitätsklinikum Ulm	15.02.2024
Prof. Fritsche, Andreas Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Helmholtzzentrum München a. d. Universität Tübingen	12.02.2024
Prof. Langhorst, Jost Sozialstiftung Bamberg/Klinikum Bamberg	09.02.2024
Dr. Simon-Wagner, Ilka Internistin-Diabetologin	06.02.2024
Gemeinsame Stellungnahme: Simon, Annette Universitätsklinikum Gießen und Marburg Schlüter, Katrin Medizinische Hochschule Hannover Palm, Bärbel Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar	12.02.2024
Lau, Nancy Zertifizierte Diätassistentin, VFED	12.02.2024
Müller, Melanie Praxis für Ernährungstherapie und Ernährungsberatung	10.02.2024
Deutsche CF-Hilfe (DCFH)	12.02.2024
Verschiedene Betroffene	

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Repha GmbH	Hr. Dr. Wonnemann Hr. Dr. Lipowicz

Organisation	Teilnehmer
Pharma Deutschland e. V. (ehem. B.A.H.)	Fr. ten Haaf
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Hr. Dr. Wilken
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)	Fr. Dr. Hammermann Fr. Prof. Dr. Dittrich
Universitätsklinikum Ulm	Fr. Prof. Dr. Fabricius
Sozialstiftung Bamberg/Klinikum Bamberg	Hr. Prof. Langhorst
Universitätsklinikum Gießen und Marburg	Fr. Simon
Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar	Fr. Palm

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Repha GmbH Hr. Dr. Wonnemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Repha GmbH Hr. Dr. Lipowicz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pharma Deutschland e. V. Fr. ten Haaf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
BPI Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GPP Fr. Dr. Hammermann	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
GPP Fr. Prof. Dr. Dittrich	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Fabricius	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Langhorst	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Fr. Simon	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Palm	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

Einwand: Von der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage I Nr. 36 ist abzusehen oder es ist eine Formulierung zu wählen, die fungale biotechnologische Enzyme in die Erstattungsfähigkeit einschließt

In den Stellungnahmen wird die Begründung zu der ins Stellungnahmeverfahren gegebenen Klarstellung kritisiert, da der, aus der Leitlinie zu chronischer Pankreatitis⁵ in die Eckpunkte der Tragenden Gründe zum Beschluss übernommene, nachfolgende Satz in der Leitlinie selbst nicht durch Referenzen belegt sei:

*„Präparate mit fungalen (*Rhizopus oryzae*, *Aspergillus oryzae*) Enzymen haben weniger günstige biochemische Eigenschaften (höhere Säurestabilität, aber rasche Inaktivierung in Gegenwart niedriger Gallensäurekonzentrationen) als aus Pankreas gewonnene Enzyme und sind deshalb klinisch nur begrenzt einsetzbar“*

Zudem wird kritisiert, dass die Leitlinie nicht geeignet sei, um Aussagen zur Therapie der Mukoviszidose zu treffen. Außerdem sei eine Inaktivierung der fungalen Enzyme in Gegenwart von Gallensäuren nicht belegt. Auch anhand von (nicht klinischen) Studien wird argumentiert, dass fungale Enzyme gleichermaßen wie porcine Enzyme den Therapiestandard darstellten und auf Gegebenheiten wie Unverträglichkeiten und Überzeugungen, besondere Ernährungssituationen oder einen pathophysiologischen pH-Wert im Darm verwiesen, bei denen fungale Enzyme geeigneter seien als porcine Pankreasenzyme.

Des Weiteren wird auf die Therapiefreiheit des Arztes, die durch die Klarstellung in Nummer 36 eingeschränkt würde, sowie auf Lieferschwierigkeiten bei porcinen Pankreasenzymen verwiesen und eine Kostenberechnung vorgelegt, die zeigen soll, dass die Therapie mit fungalen Enzymen gegenüber der Therapie mit porcinen Pankreasenzymen keine Mehrkosten verursachen würde.

Ebenfalls wird auf die finanzielle Belastung verwiesen, die eine fehlende Kostenübernahme von fungalen Enzymen durch die gesetzlichen Krankenversicherungen für die schwer erkrankten und oftmals bereits finanziell eingeschränkten Gruppen von Personen bedeuten würde.

Argumente in den Stellungnahmen

1) Die Klarstellung und die Begründung zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage I Nummer 36 sind nicht evidenzbasiert. Die Wirksamkeit von Enzymen fungaler Herkunft ist durch zahlreiche Studien und die Zulassung von Nortase® belegt.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens argumentierte der Gemeinsame Bundesausschuss folgendermaßen:

„Bei chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe mit Indikation zur Pankreasenzymsubstitution stellen alleinig Enzyme aus dem Pankreas den Therapiestandard dar.“

*Präparate mit fungalen (*Rhizopus oryzae*, *Aspergillus oryzae*) Enzymen haben weniger günstige biochemische Eigenschaften (höhere Säurestabilität, aber rasche Inaktivierung in*

⁵ Beyer G et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Z Gastroenterol 2022; 60: 419–521

Gegenwart niedriger Gallensäurekonzentrationen) als aus Pankreas gewonnene Enzyme und sind deshalb klinisch nur begrenzt einsetzbar⁵. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen zur Enzymsubstitution bei exokriner Pankreasinsuffizienz einheitlich aus Pankreas gewonnene Enzyme^{5,6,7} und es findet sich für Jugendliche und für Erwachsene keine Empfehlung für den Einsatz von fungalen Verdauungsenzymen“

In den Stellungnahmen wird hierzu ausgeführt, dass die zitierten Leitlinien sich nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit fungaler Enzyme eigneten. Der in den Eckpunkten der Entscheidung zitierte Satz zu biochemischen Eigenschaften fungaler Enzyme sei angreifbar. Des Weiteren sei die Wirksamkeit von Nortase[®] durch die Zulassung und zahlreiche Studien belegt. Die in der Begründung des Beschlusses angeführte Inaktivierung fungaler Enzyme in Gegenwart von Gallensäuren sei nicht ausreichend belegt, widerlegbar oder in ihrem Ausmaß für eine Wirkungseinschränkung nicht relevant. Weiter wird ausgeführt, dass Beobachtungen von oder an Personen mit eingeschränkter Pankreasfunktion zeigten, dass fungale Enzyme als Pankreasenzymersatztherapie (PERT) wirksam seien.

In einigen Fällen sei erst durch die Kombination von porzinen mit fungalen Enzymen eine ausreichend wirksame PERT zu erzielen. Bei einem pathophysiologisch erhöhten pH-Wert im Darm, wie er bei der Indikation für eine PERT oftmals vorkomme, könne die Gabe fungaler Enzyme sogar von Vorteil sein. Aufgrund ihrer Säurestabilität seien fungale Enzyme in einem solchen Milieu besser wirksam als porzine Enzyme. Auch könne man in vielen Fällen, im Gegensatz zu porzinen Enzymen, bei Anwendung fungaler Enzyme auf eine zusätzliche Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPI) verzichten. Auch auf andere zusätzliche Medikation könne man oftmals bei Anwendung fungaler Enzyme verzichten.

.B.A.H (mittlerweile Pharma Deutschland e. V.)

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (.B.A.H) führt aus, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können. Das zugelassene Anwendungsgebiet der durch den Beschlussvorschlag für den Ausschluss von der Verordnung vorgesehenen fungalen Enzyme deckt die in Nr. 36 der Anlage I der AM-RL als schwerwiegend festgelegte Erkrankungen ab und hat seine Wirksamkeit in diesem Therapiegebiet per Zulassung nachgewiesen.

Für die Verordnungsfähigkeit stellt der G-BA nunmehr nur noch auf die Frage des Therapiestandards ab. Dieser ist nach § 12 Absatz 4 AM-RL wie folgt definiert: Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

In seiner Entscheidungsfindung zum Verordnungs Ausschluss der fungalen Enzyme stellt der G-BA gemäß den Tragenden Gründen zum Beschlussvorschlag allein auf die „weniger günstige biochemische Eigenschaften (höhere Säurestabilität, aber rasche Inaktivierung in Gegenwart niedriger Gallensäurekonzentrationen) als aus Pankreas gewonnene Enzyme“ und die damit in einem Kommentar der S3-Leitlinie Pankreatitis-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DVGS)⁵ verbundenen Aussage, dass diese deshalb klinisch nur begrenzt einsetzbar seien, ab, ohne hier einen wissenschaftlich evidenten Nachweis zu fordern. Er berücksichtigt hierbei einerseits nicht, dass die Wirksamkeit der fungalen Enzyme bereits durch die Zulassungsstudien für die Zulassung in dem betreffenden Anwendungsgebiet entsprechend nachgewiesen wurde, andererseits, dass diese Aus-

6 Whitcomb DC et al. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review; Gastroenterology 2023; 165:1292-1301

7 Phillips ME et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines; BMJ Open Gastro 2021;8:e000643. doi:10.1136/bmjgast-2021-000643

sage in der zitierten Leitlinie nicht durch entsprechende vergleichende Studien und damit einer belastenden Evidenz belegt ist. In diesem Vorgehen weicht der G-BA selbst von den in seiner Verfahrensordnung⁸ in § 34 Abs. 2 Satz 2 festgelegten Vorgaben zur Bewertung des Therapiestandards ab: „Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkt vergleichende mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen.“

Der BAH sieht daher in der in den Tragenden Gründen zitierten Kommentarstelle aus der betreffenden S3-Leitlinie keine Grundlage für einen Ausschluss der fungalen Enzyme aus der Verordnung.

Betroffene (nicht stellungnahmeberechtigt)

In Rückmeldungen von Betroffenen wird fungalen Enzymen eine gute Wirksamkeit bestätigt und es geht hervor, dass teilweise nur eine Kombination von fungalen und porzinen Enzymen die Beschwerden lindern kann. Auch ist beim Einsatz von fungalen Enzymen im Gegensatz zu porzinen Enzymen keine zusätzliche Gabe von Abführmitteln notwendig.

BPI

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) führt bezugnehmend auf die Eckpunkte der Entscheidung in den Tragenden Gründen zum Beschluss aus, dass die Wertentscheidung im Wesentlichen auf eine deutsche und weitere internationale Leitlinien gestützt wird. Eine eigenständige Betrachtung der den Leitlinienempfehlungen zugrundeliegenden Evidenz wurde vom G-BA nicht durchgeführt. Dies ist nicht sachgerecht.

Nicht betrachtet wurde auch die Frage, ob eine Nicht-Empfehlung bezüglich nicht aus dem Pankreas gewonnener Enzyme in bestimmten nicht-deutschen Leitlinien darauf zurückzuführen ist, dass derartige Enzyme in den entsprechenden Ländern gar nicht als Arzneimittel zugelassen sind bzw. dort nicht vermarktet werden. Sind derartige Produkte bspw. unbekannt, kann die Nicht-Nennung in nicht-deutschen Leitlinien auch auf dieses Fehlen in der Versorgung zurückzuführen sein. Auch ein unterschiedlicher Vermarktungsstatus kann auf die Leitlinienempfehlung Auswirkung haben. So ist anzunehmen, dass in bestimmten Ländern derartige Produkte auch den Status von Nahrungsergänzungsmitteln haben können, weswegen sie in ärztlichen Leitlinien nicht betrachtet werden.

Bezogen auf nicht aus dem Pankreas gewonnene Pankreasenzyme werden seitens des G-BA zudem nur Aspekte in die Betrachtung einbezogen, die sich aus Sicht des G-BA nachteilig für diese Produkte auswirken. Dies ist ebenfalls nicht sachgerecht. Denn die den Produkten innewohnenden Eigenschaften können im therapeutischen Einsatz auch positiv sein. Diese Seite der Betrachtung fehlt dem Beschluss gänzlich.

So könnte die von G-BA den nicht aus dem Pankreas gewonnenen Pankreasenzymen negativ zugeschriebene Säurestabilität – unabhängig davon, ob diese Aussage überhaupt zutreffend ist – im Therapiealltag durchaus auch vorteilhaft sein. Gerade Mukoviszidose-Patienten haben ein stark übersäuertes Duodenum, so dass säurestabile nicht aus dem Pankreas gewonnene Enzyme insbesondere zum Therapieerfolg beitragen können.

Sofern der G-BA in seinem Beschluss insinuiert, dass die Wirksamkeit von nicht aus dem Pankreas gewonnenen Pankreasenzymen bspw. aus Gründen der Säurestabilität in Frage gestellt wird, sollte er sich selbstkritisch fragen, ob er mit derartigen Aussagen in einen Widerspruch zur behördlichen Zulassungsentscheidung gerät, bei der neben der Sicherheit und Qualität auch die Wirksamkeit geprüft und behördlich bestätigt worden ist.

8 https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf

Die vom G-BA im Beschluss dargelegte Evidenzlage reicht im Ergebnis nicht aus, um speziell für nicht aus dem Pankreas gewonnene Pankreasenzyme im Sinne einer Rückausnahme einen Verordnungsausschluss zu begründen und die Auswahlmöglichkeiten bereits im Vorfeld der ärztlichen Auswahlentscheidung zu beschränken.

DCFH (nicht stellungnahmeberechtigt)

Die Deutsche CF-Hilfe (DCFH) schreibt, dass von ihnen konsultierte Ärzte Erfolge mit Nortase und Pankreafix, auch und gerade in Kombination mit PERT porciner Herkunft, berichten.

Die DCFH äußert ihre tiefe Besorgnis über den ins Stellungnahmeverfahren gegebenen Beschluss und führt aus, dass sie insbesondere die Rücknahme des Beschlusses in Gänze fordert, bevor weitere Schritte in Angriff genommen werden, weil die Begründung in ihren Augen kontextuell wissenschaftsfern ist.

Sie begründet diese Forderung wie folgt: Der Rückgriff auf den einzigen Satz in der für Mukoviszidose völlig unpassenden S3-Leitlinie zur Pankreatitis zu Präparaten fungalen Ursprungs, der zudem in zitierter Quelle gar keinem Konsensverfahren unterzogen wurde, auch kein Evidenzlevel oder Empfehlungsgrad zugewiesen wurde, war sachlich und fachlich unqualifiziert. In gleicher Leitlinie besprochene Enzyme porcinen Ursprungs erhielten bei starkem Konsens den niedrigsten Evidenzlevel (5) und den Empfehlungsgrad 0 (=KEINE Empfehlung).

Besagter nicht einem Konsensverfahren unterzogene Satz enthielt die als unwissenschaftlich zu qualifizierende Wortfolge „in Gegenwart niedriger [sic] Gallensäure[sic!]konzentrationen“. Weder ist „niedriger“ näher definiert und bei näherem Hinsehen völlig missverständlich, noch handelt es sich im physiologischen Ablauf im Duodenum um das Auftreten einer einzigen Gallensäure, vielmehr sind zig Gallensäuren im Spiel. Das braucht man besagter Leitlinie gar nicht zum Vorwurf zu machen, da es sich um einen Kommentar ohne Relevanz handelte. Das Thema besagter Leitlinie war ein anderes! Es kann aber nicht sein, dass solch ein erratischer Satz ohne Belang für die zitierte Leitlinie die Begründungslage eines G-BA-Beschlusses herleitet.

Zur in der Leitlinie angeführten Inaktivierung der fungalen Enzyme schreibt die DCFH, dass die „rasche Inaktivierung“ überhaupt nicht näher spezifiziert und als begriffliche Absurdität anzusehen ist.

All dies deutet darauf hin, dass die Pankreas-Enzymersatztherapie (PERT) in der herangezogenen Leitlinie kaum Beachtung findet. So dürfen keine bewährten Praktiken ungerechtfertigt außer Kraft gesetzt werden.

Weiter führt die DCFH aus, dass mit Aduropase und ANG003, die sich derzeit in klinischen Prüfungen befinden, zudem weitere Produkte von vornherein ausgeschlossen wären. Das findet die DCFH vor dem Hintergrund der für CF-Patienten insgesamt häufig schwierig einzustellenden Enzymersatztherapie unannehmbar. Es braucht dringend mehr und nicht weniger Optionen.

GPP

Die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP) führt zur Begründung des G-BA zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie aus, dass, wenngleich diese Aussagen prinzipiell korrekt sind, ausschließlich Leitlinien zur chronischen Pankreatitis aufgeführt werden. Die Verdauungssituation bei Mukoviszidose ist jedoch ungleich komplexer und die Interaktionen von Verdauung und der den Erkrankungsverlauf in den allermeisten Fällen bestimmenden Lungenkrankung sind vielfältig. So ist bei Patienten mit Mukoviszidose auch die Magenentleerung

oft gestört⁹, wodurch der pH-Wert des Chymus beeinflusst wird. Die Patienten weisen zudem eine hohe Variabilität hinsichtlich der Zusammensetzung ihrer gastralen und intestinalen Sekrete auf aufgrund der Bicarbonatsekretion durch den CFTR-Kanal, dessen Störung der Erkrankung zugrunde liegt, die aber je nach Mutation unterschiedlich stark ausgeprägt ist^{10,11}. Auch der Gallensäuregehalt bzw. deren Abgabe in den Dünndarm ist sehr variabel, weil unterschiedlich ausgeprägte Obstruktionen der Gallengänge und -steinbildung bzw. eine Substitution mit Gallensäuren bestehen¹². Empfehlungen zur Therapie der CF-unabhängigen exokrinen Pankreasinsuffizienz sind somit nicht ausreichend spezifisch für die Therapie bei Mukoviszidose.

Insbesondere bei wechselndem pH- und eher weniger azidem pH-Wert des Chymus haben pflanzliche Enzyme einen großen Vorteil, weil das pH-Optimum für ihre Wirkung nicht so eng ist wie das der tierischen Pankreasenzyme [Verweis auf die Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel]. Die höhere Säurestabilität ist in dieser Situation also ein Vorteil und nicht ein Nachteil, wie in der Pankreatitleitlinie aufgeführt. Dem wird durchaus auch in den Leitlinien Rechnung getragen, die der G-BA für die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz zitiert, da diese bei unzureichender Wirkung der tierischen Pankreasenzyme eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer empfehlen, um den pH-Wert im Dünndarm anzuheben. Allerdings ist seit über zwanzig Jahren bekannt, dass deren Anwendung das Risiko von Lungenentzündungen erhöht¹³, ein Umstand, der bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung wie CF, durch die Morbidität und Mortalität des Krankheitsverlaufs maßgeblich beeinflusst werden, ungünstig ist. Pflanzliche Pankreasenzyme stellen daher eine gute Alternative zur Therapie mit Protonenpumpenhemmern bei Menschen mit CF dar.

Eine *in vitro*-Studie von Garcia et al¹⁴ konnte zeigen, dass bei Messung der Bioverfügbarkeit von Fettsäuren über die Zeit nach Administration von Nortase® und den aus dem Pankreas gewonnenen Präparaten Kreon® und Pangrol® zu einer fettreichen Mahlzeit eine vergleichbare Wirkung in niedrigerer Dosis hatte.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führte die GPP zudem aus, dass bei zusätzlicher Gabe fungaler Enzympräparate die Menge an porzinen Enzymen vermindert werden könne. Bei verringerter Gabe beobachte man weniger Nebenwirkungen der porzinen Enzyme, zu denen entzündliche oder sogar fibrotische Darmveränderungen gehören könnten. Außerdem wurde betont, dass ohne fungale Enzyme gemäß klinischer Erfahrung in Fällen, in denen porzine Enzyme nicht ausreichend wirkten, sehr hohe Mengen an Protonenpumpenhemmern gegeben werden müssten.

Während bedauert wurde, dass die vorgebrachten Erkenntnisse nicht durch klinische Studien untermauert werden könnten, wurde ausgeführt, dass solche Studien, auch aufgrund der Schwere der Erkrankung der potentiellen Studienteilnehmenden und der damit verbundenen Gefährdung durch eine Umstellung des Therapieregimes, schwierig durchzuführen seien.

Fabricius und Kollegen.

In einer gemeinsamen Stellungnahme bezeichnen Fr. Prof. Fabricius und ihre Kollegen des Universitätsklinikums Ulm Hr. Prof. Debatin und Hr Prof. Bode (Fabricius und Kollegen)

9 Abraham JM, Taylor CJ. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. J Cyst Fibros 2017; 16 Suppl 2: S40-S49. 10.1016/j.jcf.2017.06.013

10 Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16 Suppl 2: S87-S93. 10.1016/j.jcf.2017.07.010

11 Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16 Suppl 2: S70-S78. 10.1016/j.jcf.2017.06.011

12 Assis DN, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16 Suppl 2: S62-S69. 10.1016/j.jcf.2017.07.006

13 Meijvis SC et al. Eur Respir J 2011; 38: 1165-1172.

14 Martins Garcia T et al. British Journal of Pharmacy 2023: 8(2)

pflanzliche Pankreasenzympräparate^{15,16} wie z. B. Nortase oder Pankreafix als für die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz als Ergänzung und als Alternative für tierische Präparate unentbehrlich und unterstützen ausdrücklich eine Fortsetzung der Verordnungsfähigkeit von pflanzlichen Verdauungsenzymen bei eindeutig nachgewiesener Pankreasinsuffizienz.

Sie kritisieren die Anmerkung zur Inaktivierung von fungalen Enzymen durch Gallensäuren in der S3-Leitlinie Pankreatitis⁵ dahingehend, dass hier keine Literatur angeführt wird, welche dies belegt. Eine eigene Recherche ergab eine Reduktion der Aktivität um 25% bei sehr hohen Gallensalzkonzentrationen¹⁷, wie sie klinisch selten relevant sein dürfte.

Prof. Fabricius und Kollegen führen weiter aus, dass fungale Enzyme im Gegensatz zu aus Pankreas gewonnenen Enzymen Magensäure-resistent sind, und daher auch bei Patient*innen als add on-Therapie bei unzureichendem Effekt der tierischen Pankreasenzyme Verwendung finden. Bei unzureichender Wirkung der tierischen Pankreasenzyme wird in der S1-Leitlinie zur exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF)¹⁸ eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) empfohlen, um den intestinalen pH-Wert anzuheben. Die dauerhafte Anwendung von PPI ist jedoch keine Option, da sie das Risiko diverser Komplikationen wie Pneumonien, Mikronährstoffmangel, Nierenerkrankungen, gastrointestinalen Darminfektionen und Malignomen steigert^{19,13}. Durch den ergänzenden Einsatz von fungalen Enzymen konnte bei einer Vielzahl von Patient*innen die PPI aus dem Therapieplan entfernt werden.

Fritsche

Prof. Fritsche führt aus, dass Betroffene mit Diabetes mellitus häufig eine verminderte exokrine Bauchspeicheldrüsenfunktion (exokrine Pankreasinsuffizienz) haben, die sowohl Folge als auch Ursache der Diabeteserkrankung sein kann. Studien zeigen eine hohe Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz sowohl bei Menschen mit Typ 1 als auch Typ 2 Diabetes: Jeder zweite Patient mit Typ 1 Diabetes mellitus und jeder dritte Patient mit Typ 2 Diabetes mellitus leidet an exokriner Pankreasinsuffizienz. Nicht zu vergessen ist der durch eine Erkrankung des Pankreas entstandene Diabetes mellitus (Typ 3c), der in fast allen Fällen (definitionsgemäß) mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz einhergeht.

Die häufige Komorbidität von exokriner und endokriner Pankreasinsuffizienz bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes ist nicht vollständig verstanden. Erklärungsmöglichkeiten sind eine Dysregulation der exokrinen Sekretion durch autoimmun vermittelte Entzündung induziert durch eine Präsentation von sowohl endokrinen als auch exokrinen Antigenen. Ferner könnte eine diabetische Neuropathie, einer Atrophie des exokrinen Gewebes durch das Fehlen von lokalen Insulineffekten, sowie gemeinsame genetische Grundlagen Ursachen sein.

Diese Einführung soll verdeutlichen, wie häufig Diabetologinnen und Diabetologen eine behandlungsbedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz im ärztlichen Alltag begegnet und vor Herausforderungen stellt. Gerade beim pankreopriven Typ 3 Diabetes ist der Arzt und Patient bedingt durch die exokrine Insuffizienz mit Malnutrition, eingeschränkter Insulinsekretion und Schwierigkeiten mit der Dosierung der exogenen Insulintherapie konfrontiert. Es entstehen häufig Hypoglykämien, wenn die Nahrung aufgrund von Enzymmangel ungenügend verdaut wird, und dann die exogene Insulindosis zu hoch ist, oder es entstehen postprandiale Hyper-

15 Schneider et al., Hepatogastroenterol. 1985; 32, 97-102

16 Zorn Fortschr Med. 1978;96(38):1941-3.

17 Moreau J et al. Gastroenterol Clin Biol 1988 12(11), 787-92

18

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/leitlinien/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf (Zugriff: 2024-04-12)

19 Ueberschaer H et Allescher HD. Z Gastroenterol 2017; 55(01): 63-74

glykämien bei ungenügender Anpassung von Enzympräparat und Insulindosis. Somit wird durch eine Enzyersatztherapie die Diabeseinstellungen verbessert: weniger Hypoglykämien und weniger Hyperglykämien und somit weniger Folgeerkrankungen des Diabetes. Ein adäquaten Enzyersatz ist ferner erforderlich, um klinische Symptome der Steatorrhoe, Unterernährung und weiter metabolische Komplikationen zu vermindern.

Neben Verdauungsenzymen ist bei Menschen mit Diabetes mit generell geschädigter Bauchspeicheldrüse auch die Bicarbonat-Produktion zur Neutralisierung des sauren Chymus eingeschränkt, was ein unphysiologisch saures Milieu im Duodenum zur Folge hat. Im Hinblick auf die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bedeutet dies eine eingeschränkte Wirksamkeit von säurelabilem Pankreatin.

Umso erstaunlicher ist für Prof. Fritsche daher die Begründung der geplanten Klarstellung bezüglich einer Verordnungsfähigkeit des G-BA, die sich auf die S3-Leitlinien Pankreatitis mit einer unverständlichen Formulierung der Säurestabilität von fungalen Enzymen bezieht. Hier wird die höhere Säurestabilität in Klammern als Erklärung für „weniger günstige biochemische Eigenschaften“ aufgeführt.

Erfahrungsgemäß können Diabetespatienten mit einer erhöhten Säurelast im Gastrointestinaltrakt von dieser höheren Säurestabilität profitieren, aufgrund einer Wirksamkeit in einem breiteren pH-Bereich und dem daraus resultierenden frühen Wirkbeginn im Magen.

Diese Übersäuerung ist im Behandlungsalltag häufig wegen der bereits erwähnten eingeschränkten Bicarbonat-Produktion, aber auch aufgrund Polyneuropathie-bedingter langer Verweildauer des Chymus im Magen sowie bei Sturzentleerungen des sauren Mageninhaltes ins Duodenum.

Eine Säule der erfolgreichen Diabetes-Therapie ist eine wirksame Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz, für die es eine passende, verordnungsfähige Behandlungsvielfalt benötigt wird. Durch einen Wegfall der Verordnungsfähigkeit von fungalen Enzymen (Rizoenzyme) könnte sich eine verschlechterte Versorgung ergeben, die sich in unserem Fachbereich auch in einer langfristig schlechteren und komplizierteren Diabetesbehandlung widerspiegeln würde.

Langhorst

Prof. Langhorst äußert sich zur guten klinische Wirksamkeit der fungalen Enzyme dahingehend, dass die gute Akzeptanz der fungalen Enzyme und positive Rückmeldung der Patienten bezüglich klinischer Parameter wie der Verringerung der Stuhlfrequenz, Verbesserung der Stuhlbeschaffenheit, das Sistieren der abdominalen Symptomatik, der Normalisierung von Gewicht und Vitaminstatus sowie die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Gesamtsituation und Lebensqualität das einfachste Mittel der Erfolgskontrolle und der Beweis dafür ist, dass bei der Anwendung fungaler Enzyme auch bei individuellen schwieriger handhabbaren Stoffwechselsituationen ausreichend enzymatische Aktivität zum Aufschließen der Mahlzeiten vorhanden ist.

Prof. Langhorst führt weiter aus, dass auch die exokrine Pankreasinsuffizienz ein häufig vorkommendes Krankheitsbild an der Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde am Klinikum am Bruderwald, Sozialstiftung Bamberg, ist. Für deren Behandlung werden seit Jahren fungale Enzyme mit gutem Erfolg zur Substitution eingesetzt, je nach Patienten als alleinige Behandlung oder Add-on-Therapie zusammen mit Pankreatin. Sie passen aus unterschiedlichen Gründen zum Leitsatz der patientenindividuellen Therapie, der sich die Einrichtung verschrieben hat.

Die Säurestabilität der fungalen Enzyme mit Wirkungsbereich bei pH 3-9 ist in der Klinik ein wichtiges Kriterium für ihren Einsatz. Diese als weniger günstige Eigenschaft zu werten (wie in den Eckpunkten der Entscheidung geschehen), ist unverständlich. Aus Erfahrung profitieren insbesondere die Patienten von den fungalen Enzymen, die auf tierisches Pankreatin nicht im gewünschten Ausmaß ansprechen und selbst unter hohen Pankreatindosen noch deutliche abdo-

minelle Beschwerden zeigen. Häufig wird nicht beachtet, dass bei einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz neben der eingeschränkten Enzymproduktion auch die Bildung von neutralisierendem Bikarbonat durch das Pankreas beeinträchtigt ist. Die sich dadurch ergebenden niedrigeren pH-Werte im oberen Gastrointestinaltrakts werden als ein wesentlicher pathophysiologischen Grund für eine Inaktivierung oder nur partielle Freisetzung der säuresensiblen tierischen Enzyme (pH- 5-7) aus dem galenischen Überzug gesehen, deren Aktivität dann für die Verdauung im Duodenum nicht zur Verfügung steht.

Mit einer Übersäuerung des oberen GI-Trakts (Duodenum) ist weiter zu rechnen bei einer anhaltenden Progression der Insuffizienz, Zuständen nach OP am GI-Trakt, Motilitätsstörungen, Dyssynchronie der Enzymfreisetzung und des Übertritts des Chymus ins Duodenum oder auch Dumping. Bei einer gleichzeitig vorliegenden diabetisch bedingten Polyneuropathie kommt es hingegen öfter zu einer längeren Verweildauer von Chymus und damit der eingenommenen Enzyme im sauren Magen.

Auch in diesen Fällen wird der Einsatz der säurestabilen fungalen Enzyme als vorteilhaft angesehen.

Eine Übersäuerung mit der zusätzlichen Gabe von neutralisierendem PPI zu adressieren, erachten Prof. Langhorst und Kollegen aufgrund der Kontraindikationen und Langzeitfolgen einer PPI-Therapie im Sinne ihres Klinikkonzepts nur in Ausnahmefällen für sinnvoll, stehen doch säurestabile fungale Enzyme zur Verfügung, die eine Komedikation mit PPI unnötig machen.

Lau

Frau Lau führt aus, dass fungale Enzyme die Stuhlqualität verbessern und Durchfälle bei den Behandelten vermindern. Frau Lau führt weiter aus, dass durch die Kombination von fungalen mit tierischen Enzymen Beschwerden verbessert werden.

Müller

Frau Müller führt aus, dass Nortase bei verschiedenen pH-Werten offensichtlich besser wirken kann, so dass in der Praxis auch Schweineenzyme mit Nortase gemischt werden, um die Verdauung bei exokriner Pankreasinsuffizienz zu verbessern.

Simon und Kolleginnen

In ihrer gemeinsamen Stellungnahme führen die Sachverständigen Frau Simon, Frau Schlüter und Frau Palm (Simon-Schlüter-Palm) aus, dass sie seit mehreren Jahrzehnten in der Ernährungs- und Enzymerberatung mit Mukoviszidose-Patienten tätig sind.

Frau Simon und Kolleginnen führen weiter aus, dass Mukoviszidose eine gleichförmig verlaufende Erkrankung ist, sodass viele Gründe, die für Kinder gelten auch auf Erwachsene übertragen werden können und sollten.

Eine nicht gut eingestellte exokrine Pankreasinsuffizienz führt bei diesen Patienten zu schwerwiegenden, die Lebensqualität stark einschränkenden Symptomen, wie Bauchschmerzen, Durchfällen und Gedeihstörungen bzw. nicht altersentsprechendem Wachstum, aufgrund des daraus resultierenden Nährstoffmangels. Sie erhöht das Risiko der Entwicklung eines distalen intestinalen Obstruktionssyndroms (DIOS)⁹.

An wiederkehrenden Fallbeispielen wird über Jahre beobachtet, dass sich durch eine Kombination von pflanzlichen und tierischen Enzymen, jeweils bestehend aus Amylase, Proteasen und Lipase, bei einem Teil der pankreasinsuffizienten Patienten die Verdauungssituation wesentlich verbessern lässt. Festzumachen ist dies an normal geformten Stühlen mit alterstypischer Frequenz, reduzierten Bauchschmerzen, Blähungen und einer verbesserten Gewichtszunahme.

Zuvor sind diese Patienten ausschließlich mit tierischen Enzympräparaten behandelt worden. Wegen unzureichendem Erfolg wurde die Dosierung zunächst weit über die leitlinienkonforme Menge von 10 000 IE Lipase/kg Körpergewicht gesteigert¹⁸, z.T. bis zu 20 000 IE/kg KG. Erst durch die Kombination von tierischen und fungalen Enzymen kam es bei einem Teil der Patienten zu einer verbesserten Verdauungssituation.

Durch die ergänzende Behandlung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit fungalen Enzymen lassen sich gute bis sehr gute Ergebnisse erzielen¹⁶. Patienten, die trotz hoher Enzymdosis (4 000 IE Lipase/g Fett) eine inadäquate Verdauung mit Steatorrhoe aufweisen, haben nach klinischer Erfahrung keinen Vorteil, wenn die Dosis weiter erhöht wird. Der Austausch von etwa einem Drittel der Gesamtdosis von Enzymen aus Pankreatin gegen fungale Enzyme kann häufig die Fettabsorption deutlich verbessern.

Bei CF-Patienten liegt oft eine Magenentleerungsstörung vor, die den pH-Wert des Chymus im weiteren Verlauf der Verdauung beeinflusst. Fungale Enzympräparate wirken bereits bei einem sauren pH-Wert ab 3 im Duodenum²⁰. Enzympräparate tierischen Ursprungs haben im Vergleich dazu ein geringeres pH-Wirksamkeitsspektrum, am effektivsten erst ab pH 5²⁰. Bei unzureichender Wirkung der tierischen Pankreasenzyme wird in der S1-Leitlinie¹⁸ eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) empfohlen, um den intestinalen pH-Wert anzuheben. Damit löst sich die Ummantelung der Mikropellets auf und der Wirkstoff wird freigesetzt.

Die dauerhafte Anwendung von PPI steigert jedoch das Risiko einer Lungenentzündung¹³, darüber hinaus kann es zu Mikronährstoffmangel (besonders Vitamin B12 und Magnesium), Nierenerkrankungen, gastrointestinalen Malignomen (v. a. Ösophagus und Magen), Campylobacter- oder Salmonella, Darminfektionen durch Störung des Mikrobioms, einer Clostridium difficile-Infektion sowie einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms¹⁹ kommen. Nebenwirkungen, die bei einer Lungen- und Darmgrunderkrankung wie Mukoviszidose kontraproduktiv sind. Im Bereich der CF sehen wir häufig o.g. Komplikationen. Durch den ergänzenden Einsatz von fungalen Enzymen konnte bei einer Vielzahl von Patienten auf die Behandlung mit PPI verzichtet werden. In der AWMF S3 Leitlinie²¹ wird zum Einsatz von PPI eingegangen, welche Maßnahmen bei ungenügendem Erfolg der Pankreasenzym-Ersatztherapie zu empfehlen sind.

„Aufgrund mangelnder Evidenz ist es unklar, ob eine Säureblockung die Wirkung der Pankreasenzyme verbessern kann. Sander-Struckmeier haben retrospektiv die Daten von Studien mit insgesamt über 1000 Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz unter einer Pankreasenzymtherapie ausgewertet und keinen statistisch signifikanten Vorteil einer begleitenden PPI-Therapie gefunden. Es gibt auch Hinweise für eine erhöhte Hospitalisierungsrate von Mukoviszidose-Patienten unter einer begleitenden PPI-Therapie ...“

„Empfehlungen: dazu kann entweder eine Säureblockade mit Protonenpumpeninhibitoren über eine begrenzte Zeit versucht werden oder der Wechsel auf ein Pankreasenzympräparat mit einem anderem pH-Optimum (z. B. Rhizolipase).“

„Eine routinemäßige und dauerhafte Protonenpumpeninhibitoren-Therapie sollte nicht durchgeführt werden. „

In ihrer gemeinsamen Stellungnahme verweisen Simon, Schlüter und Palm außerdem, bezugnehmend auf die auf Gallensäurekonzentrationen abstellende Begründung in den Tragenden Gründen zum Beschluss, dass die Modulatorentherapie bei Mukoviszidose, die die Gallensäurekonzentration verbessern kann, dass so die Wirkung der fungalen Enzyme optimiert werden kann²².

20 Brock A et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28/11: S1305-12

21 https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-024|_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf (Zugriff: 2024-04-12)

22 Van de Peppel I et al: IVACAFTOR restores FGF19 regulated bile acid homeostasis in cystic fibrosis patients with an S1251N or a G551D gating mutation. J Cyst Fibros 2019;18:286–293.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung betonte Frau Palm die Relevanz der fungalen Enzyme in der Therapie von Kindern und Erwachsenen. Hier würden oftmals fungale zusammen mit porzinen Enzympräparate gegeben.

Im amerikanischen Raum gäbe es gentechnologisch hergestellte Präparate, die ausschließlich Lipase enthielten und sondengängig seien. Jedoch seien Präparate, die neben Lipase auch Amylase und Protease enthielten, vorzuziehen.

Frau Palm verwies, wie auch andere Teilnehmende der mündlichen Anhörung darauf, dass außerhalb Deutschlands aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit von Arzneimitteln mit fungalen Enzymen bei Pankreasenzymersatztherapie oftmals vermehrt Protonenpumpenhemmer gegeben werden müssten.

Frau Simon schätzte auf Nachfrage in der mündlichen Anhörung die Anzahl der Erwachsenen, die fungale Enzyme erhielten, auf 20 – 30 %. Unter diesen 20 – 30 % seien viele Personen, die fungale Enzyme als add-on Therapie zu porzinen Enzymen erhielten. Dies wurde durch weitere Teilnehmende der mündlichen Anhörung bestätigt.

Repha

Die Repha GmbH (Repha) kritisiert, dass sich der G-BA in seiner in den Eckpunkten der Entscheidung wiedergegebenen Einschätzung auf die S3-Leitlinie Pankreatitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Beyer et al., 2022) bezieht und deren Beurteilung im Wortlaut übernimmt. Leider ist die entsprechende Aussage zu den biochemischen Eigenschaften der fungalen Enzyme in der DGVS-Leitlinie⁵ nicht mit einer Referenz hinterlegt. Es bleibt deshalb unklar, ob und ggf. auf welche wissenschaftliche Evidenz sich diese Aussage stützt.

Bei der Feststellung zu den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien zur Enzymsubstitution bei exokriner Pankreasinsuffizienz zitiert der G-BA neben der genannten Pankreatitis-Leitlinie der DGVS⁵ eine britische Konsens-Leitlinie zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz⁷ und das Clinical Practice Update der American Gastroenterological Association (AGA)⁶. Untersucht man die britische und die US-Leitlinie auf Aussagen zu Arzneimitteln, welche Alternativen zu den aus Pankreas gewonnenen Präparaten betreffen, erfährt man, dass in diesen Ländern keine alternativen zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind, die zur Pankreasenzymersatztherapie (PERT) eingesetzt werden könnten und nicht aus Pankreas gewonnen werden. Es ist somit nicht überraschend, dass diese auch nicht empfohlen werden.

In der US-Leitlinie wird von in den USA frei verkäuflichen Enzympräparaten abgeraten, allerdings mit dem Hinweis, dass es sich dabei um Nahrungsergänzungsmittel handelt, deren Dosierung und Wirksamkeit nicht standardisiert, nicht überwacht und deren Nutzen und Sicherheit deshalb unbekannt seien. Dies steht im klaren Gegensatz zu NORTASE®, einem seit 1990 in Deutschland zugelassenen, apothekenpflichtigen Arzneimittel, welches unter den Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) produziert und unter der geltenden Arzneimittelüberwachung vertrieben wird. Grundlegende Zweifel an der Wirksamkeit und Sicherheit von NORTASE® scheinen von Seiten des G-BA nicht zu bestehen, stellt er doch fest, dass durch die geplante Änderung der Anlage I für versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr die Möglichkeit einer Verordnung von fungalen Verdauungsenzymen zulasten der GKV erhalten bleibt.

Die vom G-BA in seinen Tragenden Gründen ausgeführten Argumente sind daher nicht nachvollziehbar.

Weiter führt Repha aus, dass NORTASE® gleichermaßen als Therapiestandard in der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz anzusehen ist.

Der Beschluss des G-BA begründet die Änderung des Wortlauts in der Anlage I (OTC-Übersicht) – Nummer 36 (Pankreasenzyme) der AM-RL von „Pankreasenzyme“ zu „Aus dem

Pankreas gewonnene Enzyme“ mit der in der deutschen Pankreatitis-Leitlinie (Beyer et al., 2022⁵) genannten „weniger günstigen biochemischen Eigenschaften“ von fungalen Enzymen, v. a. aufgrund der angeblich raschen Inaktivierung fungaler Enzyme durch Gallensalze. In diesem Zusammenhang weist der G-BA auch auf die fehlende Empfehlung fungaler Enzyme in nationalen und internationalen Leitlinien hin.

Die zwei in den Tragenden Gründen des G-BA genannten internationalen Leitlinien aus den USA⁶ und dem Vereinigten Königreich⁷ stellen jeweils nationale Leitlinien zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz dar. Beide Leitlinien geben Empfehlungen zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz mittels einer PERT ab. Wie bereits erwähnt, sind in beiden nationalen Märkten nur Produkte tierischer Herkunft verfügbar. Das in den Tragenden Gründen des G-BA genannte vermeintliche Fehlen einer Empfehlung der fungalen Enzyme beruht demnach nicht auf einer schlechten Bewertung der biochemischen Eigenschaften der fungalen Enzyme durch die internationalen Leitlinienautoren, sondern nur auf dem Fehlen entsprechender Arzneimittel in den betroffenen Märkten. Darüber hinaus betont die US-Leitlinie, dass im Rahmen der Leitlinienerstellung keine systematischen Reviews durchgeführt wurden und deshalb die Handlungsempfehlungen auch nicht bewertet wurden. Damit können diese beiden internationalen Leitlinien nicht als Beleg dafür angegeben werden, dass Arzneimittel tierischer Herkunft bevorzugt werden sollten.

Nachfolgend wird im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme anhand der biochemischen Eigenschaften der in NORTASE[®] enthaltenen Rizoenzyme dargestellt, dass diese mit den biochemischen Eigenschaften tierischer Pankreasenzyme vergleichbar sind und ebenso wie diese dem Therapiestandard entsprechen.

Zu bekannten biochemischen Eigenschaften der Rizoenzyme führt Repha aus, dass die Vergleichbarkeit der Rizoenzyme hinsichtlich der chemischen und pharmakologischen Unterschiede bereits in der im Zuge des Nachzulassungsverfahrens durch das Bundesgesundheitsamt (BGA) erstellten amtlichen Aufbereitungsmonographie vom 17. Januar 1990 beschrieben wurde²³:

*„Wesentlicher Vorteil, z. B. gegenüber der Pankreaslipase, ist die Säurestabilität. Die Struktur der Lipase ist bekannt. Es handelt sich um ein Glykoprotein mit dem Molekulargewicht von ca. 43 000 Dalton. Wie die Pankreaslipase spaltet die Lipase aus *Rhizopus oryzae* aus dem Triacylglyceridmolekül freie Fettsäuren aus der Position 2 und 3, sodass nach der Hydrolyse freie Fettsäuren und 2-Monoglyceride entstehen, die dann vom menschlichen Dünndarm schnell aufgenommen werden können. Rizolipase spaltet ähnlich wie die tierische und die menschliche Pankreaslipase alle bekannten Nahrungsfette. Es wurde gezeigt, dass Rizolipase wegen der Säurestabilität und relativ hohen Aktivität im sauren Milieu des mit Speisebrei gefüllten Magens eine hohe lipolytische Aktivität aufweist. Die Rizolipase wird vom Körper nicht aufgenommen, sondern unverändert oder bakteriell zersetzt über den Stuhl ausgeschieden“.*

Nachfolgend findet sich ein Überblick zu den spezifischen Wirkungen der einzelnen in NORTASE[®] enthaltenen Enzyme:

Lipolytische Wirkung

Bei der Rizolipase handelt es sich um eine echte Lipase, die an Triglyceriden auch in emulgierter Form aktiv ist. Sie spaltet – wie die Pankreaslipase – ausschließlich Lipide an der Grenzfläche der Triglyceridmizellen. Während der Hydrolyse der Triglyceride entstehen zunächst unter Abspaltung einer Fettsäure 1,2-Diglyceride und anschließend 2-Monoglyceride, wobei die Ester der ungesättigten Fettsäuren schneller hydrolysiert werden als die Ester der gesättigten

23 Veröffentlichung des Bundesgesundheitsamts (BGA) im Bundesanzeiger Seite 988 vom 28. Februar 1990, Deutsche Apotheker Zeitung 130. Jahrg. Nr. 10; 8.3.1990

Fettsäuren. Die Rizolipase spaltet – genau wie die menschliche Pankreaslipase – Fettsäuren bevorzugt auf Position 1 und 3 des Glycerinmoleküls^{24,25}.

Amylolytische Wirkung

In vitro entfaltet die Amylase eine gute Wirkung und Stabilität in einem pH-Bereich von pH 3,5 - 7,5 und überbrückt damit den für die Verdauung wichtigen pH-Bereich von 3,5 - 6,5. Die Spaltungseffizienz der fungalen Amylase ist im Vergleich zur Pankreasamylase höher. Das Gemisch aus Alpha- und Beta-Amylasen ist säurestabil und hat einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie die menschliche Alpha-Amylase (Beta-Amylasen kommen beim Menschen praktisch nicht vor)^{26,23}.

Proteolytische Wirkung

In vitro zeigte sich die Protease in einem pH-Bereich von 3 bis 10 aktiv und stabil. Das Wirkungsoptimum liegt im schwach-sauren Bereich bei pH 5,5^{26,27}. Die Spaltleistung der Proteasen aus *Aspergillus oryzae* konnte sowohl anhand verschiedener natürlicher Proteinsubstrate als auch synthetischer Aminosäureester nachgewiesen werden^{26,28}. *Aspergillus*-Proteasen sind gegenüber Pankreas- und Darm-Proteasen ungewöhnlich stabil^{23,28}. Die *in vitro* Untersuchungen wurden von einer unabhängigen Kommission für die Monographie aufbereitet und bestätigt²³. Insgesamt weisen Rizoenzyme vergleichbare biochemische Eigenschaften zu Enzymen aus dem Pankreas auf. Des Weiteren zeigte ein Vergleich von NORTASE® mit konventionellen Präparaten aus Schweinepankreatin größtenteils die gleiche Wirksamkeit bei einer Einnahme von insgesamt weniger NORTASE®-Kapseln bzw. Einheiten¹⁵. Außerdem liegen die Enzyme in NORTASE® – im Gegensatz zu den Enzymen in porcinen Präparaten – in der pharmazeutischen Formulierung nicht als inaktive Zymogene vor, die erst aktiviert werden müssen^{29,30}. Des Weiteren ist die Aktivität der Rizoenzyme nicht vom Ko-Enzym Colipase abhängig^{31,32,33}. Dies hat zur Folge, dass die Enzyme in der NORTASE® sofort nach Freisetzung aus der Kapsel aktiv sind und das Wirkfenster von NORTASE® auf den Magenraum erweitert wird.

Zum Einfluss von Gallensalzen auf die enzymatische Aktivität von Rizoenzymen führt Repha aus, dass die deutsche S3-Leitlinie Pankreatitis⁵ über Präparate mit fungalen Enzymen (*Rhizopus oryzae*, *Aspergillus oryzae*) schreibt, dass diese weniger günstige biochemische Eigenschaften hätten, da sie in Gegenwart geringer Gallensalzkonzentrationen rasch inaktiviert würden (siehe auch Abschnitt 1.2). Eine Quelle für diese Aussage wird in der Leitlinie jedoch nicht angegeben. Es sind mehrere Studien zum Thema Lipaseaktivität und Gallensalze bekannt, auf die diese Aussage zurückgehen könnte. Unsere Kommunikation mit Experten und Leitlinienautoren lässt darauf schließen, dass sich diese Aussage in der deutschen Leitlinie auf eine Studie von Moreau et al.¹⁷ stützt, in der gezeigt wurde, dass die Exposition einer Lipase aus *Rhizopus arrhizus* gegenüber einer Gallensalzkonzentration von 10 mM ihre Aktivität um 25 % reduzierte. Entgegen der Aussage in der deutschen Leitlinie fand in dieser Studie jedoch keine „rasche Inaktivierung“ der Lipase in Gegenwart niedriger Gallensäurekonzentrationen statt. Zudem wurde in der Studie von Moreau et al.¹⁷ lediglich die Aktivität einer isolierten fungalen Lipase mit einem komplexen Pankreasextrakt (Enzymmix) verglichen, wobei allerdings die isolierte Lipase nicht die komplette Zusammensetzung des in NORTASE® enthaltenen Enzymmixes widerspiegelt. Unter der Annahme, dass sich die Aussagen in der deutschen Leitlinie auf

24 Noma A et Borgström B, Scand J Gastroenterol 1971 6(3), 217-23

25 Ruysen R etLauwers A, E-Story Scientia, Gent. 1978

26 Grassmann W et al. Ärztliche Forschung 1950 Jg. 4(Heft 1), 17-22

27 Weber et al. Therapiewoche 1977; 27, 9358-64

28 Berndt W, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 1970; 20(4), 571-5

29 Fachinformation Kreon® 40000, Stand 04.2022

30 Fachinformation Nortase®, Stand 03.2021

31 Borgström B et Donnér J, J Lipid Res 1975; 16(4), 287-92

32 Derewenda U et al, J Lipid Res 1994; 35(3), 524-34

33 Delorme V et al, Pharm Res 2011; 28(8), 1831-42

diese Studie beziehen, ist demnach die allgemeine Aussage unzutreffend, dass alle Enzyme aus *Rhizopus oryzae* und *Aspergillus oryzae* weniger günstige biochemische Eigenschaften aufweisen.

Es bleibt weiterhin unklar, welche Pilzlipase in der Studie von Moreau et al.¹⁷ tatsächlich untersucht wurde bzw. ob es sich um die auf dem deutschen Markt (in NORTASE®) erhältliche Lipase aus *Rhizopus oryzae* handelt. Es gibt in der betreffenden Publikation lediglich den Hinweis, dass das Enzym vom Sarget Laboratorium bezogen wurde. Für die Produktion von NORTASE® wurde jedoch zu keiner Zeit eine Lipase von diesem Labor verwendet. Zudem gibt es keinerlei Hinweise auf die Reinheit und Qualität der von Moreau et al.¹⁷ eingesetzten Lipase. NORTASE® hingegen ist ein unter GMP-Standards produziertes Präparat mit klaren Angaben zur Qualität und Reinheit der Inhaltsstoffe. Internationale Arbeiten zur Charakterisierung von *Rhizopus oryzae*-Lipasen zeigen, dass diese unterschiedliche pH Optima von pH 5,2 bis 9, unterschiedliche Temperaturoptima von 30°C bis 45°C und unterschiedliche Substratspezifitäten aufweisen können³⁴. Die beobachteten Unterschiede können ihren Ursprung in abweichenden Enzymsequenzen haben. Solange die Gleichheit der Lipase nicht nachgewiesen ist, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Lipase aus der Studie von Moreau et al.¹⁷ und die Lipase in NORTASE® identische biochemische Eigenschaften haben, und die Ergebnisse aus dieser Studie können nicht direkt auf die in NORTASE® eingesetzte *Rhizopus oryzae*-Lipase übertragen werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann nicht mehr nachvollzogen werden, ob die verwendete Lipase tatsächlich aus *Rhizopus oryzae* oder einer anderen Pilzspezies stammt. Die Nomenklatur der Gattung *Rhizopus* ist erst in den letzten Jahren mittels molekulargenetischer Methoden geklärt worden^{35,34}. Die Studie von Moreau et al.¹⁷ wurde 1988 veröffentlicht und nennt *Rhizopus arrhizus* als Ausgangsmaterial für die verwendete Lipase. Zum heutigen Zeitpunkt ist *Rhizopus oryzae* ein Synonym für *Rhizopus arrhizus* (var. *arrhizus*) (*Rhizopus arrhizus* ist gegenüber *Rhizopus oryzae* zu bevorzugen³⁵), aber zum Zeitpunkt der Publikation von Moreau et al.¹⁷ war die übliche Bezeichnung *Rhizopus oryzae*³⁵. Im Jahr 1985, also wenige Jahre vor der Veröffentlichung von Moreau et al.¹⁷ war *Rhizopus arrhizus* var. *delemar* die übliche Bezeichnung für *Rhizopus delemar*³⁵. *Rhizopus arrhizus* var. *arrhizus* und *Rhizopus arrhizus* var. *delemar* stellen somit zwei unterschiedliche Ausgangsorganismen dar, sodass es zumindest fragwürdig ist, ob die von Moreau et al.¹⁷ verwendete Lipase mit derjenigen aus *Rhizopus oryzae* direkt vergleichbar ist.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie von Moreau et al.¹⁷ verwendeten Rizolipase sind die in der Studie berichteten Daten nicht auf NORTASE® übertragbar.

Neben der Studie von Moreau et al.¹⁷ existieren weitere Publikationen, in denen der Einfluss von Gallensalzen auf die enzymatische Aktivität von Lipasen untersucht wurde.

So bestätigt eine 1992 veröffentlichte Studie von Naka und Nakamura³⁶ zum Einfluss von Gallensalzen unterschiedlicher Konzentration auf die lipolytische Aktivität einer Lipase aus *Rhizopus oryzae*, dass Gallensalze in Konzentrationen zwischen 2,4 und 10 mM die Aktivität der Lipase nicht vollständig aufheben, sondern nur um ca. 25 % senken³⁶. Weiter konnte in der Studie gezeigt werden, dass durch in der Nahrung vorkommende Aminosäuren die durch Gallensalze gesenkte Aktivität der Lipase wiederhergestellt werden konnte³⁶.

Nicht zuletzt wurde in einer Arbeit von Brock et al.³⁷ bei Untersuchungen zu einer neuen Ciliat-Lipase auch direkt NORTASE® als Vergleichspräparat neben Schweinepankreatin und dem Präparat Kreon® eingesetzt. Die lipolytische Aktivität aller Präparate wurde mit Hilfe einer

34 Lopez Fernandez et al., Catalysts 2020 10

35 Dolatabadi et al. Mycoses 2014; 57 Suppl 3, 108-27

36 Naka Y et Nakamura T, Biosci Biotechnol Biochem 1992; 56(7):1066-70

37 Brock A et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28/11: S1305-12

Olivelemulsion bei pH 6,0 und 37°C und unter ansteigenden Gallensalzkonzentrationen bis zu einer Konzentration von 10 mM gemessen. Die Aktivität aller untersuchten Lipasen war bei fehlendem Zusatz von Gallensalzen stark eingeschränkt. Die Zugabe von Gallensalzen in Konzentrationen von 2 bis 10 mM erhöhte die Aktivität aller untersuchten Lipasen, wobei die Aktivität der Lipase aus NORTASE® zu jedem Zeitpunkt über dem Referenzwert und im Vergleich zur Lipaseaktivität porciner Lipase (Standard-Pankreatin und Kreon®) zu jedem Messzeitpunkt über deren Aktivität lag (siehe Abbildung 1 aus der Arbeit Brock et al., 2016²⁰). Demnach zeigte NORTASE®, anders als dies die Leitlinie Pankreatitis nahelegt, auch in dieser Untersuchung weder einen drastischen Abfall seiner lipolytischen Eigenschaften noch eine Inaktivierung bei einer Konzentration bis 10 mM Gallensalzen²⁰.

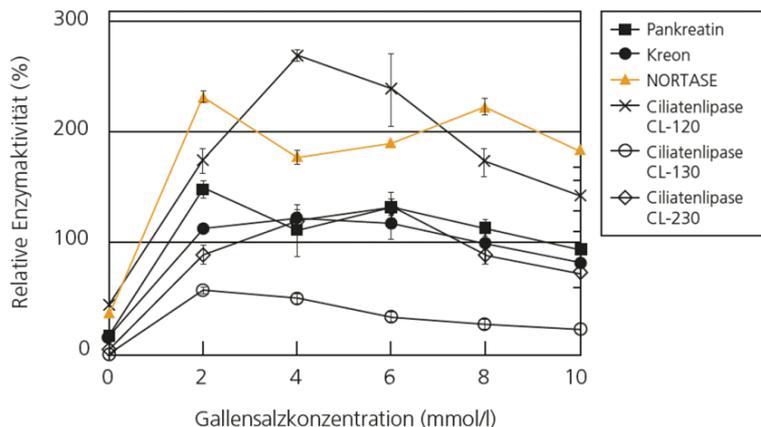


Abbildung 1: Lipolytische Aktivität von NORTASE® und Vergleichspräparaten bei verschiedenen Gallensalzkonzentrationen, nach Brock et al., 2016²⁰

Es stellt sich generell die Frage, ob die in den Experimenten eingesetzten hohen Gallensalzkonzentrationen therapeutisch wirklich von Bedeutung sind. Bei Patienten mit schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz konnten Gallensäurekonzentrationen von zum Teil nur 4 mM festgestellt werden^{38,39}, oder aber bei Patienten mit einer durchgeführten Cholezystektomie.

Eine weitere, sich aktuell im Prozess der Veröffentlichung befindende Publikation bestätigt, dass mit steigender Gallensalzkonzentration die lipolytische Aktivität der Lipase in NORTASE® bis zu einem Maximum bei 10 mM ansteigt und erst bei 16 mM leicht sinkt⁴⁰.

Eine sich aktuell ebenfalls in der Veröffentlichung befindende Publikation untersuchte die lipolytische Aktivität von NORTASE® in einem validierten Modell des Gastrointestinaltraktes namens „tiny-TIMsg“⁴¹. In dieser Studie wurde die lipolytische Aktivität von NORTASE® mit der lipolytischen Aktivität zweier porciner Handelspräparate (Kreon® und Pangrol®) verglichen. Das verwendete Modell des Gastrointestinaltraktes tiny-TIMsg simuliert die dynamischen luminalen Bedingungen des Magens und des Dünndarms und ermöglicht die Untersuchung der Freisetzung und Stabilität oraler Formulierungen sowie der Verdauung, der Biokonversion und der Bioverfügbarkeit von Nährstoffen, einschließlich Fettsäuren^{41,42,43,44,45,46,47,48}. Das Modell kann die in vivo Bedingungen des humanen Gastrointestinaltrakts inklusive der Ausschüttung

38 Humbert L et al. J Lipid Res 2018 ; 59(11): 2202-13

39 Regan PT et al. Gastroenterology 1979; 77: 285-9

40 Schön et al., submitted

41 Blanquet S et al., Pharm Res 2004; 21(4): S585-91

42 Schaafsma G., J AOAC Int 2005; 88(3): 988-94

43 Bellmann S et al., Food Research International 2016; 88: S 191-8

44 Havenaar R et al. Nutr Res 2016; 36(8) : 798-807

45 Thilakarathna SH et al. Food Funct 2016; 7(4): 1932-40

46 Verwei M et al. Int J Pharm 2016; 498(1-2): 178-86

47 Lin X et al. Food Structure 2021; 28

48 Hamad et al. Front Nutr 2022; 9

von Gallensalzen simulieren, die mit verschiedenen Krankheitsbildern einhergehen (z. B. Morbus Crohn, exokrine Pankreasinsuffizienz, etc.)⁴⁹.

Zudem wurde in diesem Versuch die Verdauung einer standardisierten fettreichen Mahlzeit (nach Vorgaben der U. S. Food and Drug Administration) im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle überprüft. NORTASE® (2 Kapseln, entsprechend 14.000 Einheiten Lipase) und die porcinen Präparate (jeweils entsprechend 20.000 Einheiten Lipase) führten unter der Simulation einer oralen Einnahme der Präparate und schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz alle zu einer statistisch signifikant erhöhten Lipolyse (d. h. zu erhöhter Bioverfügbarkeit der freien Fettsäuren im Vergleich zur Kontrolle). Es gab keinen statistischen Unterschied in der lipolytischen Aktivität zwischen NORTASE® und den zwei Vergleichspräparaten, obwohl NORTASE® bezogen auf die eingesetzte Lipase-Enzymaktivität geringer dosiert war. Des Weiteren wurde die Untersuchung mit dem reinen Enzypulver (d. h. ohne die schnellfreisetzende, auf Zellulose basierende, Kapselformulierung) aus NORTASE® wiederholt und auch dabei führte das Enzypulver zu einer statistisch signifikant erhöhten Lipolyse im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle. Offensichtlich hatten die im Testsystem eingesetzten Gallensalzkonzentrationen keinerlei negativen Einfluss auf die Aktivität der in NORTASE® enthaltenen Lipase. Zusätzlich bestätigte die Untersuchung, dass auch das Öffnen der Kapseln keinen negativen Einfluss auf die Enzymaktivität hat, was wiederum eine wertvolle Anwendung von NORTASE® über Sonden im Bereich der Neonatologie⁵⁰ und auf Intensivstationen unterstützt⁵¹. Hierauf wird im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme genauer eingegangen [Argument 0]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden auf der 14th APS PharmSci Conference in Reading 2023 als Posterbeitrag bereits präsentiert¹⁴.

Zur Säurestabilität von Rizoenzymen führt Repha aus, dass ein weiterer wichtiger Aspekt in der Beurteilung des therapeutischen Wertes die hohe Säurestabilität von NORTASE® ist. Tierische Pankreaslipasen sind im sauren Bereich instabil, weswegen die in den einzunehmenden Kapseln enthaltenen kleinen Pellets für die Magenpassage mit einem galenischen magensaftresistenten Überzug versehen sein müssen^{29,5}.

Die in NORTASE® enthaltene Rizolipase dagegen ist säurestabil und in einem pH-Bereich von 3,5 bis 9 wirksam^{52,53}. Das erste Aktivitätsmaximum bei pH 3,5 erlaubt einen Fettabbau bereits im sauren Magenmilieu. Das zweite Aktivitätsmaximum bei pH 7,5 ermöglicht den Fettabbau im alkalischen Milieu des Duodenums, dem Hauptort der Fettverdauung⁵⁴. Aufgrund dieser Säurestabilität benötigen die Rizoenzyme auch keinen galenischen Säureschutz bzw. magensaftresistenten Überzug²³. Dies ermöglicht eine Galenik mit feineren kleinen Partikeln, die eine homogene und effiziente Durchmischung mit dem Nahrungsbrei im Magen ermöglichen. Je kleiner die Partikelgröße ist, um so effizienter ist auch die Pyloruspassage⁵⁵ bzw. der Verdauungsprozess.

So kann das Enzypulver bereits im Magen optimal mit dem Chymus durchmischt und die Nahrung enzymatisch gespalten werden^{52,56,53}. Zudem hat die Aktivität der Rizolipase bereits im Magen den Vorteil, dass sie dort auch von keinen Gallensalzen an ihrer Aktivität gehindert wird. Somit wird ein bedeutsamer Anteil der Verdauungsleistung bereits im Magen erreicht, bevor eventuell nennenswerte Gallensäurekonzentrationen die Lipaseaktivität beeinträchtigen^{52,56,53}. Da somit die Spaltung von Fetten bereits im Magen beginnt und anschließend im Duodenum fortgesetzt wird, wird das Wirkzeitfenster für die Spaltung und Resorption der Nährstoffe erweitert und ein effektiverer Fettabbau ermöglicht.

49 Effinger A et al. Mol Pharm 2021; 18(4): 1530-43

50 Münch A et al. Eur J Pediatr 2021; 180(9): 2951-8

51 Schroeder I et al. Infection 2021; 49(2): 241-8

52 Unterberg C et Spener F. Fette, Seifen, Anstrichmittel 1986; (88): 561-564

53 Fieker A et al. Clin Exp Gastroenterol 2011; 4: 55-73

54 Laboureur P et Labrousse M. Bulletin de la Société de Chimie Biologique 1966 ; 6 : 747-70

55 Lippold BC. Drugs made in Germany 1998; 41(2): 52-6

56 Ogawa T et al. Digestion & Absorption 1998; 21(2): 12-5

Die von Natur aus säurestabilen Rizoenzyme haben aufgrund ihres breiten Wirkungsbereichs von pH 3 bis 9 einen weiteren großen Vorteil für die Patienten, da die Einsparung einer zusätzlichen Protonenpumpenhemmer- bzw. Bicarbonat-Medikation ermöglicht wird^{52,53}, die meist bei unzureichender Wirksamkeit von säurelabilem Pankreatin empfohlen wird^{6,7}. Protonenpumpenhemmer können bei Langzeittherapie zu verschiedenen unerwünschten Effekten (wie einer Erhöhung des Risikos für Osteoporose-bedingte Frakturen, einer Malabsorption von Vitaminen und Mineralien oder der Entwicklung einer atrophischen Gastritis) bis hin zu einer Erhöhung des Magenkrebsrisikos führen⁵⁷. Durch den Einsatz von NORTASE®, welches keinen Einsatz von Protonenpumpenhemmern erfordert, können so mögliche negative Folgen der Polypharmazie für den Patienten reduziert werden.

Zur vorteilhaften Wirksamkeit von NORTASE® in speziellen Patientengruppen führt Repha aus, dass wie bereits zur Säurestabilität beschrieben, die fungalen Enzyme auch in einem sauren pH-Spektrum wirksam sind. Diese Eigenschaft qualifiziert sie für einen Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit einer Übersäuerung des Duodenums. Da Pankreatin bei niedrigen pH-Werten ≤ 5 an Wirksamkeit einbüßt und möglicherweise gar nicht vollständig aus dem gale-nischen Überzug freigesetzt wird (für dessen Auflösung ein pH-Wert von 6 bis 7 erforderlich ist, wie er unter physiologischen Umständen im Duodenum und Ileum vorliegt^{58,59,40}), stehen für die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten alleinig säurestabile Rizoenzyme zur Verfügung.

Eine Übersäuerung des Duodenums (und damit ein für die Wirksamkeit von Pankreas-Enzymprodukten ungünstiges saures Darmmilieu) kann in verschiedenen Situationen vorliegen. So ist bei Patientinnen und Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz die intrapankreatische Nervenfaserdichte reduziert und dadurch die Umwandlung der vom Nervus vagus freigesetzten Signale in exokrine Drüsenaktivität gestört⁶⁰. In der Folge ist neben der endogenen Enzymproduktion häufig auch die Sekretion von Bicarbonat reduziert. Dadurch bleibt die Neutralisierung des Chymus unvollständig und Enzyme aus dem Pankreas können ihre Wirkung nicht in vollem Maße entfalten. Auch bei einer sogenannten Sturzentleerung des Magens, bei der die Magenpassage beschleunigt verläuft und zu viel saurer Chymus auf einmal ins Duodenum gelangt, wird die physiologischerweise stattfindende Neutralisation erschwert und es kommt zu einer Übersäuerung⁶¹. Bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis bleibt der pH-Wert in der für die Verdauung und Nährstoffaufnahme wichtigen postprandialen Phase länger im sauren Bereich (Magen pH < 3, Duodenum pH < 5) als bei gesunden Kontrollen⁶².

Auch bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 tritt häufig eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas auf; diese wird bei etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes Typ 1 und bei 30 bis 50 % der nicht insulinpflichtigen Diabetikerinnen und Diabetiker beobachtet⁶³. Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus klagen ebenfalls häufiger über gastrointestinale Symptome als vergleichbare Personen ohne Diabeteserkrankung und können zudem Motilitätsstörungen des Verdauungstraktes wie eine Gastroparese aufweisen⁶⁴. Aufgrund einer diabetesbedingten peripheren Neuropathie kann bei diesen Patientinnen und Patienten auch eine Störung der Magenpassage auftreten, die z. B. eine reduzierte Magenmotilität und damit eine erhöhte Verweildauer des Nahrungsbreis im Magen nach sich zieht⁶⁵.

57 Abbas MK et al. Cureus 2019; 11(9)

58 Gan KH. Aliment Pharmacol Ther 1996; (10) 771

59 Löhr JM et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21(9): 1024-31

60 Chandra R et Liddle RA. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29(5): 517-22

61 Mizushima T et al. Gastroenterol Hepatol. 2004 ;19 : 1005-9

62 Geus WP et al. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(7): 937-43

63 Hardt PD et Ewald N. Exp Diabetes Res 2011

64 Sonne U et Erckenbrecht JF. Diabetologie 2015; 10: R25-R34

65 Keller J. Diabetologie 2008

In all diesen Situationen zeigt NORTASE® durch sein breites pH-Aktivitätsspektrum und die Verfügbarkeit der Enzymaktivität schon im Magen ein vorteilhaftes Wirksamkeitsprofil.

Zusammenfassend führt Repha aus, dass die Begründung des G-BA zur geplanten Änderung der Anlage I zur AM-RL aufgrund der dargestellten Argumente nicht nachvollziehbar ist.

Repha hat ausführlich die biochemische und klinische Wirksamkeit von NORTASE® beschrieben und gezeigt, dass NORTASE® in Deutschland durchaus als Teil des Therapiestandards zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz gilt.

Mit der im Moment geplanten Änderung der Anlage I würde ein wertvolles, bewährtes Arzneimittel und eine wichtige Alternative zu porcinen Pankreasenzymprodukten von der Erstattung durch die GKV ausgenommen. Dies würde in ungerechtfertigter Weise die Therapievelfalt, die Therapiefreiheit sowie die Versorgungssicherheit von Patientinnen und Patienten beschneiden. Insbesondere, aber nicht ausschließlich, betroffen wären spezielle Patientengruppen, die aus religiösen oder ethischen Gründen die aus Pankreas gewonnenen Präparate ablehnen bzw. aus medizinischen Gründen mit diesen nicht oder nur unzureichend behandelt werden können.

Eine wirtschaftliche Notwendigkeit zur Beschränkung der Erstattung besteht nicht, entstehen doch durch NORTASE® keine wesentlich anderen Kosten zu Lasten der GKV als durch vergleichbare Präparate tierischen Ursprungs.

In diesem Sinne schlägt die Repha GmbH vor, zur Klarstellung die Anlage I zur AM-RL wie folgt zu ändern:

In Nummer 36 wird das Wort „Pankreasenzyme“ ersetzt durch die Wörter „Aus dem Pankreas oder fungale biotechnologisch gewonnene Verdauungsenzyme“.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führte Repha weiter aus, dass Nortase® lediglich in Deutschland zugelassen sei und verwies auf laufende klinischen Studien zu Nortase in Gastrektomierten und partiell Gastrektomierten an der Universität Leipzig. Weiter verglich der pharmazeutische Unternehmer das Nebenwirkungsprofil der Nortase® mit dem Pankreatin-haltiger Arzneimittel. Gemäß Fachinformation sei das Nebenwirkungsprofil Pankreatin-haltiger Präparate als ungünstiger zu bewerten als das von Nortase®. So träten bei Pankreatin-haltigen Präparaten Nebenwirkungen, die den Symptomen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ähnelten, mit einer Häufigkeit von 1 zu 10 auf.

Bewertung zu 1)

- a. Gesetzliche Rahmenbedingungen definieren den Anspruch der Versicherten auf die ausnahmsweise Versorgung mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln.

Versicherte der gesetzlichen Krankenkassen haben Anspruch auf die Versorgung mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln und Medizinprodukten, soweit sie nicht nach dem Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) oder durch die Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (<https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/3/>) ausgeschlossen sind.

Mit dem GKV-Modernisierungsgesetz hat der Gesetzgeber nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie z. B. Nortase®, für Erwachsene grundsätzlich von der Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss wurde vom Gesetzgeber beauftragt, Ausnahmen von dieser grundsätzlichen Regelung für die Fälle zu konkretisieren, in denen es sich um einen Therapiestandard bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen handelt und bei denen ausnahmsweise nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel verordnet werden können (§ 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V).

In die Ausnahmeliste nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht, Anlage I zur Arzneimittel-Richtlinie: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/17/>), werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss entsprechend dem gesetzlichen Auftrag nur nicht verschreibungspflichtige

Arzneimittel mit unverzichtbaren Standardwirkstoffen für die Behandlung schwerwiegender Erkrankungen aufgenommen, bei denen der therapeutische Nutzen eindeutig nachgewiesen ist. Die Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist nur in den in der Ausnahmeliste aufgeführten Indikationen möglich. Die Therapieentscheidung sowie die Diagnosestellung liegt hierbei beim Vertragsarzt.

Da sich weder aus Leitlinienempfehlungen noch aus klinischen Studien mit fungalen Enzymen Nachweise zum Nutzen oder zur Existenz eines Therapiestandards ableiten lassen, können fungale Enzyme zur Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz, Mukoviszidose oder zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe gemäß den Anforderungen nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V i. V. m. § 12 Absatz 4 AM-RL nicht in Anlage I der AM-RL aufgenommen werden.

Da unter dem Begriff „Pankreasenzyme“ jedoch im weitesten Sinne auch Gemische fungaler Herkunft von im Pankreas gebildeten Enzymen wie Lipasen, Proteasen und Amylasen verstanden werden könnten, wird der Begriff „Pankreasenzyme“ in der Anlage I Nummer 36 klarstellend durch die Formulierung „Aus dem Pankreas gewonnene Enzyme“ ersetzt.

- b. Weder gibt es randomisierte kontrollierte Studien noch Leitlinienempfehlungen, die den Einsatz fungaler Enzyme zur Pankreasenzymersatztherapie bei Erwachsenen befürworten.

In den der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung von Nummer 36 der Anlage I vorangegangenen Beratungen hat der Gemeinsame Bundesausschuss medizinische Evidenz gesichtet, die sich mit dem Therapiestandard zur PERT bei chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe beschäftigt. Es fanden sich keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien, die auf eine, mit den porcinen Pankreasenzymen vergleichbare, Wirksamkeit der fungalen Enzyme hinweisen. Auch finden sich keine Leitlinienempfehlungen, die fungale Enzyme bei Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose für Erwachsene empfohlen hätten. Wie in den Stellungnahmen mehrfach ausgeführt wird, hat der Gemeinsame Bundesausschuss seine Entscheidungen basierend auf evidenzbasierter Medizin zu treffen.

In internationalen Leitlinien findet sich ebenfalls keine Empfehlung non-porciner Enzyme zur PERT. In den Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass eine Empfehlung fungaler Enzyme auch nicht möglich sei, da fungale Enzyme in den Ländern der Leitlinien nicht als Arzneimittel verfügbar seien. Insbesondere vor dem Hintergrund gescheiterter Zulassungsstudien für nicht-porcine Enzympräparationen^{66,67} und dem Umstand, dass für Nortase® keine für einen eventuellen Zulassungsantrag relevante Studien identifiziert werden konnten, ist ein Fehlen einer Zulassung fungaler Enzyme im angelsächsischen Raum jedoch kein Argument gegen das Heranziehen von Leitlinien aus den Vereinigten Staaten und dem Vereinigten Königreich zur Bestimmung des Therapiestandards bei Indikation zur PERT.

Auch in deutschen Leitlinien für Erwachsene werden fungale Enzyme für eine PERT nicht erwähnt oder nicht empfohlen. Die einzige Erwähnung fungaler Enzymen, die der Gemeinsame Bundesausschuss in einer Leitlinie für die Behandlung von Erwachsenen identifizieren konnte, wurde in den Tragenden Gründen zum Beschluss wörtlich zitiert⁵ und beschreibt fungale Enzyme als die im Vergleich zu porcinen Enzymen weniger geeignete Therapiealternative („klinisch nur begrenzt einsetzbar“). Während diese Aussagen, wie in den Stellungnahmen angeführt, nicht nachweisen, dass Enzyme fungaler Herkunft zur „Behandlung chroni-

66 <https://www.globenewswire.com/news-release/2018/03/12/1420477/0/en/Anthera-Pharmaceuticals-Reports-Top-Line-Data-from-the-RESULT-Phase-3-Clinical-Study-of-Sollpura.html> (Zugriff 2024-04-16)

67 <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/newsanthera-sollpura-phase-iii-trial-epi-patients-cystic-fibrosis-4684948/?cf-view> (Zugriff 2024-04-16)

scher, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe“ unwirksam sind, beruht die Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses, dass fungale Enzyme nicht den Therapiestandard bei diesen Erkrankungen darstellen, darauf, dass keine nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin geeigneten Studien zu Enzymen fungaler Herkunft identifiziert werden konnten, die einen therapeutischen Nutzen nachweisen würden. Insbesondere für Wirkstoffe, die den Therapiestandard bei einer schwerwiegenden Erkrankung darstellen sollen, muss dieser Nutzen aber grundsätzlich nachgewiesen sein. Auch im Stellungnahmeverfahren wurden keine geeigneten klinischen Studien zitiert oder eingereicht, die die Wirksamkeit der „Nortase®“ oder anderer fungaler Enzyme nachweisen würden.

In Leitlinien zur Behandlung Jugendlicher oder Erwachsener mit Mukoviszidose findet sich ebenfalls keine Empfehlung fungaler Enzyme. In der abgelaufenen S1-Leitlinie¹⁸ „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ werden alleinig porcine Pankreasenzyme empfohlen. Fungale Enzyme werden hierbei nicht erwähnt. Die in der S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ gegebene Empfehlung mit Empfehlungsgrad 0⁶⁸ bei fehlendem Erfolg mit porcinen Enzymen zur Therapie von Säuglingen oder Kindern „z. B. Rhizolipase“²¹ zu versuchen, kann nicht als Hinweis dafür dienen, dass fungale Enzyme den Therapiestandard bei Jugendlichen oder Erwachsenen darstellten.

Allerdings ist eine Therapie von Kindern bis 12 Jahre und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis 18 Jahre unabhängig von den Regelungen der Anlage I Nummer 36 mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln auf der gesetzlichen Grundlage von § 34 Absatz 1 Satz 5 SGB V zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen weiterhin möglich.

Im Gegensatz zur fehlenden Empfehlung fungaler Enzyme in Leitlinien zur Behandlung von Erwachsenen werden porcine Pankreasenzyme sowohl in der Leitlinie zu Pankreatitis⁵ empfohlen:

„Pankreatin soll supplementiert werden bei Patienten, bei denen eine deutliche Steatorrhoe besteht bzw. anzunehmen ist (Nachweisverfahren: Stuhlfette > 15 g/d (sofern verfügbar) oder pathologische Stuhlfettausscheidung oder pathologischer Pankreasfunktionstest in Kombination mit klinischen Zeichen der Malabsorption).

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021 [...]

„Auch bei geringerer pathologischer Stuhlfettausscheidung (7–15 g/d) soll Pankreatin supplementiert werden, wenn Zeichen der Malassimilation bestehen (z. B. Gewichtsverlust) oder der Patient abdominelle Symptome hat, die auf die Maldigestion und Malabsorption zurückgeführt werden können. Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021“⁶⁵

als auch in der Leitlinie Mukoviszidose: Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz¹⁸:

„Therapie: Pankreasenzymsubstitution

Mit der Pankreasenzym-Substitutionstherapie sollte unverzüglich nach adäquater Diagnosestellung einer Pankreasinsuffizienz begonnen werden. [...] Die genannten Produkte sind Präparate aus Schweinepankreas. Generische Pankreasenzympräparate werden nicht empfohlen.“¹⁸

Während eine Vielzahl klinischer Studien den Einsatz porciner Enzyme zur PERT untersuchen, gibt es allerdings für porcine Enzyme Unsicherheiten bezüglich der langfristigen therapeutischen Wirkung, der Risiken und der optimalen Dosierung. Auch konnten Somaraju et Solis-

⁶⁸ Der Empfehlungsgrad 0 stellt dabei die niedrigste Graduierung von Empfehlungen: „kann erwogen werden/ kann verzichtet werden“ im Regelwerk der AWMF zur Formulierung und Graduierung von Empfehlungen dar <https://www.awmf.org/regelwerk/formulierung-und-graduierung-von-empfehlungen> (Zugriff: 2024-06-25)

Moya⁶⁹ für ihr Cochrane-Review aus 2020 zu PERT bei Mukoviszidose keine Placebo-kontrollierten Studien mit Pankreasenzymen identifizieren, die den Einschlusskriterien der systematischen Übersichtsarbeit genügten. Ein Cochrane-Review zu Pankreasenzymen bei chronischer Pankreatitis aus dem Jahr 2009⁷⁰ stellte fest, dass der Stellenwert von Pankreasenzymen zur Behandlung von abdominalen Schmerzen, Steatorrhoe und Gewichtsverlust sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität zweifelhaft seien. Zwar wurde in einer Meta-Analyse aus 2017⁷¹, die auch neuere Studien einschloss, geschlussfolgert, dass die untersuchten porcinen Enzyme bei exokriner Pankreasinsuffizienz und chronischer Pankreatitis indiziert seien. Jedoch wären auch für eine für die Anwendung porciner PERT zur Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz, Mukoviszidose und der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe weitere Studien zur Evidenzgenerierung wünschenswert.

- c. Mit den Stellungnahmen übermittelte Humanstudien können den Therapiestandard für fungale Enzyme nicht nachweisen

- i. Studien Zorn¹⁶ und Schneider et¹⁵

Die mit den Stellungnahmen übermittelten Ausführungen und Studien, welche an Menschen durchgeführt wurden, sind nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin nicht geeignet, Aussagen über die Wirksamkeit von Nortase[®] als Therapiestandard zu treffen. So beschreibt Zorn¹⁶ eine einarmige 15-tägige Studie mit Nortase[®] mit 100 Patientinnen und Patienten. Ohne Placebovergleich, statistische Betrachtungen oder Angaben zu einer eventuellen Verblindung wurden hier vorher-nachher-Bestimmungen zu Symptomen wie Stuhlbeschaffenheit, Körpergewichtsveränderungen, Appetitlosigkeit, Blähungen, Druck im Oberbauch durchgeführt. In den Stellungnahmen wird die Studie von Zorn¹⁶ bei der Aussage angeführt, dass sich „durch die ergänzende Behandlung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit fungalen Enzymen“ „gute bis sehr gute Ergebnisse erzielen“ lassen. Unbenommen davon, dass die Studie von Zorn die Kombination porciner mit fungalen Enzymen nicht untersucht hat, genügt sie nicht den Anforderungen zur Bewertung des Therapiestandards. Nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (4. Kapitel § 34 Abs. 2 Satz 2 VerfO) sind hierbei vorrangig [...] klinische Studien, insbesondere direkt vergleichende mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen.

In einer Studie von Schneider et al¹⁵ wurden, ohne Angaben zu einer eventuellen Verblindung, 17 Patienten zwei Wochen mit Kreon[®] 100000, anschließend mit Pankreon[®] 360000 Lipase Units und zuletzt mit Nortase[®] 75000 Lipase Units behandelt. Am Ende jedes zweiwöchigen Behandlungszeitraums wurde der Stuhl der Probanden gesammelt und das Stuhlgewicht mit dem Wert vor der Intervention verglichen. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass in ihrer Studie mit 17 Teilnehmenden das Stuhlgewicht und der Fettgehalt durch alle Präparate im Vergleich mit dem Ausgangsstuhl gesenkt wurde. Ein Vergleich der Präparate untereinander wurde nicht beschrieben. Auch diese Studie genügt nicht den Anforderungen an den Nachweis des Therapiestandards.

69 Somaraju et Solis-Moya Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis; Cochrane Reviews 2020
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008227.pub4/full> (Zugriff: 2024-07-25)

70 Shafiq et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis; Cochrane Reviews 2009
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006302.pub2/full> (Zugriff: 2024-07-25)

71 Iglesia-Garcia et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis; Gut 2017;66:1474–1486

Zu der in der mündlichen Anhörung erwähnten Studie mit Nortase® zur Behandlung von Gastrektomierten wurden Einträge im europäischen⁷² und im US-amerikanischen⁷³ Studienregister gefunden. Dem US-amerikanischen Studienregistereintrag ist dabei zu entnehmen, dass eine Indikation zur Pankreasenzymtherapie („*Indication for pancreas enzyme therapy*“) ein Ausschlusskriterium für die untersuchte Population darstellt.

Auch nach Einsichtnahme in den auf Nachfrage übermittelten Prüfplan ist die Studie daher ungeeignet, einen eventuellen therapeutischen Nutzen bei der Pankreasenzymersatztherapie nachzuweisen und wird an dieser Stelle nicht weiter bewertet.

Zu den anderen in der mündlichen Anhörung erwähnten Studien konnten auch nach Rückfragen keine Details in Erfahrung gebracht werden, da diese sich noch in der Planungsphase befinden und damit der Geheimhaltung unterliegen.

ii. Studie Moreau et al.¹⁷

Auch die Studie, die möglicherweise, laut Stellungnahmen, die Grundlage der Aussage zu fungalen Enzymen in Gegenwart von Gallensäuren in der S3 Leitlinie Pankreatitis⁵ darstellt, untersucht fungale Enzyme im Menschen.

Moreau et al.¹⁷ beschreibt in-vitro Eigenschaften einer fungalen im Vergleich mit einer porzinen Lipase. Dabei wird auch die Lipaseaktivität in Anwesenheit verschiedener Gallensäurekonzentrationen (Mischung von Cholat und Glykocholat) bestimmt. Der entsprechenden Abbildung in der Publikation sind fünf Messpunkte von den Konzentrationen 0 mM bis 10 mM zu entnehmen. Moreau et al.¹⁷ beobachteten eine in-vitro gemessene Reduzierung der Lipaseaktivität der fungalen Lipase um 25 % zwischen den beiden höchsten abgebildeten Gallensäurekonzentrationen von circa 6,5 und 10 mM.

In einem weiteren in der Publikation beschriebenen Experiment wurde die Lipaseaktivität im Zwölffingerdarm des Menschen bestimmt.

In dem aus dem Duodenum von Menschen entnommenen Sekret nach Gabe von fungalen Enzymen mit einer Testmahlzeit wurde keine höhere Lipaseaktivität gemessen als mit Placebo. Im Gegensatz dazu fand sich bei Einnahme des porzinen Pankreasextrakts mit einer Testmahlzeit eine höhere Lipaseaktivität als mit Placebo.

Den Ausführungen in der Publikation von Moreau et al.¹⁷ ist weiter zu entnehmen, dass die Konzentrationen von Gallensalzen im Zwölffingerdarm von Gesunden bei 9,3 mmol und von an Pankreatitis Erkrankten bei 8,1 mmol und damit zwischen den Gallensäurekonzentrationen von ca. 6,4 mM und 10 mM gemäß Abbildung 3 der Publikation Moreau et al.¹⁷ liegen. Interessanterweise zeigt die Abbildung 3 zwischen diesen zwei Messpunkten, dass die lipolytische Aktivität des porzinen Pankreasextrakts auf die maximal gemessene Aktivität steigt, während die lipolytische Aktivität der fungalen Enzyme um etwa 25 % sinkt.

Auch wenn man die klinische Relevanz einer Reduzierung der Lipaseaktivität in Anwesenheit von Gallensäuren um 25 % in Frage stellen kann und Schön et al.⁷⁴ erst bei Taurocholatkonzentrationen von über 10 mM eine geringere lipolytische Aktivität fungaler im Vergleich zu porzinen Enzymen beobachteten, gibt die in-vivo Messung durch Moreau und Kollegen Hinweise, dass fungale Enzyme im Gegensatz zu porzinen Enzymen nach Verabreichung mit einer Testmahlzeit im Zwölffingerdarm keine oder nur geringe Aktivität zeigen könnten. Da im Zwölffingerdarm die Gallensäurekonzentrationen in einem Bereich liegen können, bei dem in-vitro festgestellt wurde, dass möglicherweise die Lipaseaktivität fungaler im Vergleich zu

72 <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501944-14-00> (Zugriff: 2024-12-02)

73 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06058442?term=nortase&rank=1#study-plan> (Zugriff: 2024-12-02)

74 Schön et al. Eur. Pharm. J. 2024, 71(1), 53-60.

porzinen Enzymen stärker reduziert wird, könnte man weiter die Hypothese aufstellen, dass fungale Enzyme in Gegenwart von Gallensäure rasch inaktiviert werden.

Da dies mit der vorliegenden Evidenz lediglich eine unzureichend untermauerte Hypothese zur Erklärung der geringen *in-vivo* Aktivität der fungalen Lipase in der Untersuchung von Moreau et al.¹⁷ sein kann, wird die entsprechende Stelle in den Tragenden Gründen angepasst und in den Eckpunkten der Entscheidung darauf hingewiesen, dass es keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gibt, die nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin den Einsatz fungaler Enzyme als Therapiestandard zur Behandlung von Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe nachweisen.

- d. Mit den Stellungnahmen übermittelte *in-vitro* Studien können den Therapiestandard für fungale Enzyme nicht nachweisen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde auf eine Vielzahl von Studien verwiesen, die die biochemischen Eigenschaften fungaler Enzyme *in-vitro* untersuchten. In einigen Studien wurde hierfür ein Modell des Gastrointestinaltrakts verwendet. So untersuchten Martins-Garcia et al.¹⁴ im tiny-TIM-Modell die lipolytische Aktivität von Nortase® im Vergleich zu zwei porzinen Präparaten und fanden ihren Angaben zufolge keinen Unterschied zwischen den Präparaten. In der vorliegenden Veröffentlichung¹⁴ finden sich jedoch keine Angaben zu einer statistischen Auswertung der Ergebnisse. Unbenommen der Auswertung der Untersuchungen von Martins-Garcia et al.¹⁴ und der Ergebnisse aus anderen Studien, die *in-vitro* die lipolytische, amylolytische oder proteolytische Aktivität fungaler Enzyme nachweisen, bilden *in-vitro* Untersuchungen keine geeignete Grundlage für die Ermittlung eines Therapiestandards für die PERT. Wie bereits ausgeführt, zeigt sich am Beispiel Moreau et al.¹⁷, dass sich aus der *in-vitro* bestimmten Lipaseaktivität fungaler Enzyme keine verlässliche Aussage zur Wirkung im Menschen ableiten ließ.

Darüber hinaus scheint es bei einigen dieser Veröffentlichungen, wie in den Stellungnahmen dargelegt, aufgrund erst in den letzten Jahren geklärter Nomenklatur der Gattung Rhizopus, unklar zu sein, ob die in Nortase enthaltenen fungalen Enzyme untersucht wurden³⁵. Ob es sich bei der untersuchten fungalen Lipase von Moreau et al.¹⁷ um Nortase® oder eine andere fungale Lipase handelte, ist jedoch für eine Einschätzung dahingehend, wie verlässlich *in-vitro* Ergebnisse eine Wirkung im Menschen vorhersagen können, unerheblich.

- e. Die Zulassung allein reicht nicht aus, um den Therapiestandard eines Arzneimittels nachzuweisen.

Mit seiner Einschätzung, dass fungale Enzyme nicht den Therapiestandard darstellen, steht der Gemeinsame Bundeschuss im Übrigen nicht im Widerspruch zur behördlichen Entscheidung zur Nachzulassung von Nortase®. Nortase® ist bei „Störungen der exokrinen Pankreasfunktion, die mit einer Maldigestion einhergehen“ zugelassen.

Was den Nachweis des Therapiestandards angeht, reicht die Bezugnahme auf die behördliche Zulassung nicht aus. Mit einer positiven arzneimittelrechtlichen Zulassungsentscheidung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte wird lediglich, wie auch in den Stellungnahmen dargelegt, die therapeutische Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die pharmazeutische Qualität eines Arzneimittels zum Zwecke seiner Verkehrsfähigkeit festgestellt. Damit sind allein die Mindestvoraussetzungen einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung i. S. d. Krankenversicherungsrechts erfüllt. In den Stellungnahmen wird argumentiert, dass aufgrund der möglichen Verordnung fungaler Enzyme für Kinder bis 12 Jahre und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis 18 Jahre zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung davon auszugehen sei, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die Wirksamkeit und damit die Gültigkeit der Zulassung von Nortase® nicht anzweifle. Die Defi-

nition des Therapiestandards in § 12 Absatz 4 der Arzneimittel-Richtlinie geht jedoch über den bloßen Nachweis der Wirksamkeit hinaus. Gefordert wird der Nachweis des therapeutischen Nutzens des Arzneimittels zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung. Die Begriffe „therapeutische Wirksamkeit“ und „therapeutischer Nutzen“ sind inhaltlich nicht kongruent. Dass also aus dem Nachweis der Wirksamkeit ein sozialrechtlich relevanter Krankenbehandlungserfolg für den Patienten oder die Patientin im Sinne eines therapeutischen Nutzens folgt, und dass damit ein medizinischer Standard erreicht ist, ist mit dieser Prüfung nicht schon belegt. Für die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung müssen über die Wirksamkeit des einzelnen Arzneimittels hinaus die therapeutische Wirksamkeit bzw. der therapeutische Nutzen (Effectiveness) und die Effizienz des zugelassenen Mittels in Relation zu anderen verfügbaren Mitteln und Möglichkeiten bewertet werden. Diese relative Nutzenbetrachtung aus therapeutischer Sicht wird im Rahmen einer Zulassung nicht durchgeführt. Sie korreliert mit der Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 92 Absatz 1 Satz 1 SGB V, die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Leistungen zu beschließen, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ausreichende Versorgung medizinisch notwendig sind.

Dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht der Nutzen einer Behandlungsweise (medikamentös oder nicht medikamentös), wenn er von der großen Mehrheit der einschlägigen Fachleute (Ärzte, Wissenschaftler) befürwortet wird. Von einzelnen, nicht ins Gewicht fallenden Gegenstimmen abgesehen, muss über die Zweckmäßigkeit der medikamentösen Therapie Konsens bestehen. Das setzt im Regelfall voraus, dass über Qualität, Wirksamkeit und Nutzen der Therapie zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können. Der Erfolg muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der Methode ablesen lassen (vgl. BSG, Urt. v. 19.02.2002, Az.: B 1 KR 16/00 R).

Belege aus in-vitro Studien sind, unabhängig davon, ob solche die Grundlage der Nachzulassungsentscheidung zu Nortase® darstellten, auch gemäß der geltenden Rechtsprechung nicht geeignet, den Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung nachzuweisen.

Da in deutschen und internationalen Leitlinien zu Mukoviszidose oder chronischer Pankreatitis weder eine Empfehlung für nicht-porzine PERT gegeben wird, noch in, nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin durchgeführten, Studien ein Nutznachweis für fungale PERT erfolgt ist, können fungale PERT dem Grunde nach nicht als Therapiestandard zur Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder funktioneller Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe betrachtet werden. Soweit die Stellungnahmen und Rückmeldungen aus der klinischen und ambulanten Versorgung eine für die Behandlung von Patientinnen und Patienten bedeutsame tatsächlich beobachtete Wirksamkeit von fungalen Enzymen beschreiben, sind diese nicht geeignet, um einen Therapiestandard zu belegen.

- f. Studien mit nicht-porzinen Enzymen im Vergleich zu porzinen Enzymen zeigen weder eine Überlegenheit noch eine Gleichwertigkeit nicht-porziner Enzyme bei der Behandlung der Mukoviszidose-bedingten Pankreasinsuffizienz.

Die Ausführungen zur klinischen Wirksamkeit fungaler Enzyme bei eingeschränkter Funktion des Pankreas und Mukoviszidose werden in den Stellungnahmen nicht mit geeigneten klinischen Studien belegt. Die Aussagen zur besseren (oder auch nur gleichwertigen Wirksamkeit) fungaler Enzyme im Vergleich zu porzinen Enzymen beruhen auf unkontrollierten Beobachtungen, deren Evidenzgrad nicht zur Beurteilung des Therapiestandards geeignet ist. Es gibt keinen auf geeigneten klinischen Studien basierenden Nachweis, dass fungale Enzyme bei

Versagen der Behandlung mit porzinen PERT bei veränderten pH-Bedingungen im Darm oder anderen pathophysiologischen Veränderungen im Verdauungssystem wirksam wären. Auch gibt es keine Studien, die zeigen würden, dass eine Kombination von porzinen Enzymen mit fungalen Enzymen bessere Ergebnisse bei der Behandlung von chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe erzielen würde als die Therapie mit porzinen Pankreasenzymen allein.

Dass erst durch klinische Studien eine Aussage zum Nutzen möglich wird, zeigt sich auch am Beispiel der biotechnologisch hergestellten Liprotamase. In den Stellungnahmen werden Ausführungen aus dem Übersichtsartikel von Fieker et al. aus dem Jahr 2011⁵³ zu ersten klinischen Studien zur Liprotamase, eine Publikation zu *in-vitro* Versuchen zur pH Abhängigkeit der Aktivität von Substitutionsenzymen für humane Pankreaslipase⁵² und ein Artikel zu einer Studie in Ratten⁵⁶ zitiert, um folgende, nicht anderweitig belegte Aussagen zu stützen:

„Die von Natur aus säurestabilen Rizoenzyme haben aufgrund ihres breiten Wirkungsbereichs von pH 3 bis 9 einen weiteren großen Vorteil für die Patienten, da die Einsparung einer zusätzlichen Protonenpumpenhemmer- bzw. Bicarbonat-Medikation ermöglicht wird [...] So kann das Enzympulver bereits im Magen optimal mit dem Chymus durchmischt und die Nahrung enzymatisch gespalten werden. Zudem hat die Aktivität der Rizolipase bereits im Magen den Vorteil, dass sie dort auch von keinen Gallensalzen an ihrer Aktivität gehindert wird. Somit wird ein bedeutsamer Anteil der Verdauungsleistung bereits im Magen erreicht, bevor eventuell nennenswerte Gallensäurekonzentrationen die Lipaseaktivität beeinträchtigen. Da somit die Spaltung von Fetten bereits im Magen beginnt und anschließend im Duodenum fortgesetzt wird, wird das Wirkzeitfenster für die Spaltung und Resorption der Nährstoffe erweitert und ein effektiverer Fettabbau ermöglicht.“

Konträr zu den Ausführungen in den Stellungnahmen und zu den vor Durchführung der Zulassungsstudie 2015 geäußerten Hoffnungen, die biotechnologisch gewonnene Liprotamase könne aufgrund ihrer Stabilität, Löslichkeit und fehlenden Ummantelung das Leben von Menschen mit Pankreasinsuffizienz signifikant verbessern, zeigte die Lipoprotamase in der zweiten Phase 3 Studie RESULT⁶⁶ wie auch zuvor in der Phase 3 Studie SOLUTION^{67,75} keine überzeugende Wirkung im Vergleich mit Enzymen porziner Herkunft. Da die untersuchte Population an Mukoviszidose litt, hätte man hier der Argumentation der Stellungnahmen folgend, Vorteile nicht-porziner Enzyme gegenüber porziner PERT erwartet. Jedoch war die biotechnologisch gewonnene Liprotamase hinsichtlich der ermittelten Fettabsorption den porzinen Enzymen unterlegen⁷⁵. Hinweise auf eine Überlegenheit von Liprotamase gegenüber Placebo aus einem 6-tägigen Placebovergleich im Rahmen einer größtenteils nicht doppelblind kontrollierten durchgeführten Studie können ebenfalls nicht zum Nutznachweis herangezogen werden. Unbenommen der kurzen Dauer der vergleichenden Phase in dieser Studie, konnte der Fettabsorptionskoeffizient zwar in der gesamten getesteten Population mit Liprotamase signifikant verbessert werden. Jedoch war die Verbesserung durch Liprotamase bei getrennter Beobachtung der US-amerikanischen versus der nicht-US-amerikanischen Studienpopulationen lediglich für die US-amerikanische Teilpopulation signifikant. In der Teilpopulation, die aus Studienzentren aus dem südlichen und östlichen Europa sowie aus jeweils in einem Zentrum in Argentinien und Russland stammte, zeigte Liprotamase keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo⁷⁶.

Zu der in den Stellungnahmen adressierten Adrulipase finden sich im Studienregister clinicaltrials.gov⁷⁷ keine Ergebnisse zur Phase-II-Studie, die die Wirkung der Adrulipase als PERT bei Mukoviszidose im Vergleich zu porzinen Enzymen untersuchte. Aus einer Pressemitteilung des pharmazeutischen Unternehmers aus Juli 2023 geht hervor, dass

75 Konstan et al. Clin. Invest. (London) 2018; 5(4), 147-154

76 Borowitz et al. J. Cyst. Fibros 2011; 10, 443-452

77 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05719311?term=adrulipase&rank=1&tab=results> (Zugriff 2024-08-01)

Adrulipase im Vergleich zu porzinen Enzymen im primären Endpunkt der Studie, dem Fettadsorptionskoeffizient, unterlegen sein könnte⁷⁸.

Für den ebenfalls in den Stellungnahmen adressierten Wirkstoff ANG003 waren für die Anwendung als PERT, Stand Dezember 2024, keine Ergebnisse zu durchgeführten klinischen Studien verfügbar⁷⁹.

Diese Befunde stimmen damit überein, dass sich in der Datenbank drugs@FDA der US-amerikanischen Überwachungsbehörde für Arzneimittel (und Lebensmittel) mit dem Suchbegriff „Lipase“ lediglich Präparate porzinen Ursprungs für die orale Anwendung finden⁸⁰.

Auch für das Krankheitsbild der Diabetes-bedingten Pankreasinsuffizienz gibt es keine evidenzbasierten Hinweise, dass fungale Enzyme eine gleichwertige oder sogar bessere Wirkung erzielen könnten als porzine PERT.

Da es keine wissenschaftlich belastbaren Hinweise in Form von Studien oder auch Ausführungen in Leitlinien gibt, die eine mit porzinen Enzymen vergleichbare Wirksamkeit fungaler Enzyme nahelegen, kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein Einsatz fungaler Enzyme Einfluss auf eine eventuelle Indikation von Protonenpumpenhemmern (PPI) oder anderer Medikation haben könnte. Auch geben die in den Stellungnahmen zitierten (Übersichts-)Artikel^{10,11}, die die Problematik der Säureinstabilität der porzinen Enzyme oder Nebenwirkungen von Protonenpumpenhemmern beschreiben, keine Empfehlung für die Anwendung fungaler Enzyme als Alternative zu porzinen PERT. Eher wird in diesen Artikeln darauf hingewiesen, dass z. B. in den Vereinigten Staaten keine nicht-porzinen Pankreasenzyme als Arzneimittel zugelassen sind und Enzympräparate, die nicht als Arzneimittel zugelassen sind, für die Behandlung der Pankreasinsuffizienz ungeeignet sind.

Aufgrund des mangelhaften Nachweises der Hauptwirkung fungaler Enzyme kann auch der Vergleich der Nebenwirkungsprofile von Nortase und Pankreatin-haltigen Arzneimitteln nicht zur Bewertung eines eventuellen Nutzens fungaler Enzyme herangezogen werden.

2) Fungale Enzyme sind ein wichtiger Bestandteil der Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und werden insbesondere bei Unverträglichkeiten oder Ablehnung porziner Enzyme sowie bei enteraler Ernährung angewendet

In den Stellungnahmen wird ausgeführt, dass fungale Enzyme ein wichtiger Bestandteil der Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen seien. Ein großer Vorteil fungaler Enzyme sei, dass sie im Gegensatz zu porzinen Enzymen sondengängig seien und bei enteraler Ernährung zum Einsatz kommen könnten. Die Löslichkeit fungaler Enzyme sei auch bei der Behandlung von Frühgeborenen von großer Bedeutung. Außerdem könnten fungale Enzyme bei Personen eingesetzt werden, die porzine Präparate nicht vertragen oder aufgrund ihrer Überzeugung den Konsum porziner Produkte ablehnten.

B.A.H (mittlerweile Pharma Deutschland e.V.)

Der .B.A.H führt aus, dass gerade in Hinblick auf vulnerable Patientengruppen, hier insbesondere Patienten, die über Sonden versorgt werden oder unter Schluckbeschwerden leiden und die auf die Verordnung fungaler Enzyme angewiesen sind, ein Ausschluss aus der Versorgung das Fehlen einer Therapie bedeuten und dadurch ein Fortschreiten der Erkrankung resultieren kann. Zudem fehlt bei Unverträglichkeit von aus dem Pankreas gewonnen Enzymen eine ent-

78 <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/07/13/2704193/0/en/First-Wave-BioPharma-Announces-Initial-Topline-Results-from-Phase-2-SPAN-Clinical-Trial-Investigating-Enhanced-Adrulipase-Formulation.html> (Zugriff 2024-08-01)

79 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06052293?term=ANG003&rank=1> (Zugriff: 2024-12-03)

80 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (Zugriff 2024-11-20)

sprechende Therapieoption. Patienten, die aus ethischen, kulturellen und religiösen Gründen die Behandlung mit aus Pankreas gewonnen Enzymen ablehnen, können nicht versorgt werden. Bei der Umstellung von bereits mit fungalen Enzymen versorgten Patienten kann es zu Adhärenzproblemen kommen, die die Therapiesicherheit und den Therapieerfolg gefährden.

Betroffene (nicht stellungnahmeberechtigt)

Von Betroffenen wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, fungale Enzyme bei der Behandlung von Säuglingen und Kindern einsetzen zu können. Die Möglichkeit muss erhalten werden, bei der lebenswichtigen Therapie auf Produkte vom Schwein zu verzichten, wenn Betroffenen z. B. vegan oder vegetarisch leben oder andere Gründe für fungale Enzyme sprechen.

BPI

Der BPI führt aus, dass die vom G-BA den nicht aus dem Pankreas gewonnenen Pankreasenzymen negativ zugeschriebene Säurestabilität – unabhängig davon, ob diese Aussage überhaupt zutreffend ist – im Therapiealltag durchaus auch vorteilhaft sein könnte. Beispielfhaft zu nennen ist die Gabe im Rahmen der enteralen Ernährung über eine Sonde.

Auch Unverträglichkeiten gegenüber aus dem Pankreas gewonnenen Pankreasenzymen sowie ethische-religiöse Gründe (Ablehnung von Produkten tierischen Ursprungs) sind zu berücksichtigen und sprechen dafür, zur Sicherung einer guten Therapieadhärenz für entsprechende Patientengruppen eine breite Verfügbarkeit verschiedener Therapieangebote anzustreben.

DCFH (nicht stellungnahmeberechtigt)

Die DCFH führt aus, dass CF eine schwerwiegende, angeborene Stoffwechselkrankheit ist, die das Leben der Betroffenen erheblich beeinträchtigt und deren durchschnittliche Lebenserwartung derzeit bei 39 Jahren liegt. Die Pankreas-Enzymersatztherapie, auch durch Präparate wie Nortase und Pankreafix, auch in Kombination mit Enzymen porciner Herkunft, ist für Menschen mit CF von entscheidender Bedeutung.

Die fungalen Produkte sind nicht nur lebensrettend und fundamental für die Lebenserwartung, sondern können auch für diejenigen unverzichtbar sein, die aus ethischen Gründen, wie Veganismus, oder aufgrund von Unverträglichkeiten keine porcinen Produkte verwenden können. Mit Adrulipase und ANG003, die sich derzeit in klinischen Prüfungen befinden, wären zudem weitere Produkte von vornherein ausgeschlossen! Das findet die DCFH vor dem Hintergrund der für CF-Patienten insgesamt häufig schwierig einzustellenden Enzymersatztherapie unannehmbar. Es braucht dringend MEHR und nicht weniger Optionen.

GPP

Die GPP führt aus, dass der G-BA selbst erläutert, dass nach § 12 Absatz 4 „ein Arzneimittel [als] Therapiestandard gilt, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht“.

Die Verfasserinnen der Stellungnahme leiten vier hochspezialisierte Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF)-Ambulanzen. Ihre Abfrage ergab, dass an allen vier Zentren etwa 8-10% aller über 12-jährigen CF-Patienten mit pflanzlichen Pankreasenzymen versorgt sind. Dies erfolgt entweder zusätzlich zu den tierischen Enzymen, typischerweise bei unzureichender Wirksamkeit derselben, oder aufgrund von religiösen oder anderen Überzeugungen (Muslimische Konfessionen, Vegetarier, Veganer).

In Deutschland leben etwa 4.000 Erwachsene mit Mukoviszidose und 2.000 Kinder, von denen ca. 1.300 älter als 12 Jahre sind. Somit betrifft diese Änderung konservativ geschätzt ca. 400

Patienten in Deutschland. Eine nicht gut eingestellte exokrine Pankreasinsuffizienz führt bei diesen Patienten zu schwerwiegenden, die Lebensqualität stark einschränkenden Symptomen, wie Bauchschmerzen und Durchfälle. Sie erhöht das Risiko der Entwicklung eines distalen, intestinalen Obstruktionsyndroms⁹, eines potentiell lebensbedrohlichen Ereignisses, das aufgrund der möglicherweise notwendigen Darmresektion mit Anlage eines Anus praeter die Lebensqualität stark einschränkt. Bei Jugendlichen im Wachstum kann zudem das Längenwachstum gestört werden und in Anbetracht der regelmäßig aufgrund der verbesserten CF-Lungenbeteiligung zunehmenden Lebenserwartung dieser Patienten wird auch das erhöhte Risiko für die Entstehung von Osteoporose und anderen Folgezuständen der Malabsorption bei diesen Patienten zunehmend zum Tragen kommen¹⁰.

Die GPP führt weiter aus, dass die pflanzlichen Enzyme keinen Wirkungsverlust in Abhängigkeit davon zeigen, ob sie als Pulver oder in Kapseln angewendet wurden, was Ihren Einsatz noch individueller möglich macht, nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen mit Mukoviszidose, die aufgrund Ihres erhöhten Energiebedarfes und/oder mentaler oder physischer Einschränkungen zusätzliche Ernährung über enterale Sonden, benötigen. Bei Letzteren ist eine Auflösung der verabreichten Medikamente notwendig, die mit tierischen Enzymderivaten nicht möglich ist. Somit stellen die pflanzlichen Präparate die einzigen Therapiealternativen für Säuglinge dar, die die Mikropellets aufgrund ihres jungen Alters z. T. nicht akzeptieren, weil sie physiologischerweise keine stückigen Nahrungsmittel tolerieren und für alle Altersstufen bei Sondenernährung.

Durch die fortlaufende Verordnungsfähigkeit der pflanzlichen Pankreasenzyme würde nicht nur der therapeutischen Vielfalt nach § 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V Rechnung getragen, sondern es gäbe auch eine verbesserte Möglichkeit zur individualisierten Therapie der hochkomplexen Erkrankung Mukoviszidose. Hinzu kommt, dass auch religiösen Gründen und individuellen Ernährungsformen bei gleicher Wirksamkeit durch die Verordnungsfähigkeit pflanzlicher Präparate weiter Rechnung getragen werden könnte. Muslimische MitbürgerInnen, unter denen sich auch Mukoviszidosepatienten befinden, weisen mit Recht darauf hin, dass es Alternativen zu den tierischen Präparaten gibt, sodass viele die pflanzlichen Präparate vorziehen, weil diese mit ihren religiösen Grundsätzen im Einklang stehen. Dies betrifft auch Vegetarier und Veganer.

Fabricius und Kollegen

*Prof. Fabricius und Kollegen schreiben, dass im Gegensatz zu Enzymen, die aus tierischem Pankreas gewonnen werden, Pankreasenzyme aus Reispilz- Kulturen in flüssiger Form verfügbar sind, was für Neugeborene und kleine Säuglinge eine deutliche Erleichterung der Applikation mit geringeren Nebenwirkungen darstellt. Seit 2017 haben sie damit gute Erfahrungen bei vielen ihrer neu diagnostizierten kleinen CF-Patient*innen in den ersten Lebensmonaten gemacht (Anzahl: 20). Eine orale Applikation von Mikropellets birgt die realistische Gefahr des Rückstands in Mundfalten des Kindes und infolgedessen einer lokalen enzymatischen Reaktion. Die Auflösbarkeit eines Granulats fungaler Enzyme birgt diese Gefahren nicht. Dies trifft auch für Säuglinge mit exokriner Pankreasinsuffizienz anderer Ursache zu, wie bei Shwachman-Diamond-Syndrom. Da die Diagnose der CF erst seit wenigen Jahren durch das CF-N Neugeborenencreening in den ersten Lebenswochen möglich ist, wo fungale Enzyme in Flüssigform noch unentbehrlich sind und bei gestillten Säuglingen meist als ausschließliche Enzymsubstitution ausreichen, sind die CF-Zentren Deutschlands gerade dabei, erste Daten zu erheben und dies auch in die nächste Bearbeitung der Leitlinie einfließen zu lassen. Für Frühgeborene gibt es bereits überzeugende Daten⁵⁰.*

*Prof. Fabricius und Kollegen führen weiter aus, dass pflanzliche Pankreasenzyme auch von Patient*innen jüdischen oder muslimischen Glaubens akzeptiert werden, denn tierische Pankreasenzyme werden in der Regel aus Schweine-Pankreas gewonnen. Ein Ende der Verordnungsfähigkeit käme gegenüber diesen Religionsgruppen einer Diskriminierung gleich. Das*

*gleiche gilt für Patient*innen, welche sich vegetarisch oder vegan ernähren möchten. Zudem ist bei Patient*innen mit enteraler Sondenernährung, Schluckstörung oder Nahrungsverweigerung und gleichzeitig bestehender exokriner Pankreasinsuffizienz nur mittels der flüssig verfügbaren fungalen Enzyme eine Enzymsubstitution möglich, da die Mikropellets der tierischen Pankreasenzyme die PEG verstopfen.*

Fritsche

Prof. Fritsche führt aus, dass der explizite Wunsch der Patienten nach einer alternativen, gleich wirksamen Therapie mit nicht tierischen Enzympräparaten berücksichtigt werden sollte.

Lau

Frau Lau führt aus, dass die Gabe von fungalen Enzymen auch für muslimische und vegan lebende Personen möglich ist. Auch weist Frau Lau auf die Vorteile der Löslichkeit fungaler Enzyme hin. Nach Lösen in Wasser ist somit eine Gabe in Flüssigkeit möglich und man hat keine Pellets in der Halsfalte der Behandelten. Zudem sind bei fungalen Enzymen die kleineren Kapseln und ein besserer Geschmack der gelösten Enzyme von Vorteil.

Langhorst

Prof. Langhorst führt aus, dass der Erfolg der Substitutionstherapie bei exokriner Pankreasinsuffizienz von diversen Faktoren abhängig ist, die tierisches Pankreatin allein nicht abdecken/gewährleisten kann. Bei den in den folgenden Absätzen beschriebenen Patientengruppierungen würde sich die medizinische Versorgung durch einen Ausschluss der fungalen Enzyme aus der Erstattungsfähigkeit deutlich verschlechtern. Die fungalen Enzyme stellen eine positive Ergänzung der Behandlungsmöglichkeiten im Sinne einer individuellen patientenorientierten Therapie dar, auf die nicht verzichtet werden kann.

Damit eine Therapie wirksam ist, müssen die Patienten sie auch mittragen. Es ist unbestritten, dass Behandlungen, die zu den Bedürfnissen der Patienten passen, zu einer höheren Adhärenz führen, insbesondere, wenn die Patienten, wie bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz, ein Leben lang auf die Therapie (Enzymsubstitution) angewiesen sind. Eine weltanschaulich bedingte Ablehnung von Medikamenten und Medizinprodukten auf tierischer Basis führt jedoch zu weniger Therapietreue oder gar -abbruch. Diesem zunehmenden Patientenbedürfnis kann durch die Behandlung mit fungalen Enzymen Rechnung getragen werden.

Simon-Wagner

Dr. Simon-Wagner führt aus, dass sie mit der sehr guten Wirksamkeit, der einfachen Dosierung ohne umständliches Rechnen und der sehr guten Verträglichkeit von „Nortase“ mit fungalen Enzymen bisher sehr zufrieden war und den Wegfall der Erstattung des Medikaments sehr bedauern würde.

Dr. Simon-Wagner merkt an, dass für muslimische Patienten nach Umsetzung der ins Stellungsverfahren gegebenen Änderung keine Pankreasenzymersatztherapie mehr in Frage käme, da tierisch gewonnene Präparate hier nicht zur Debatte stehen. Das würde für diese Patienten eine deutliche Diskriminierung darstellen.

Simon und Kolleginnen

In ihrer gemeinsamen Stellungnahme führen Frau Simon und Kolleginnen aus, dass sie seit mehreren Jahrzehnten in der Ernährungs- und EnzyMBERATUNG mit Mukoviszidose-Patienten tätig sind.

Aus der Versorgungserfahrung und kurzfristig getätigten Abfragen in den Ambulanzen sei bekannt, dass ca. 20-30 % der Menschen mit Mukoviszidose über 12 Jahren fungale Verdauungsenzyme erhalten. Diese Ergänzung zu den Enzymen tierischen Ursprungs sei seit Jahrzehnten etabliert.

Entsprechend des oben genannten Beschlusses könnten fungale Pankreasenzyme nicht mehr in der Therapie von Menschen mit Mukoviszidose ab 12 Jahren eingesetzt werden.

Die Stellungnehmerinnen befürchten, dass die Änderung zu Versorgungsproblemen sowie gesundheitlichen Einschränkungen in der Altersklasse über 12 Jahren führt.

Weiter führen Frau Simon und Kolleginnen aus, dass 2016 das Neugeborenencreening auf Mukoviszidose eingeführt wurde. Seitdem wird die Pankreasenzymersatztherapie bei pankreasinsuffizienten CF-Säuglingen u. U. schon in der 3.- 4.Lebenswoche initiiert. Bei einem Teil dieser CF-Säuglinge, aber auch Säuglinge mit Shwachman-Diamond-Syndrom, ist die orale Gabe von tierischen Pankreasenzymen in Form von Mikropellets aufgrund des Aspirationsrisikos sowie der Irritationen und Ulcerationen im Mundraum teilweise nicht möglich. Nicht selten kommt es zur Ausscheidung der pankreatischen Mikropellets mit dem Stuhl, die dadurch unwirksam sind. Ein größerer Teil der Säuglinge sind daher auf die fungalen Enzyme in pulverisierter und wasserlöslicher Form angewiesen.

Bei Patienten mit einer zusätzlichen enteralen Ernährung (PEG), z.B. Dysphagie, Essstörung, fortschreitender Mukoviszidose-Erkrankung mit Beatmungspflichtigkeit und/oder Transplantation werden die benötigten Verdauungsenzyme in Form von fungalen Enzymen parallel sondiert verabreicht. Eine Verwendung tierischer Pankreasenzyme ist nicht adäquat möglich, da die Mikropellets nicht sondengängig sind. Es kommt regelmäßig zu Sondenokklusionen.

Ein DIOS ist eine befürchtete Komplikation während dieser Phase, insbesondere nach einer Transplantation, sodass für eine enterale Ernährungstherapie mit einer adäquaten Pankreasenzymersatztherapie gesorgt werden muss.

Ein Mörsern der tierischen Pankreasenzyme (Mikropellets) ist nicht zielführend, da dadurch die magensaftresistente Ummantelung zerstört wird. Dies betrifft neben dem Krankheitsbild der Mukoviszidose auch Patienten mit körperlicher oder geistiger Beeinträchtigung sowie Patienten mit Pankreatektomie, Kurzdarm etc., die oral keine oder nicht ausreichend Nahrung aufnehmen können und auf eine Sondenernährung angewiesen sind.

Für Patienten mit einem CF-assoziierten Diabetes sind sondengängige Enzyme besonders wichtig, da für die Sondennahrung Insulin verabreicht wird und es zu schweren nächtlichen Hypoglykämien kommen kann, wenn die Nahrung aufgrund fehlender Enzyme nur unzureichend resorbiert wird.

Im Sinne des ethischen wie religiösen Gleichberechtigungsansatzes und der Antidiskriminierungsregelungen muss den Patienten, die aus religiösen Gründen Produkte vom Schwein ablehnen, die Möglichkeit geben werden, die vorliegende Pankreasinsuffizienz mit einem fungalen Enzympräparat zu therapieren. Zudem ernährt sich eine stetig wachsende Anzahl an Patienten inzwischen vegetarisch oder vegan. Im Rahmen der o.g. Antidiskriminierungsregelungen sollte dieser Patientengruppe ein fungales Enzympräparat zur Verfügung gestellt werden.

Durch die fortlaufende Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit von fungalen Enzymen bliebe die individuelle Therapiemöglichkeit der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Mukoviszidose bestehen. Die Verbesserung der Verdauungsleistung durch Kombination der Enzympräparate, die höhere Säurestabilität und Option der Wasserlöslichkeit machen fungale Enzyme zu einem unverzichtbaren Medikament in der CF-Therapie.

Repha

Repha führt zu religiösen und ethischen Aspekten aus, dass viele Menschen aus ethischen oder religiösen Gründen auf Arzneimittel tierischer Herkunft verzichten möchten. Die britische wie

die deutsche Leitlinie heben hervor, dass Patientinnen und Patienten über die Herkunft der Enzyme aus Schweinen vor Therapiebeginn informiert werden sollten^{5,7}. Demnach wird auch in Gesundheitssystemen, in denen vegetarische Alternativen zu aus Pankreas gewonnenen Enzymen nicht verfügbar sind, das Problem erkannt, dass religiöse Gruppen die Einnahme von Arzneimitteln aus dem Schwein ablehnen könnten. Zwar beschreiben beide Leitlinien, dass jüdische und muslimische Glaubenslehrer die Einnahme von aus Schweinen gewonnenen Medikamenten erlauben, solange keine Alternativen zur Verfügung stehen^{5,7}.

Dennoch werden manche Patientinnen und Patienten die Therapie mit solchen Medikamenten ablehnen, weil sie ihren religiösen Überzeugungen widerspricht⁸¹; die Therapietreue und der Therapieerfolg sind dadurch gefährdet (siehe z. B. den Fallbericht von Sandow, 2019⁸²). Bei strenger religiöser Auslegung, auf die jeder Gläubige das vom Grundgesetz geschützte Recht hat, könnten Patientinnen und Patienten somit ohne vegetarische Alternative durch eine Ablehnung der Behandlung medizinisch unterversorgt werden.

Die Rechte dieser Patientinnen und Patienten sind zu beachten. Zum Beispiel waren in Deutschland nach einer im Jahr 2021 veröffentlichten Studie zwischen 6,4 und 6,7 % der Bevölkerung muslimischen Glaubens, und fast 70 % gaben an, die Speisevorschriften zu beachten (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (BMI), 2021⁸³). In Deutschland steht mit NORTASE® ein sicheres und wirksames für die Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, das für Vegetarierinnen und Vegetarier geeignet ist und auch von Patientinnen und Patienten eingenommen werden kann, deren Religion die Verwendung von aus Schweinen gewonnenen Produkten verbietet.

Für Patientinnen und Patienten, die mittels Magensonde ernährt werden und eine PERT benötigen, müssen die Enzyme der Sondennahrung beigemischt werden. Dies ist bei den herkömmlichen Pankreatin-Präparaten wegen der ihnen eigenen Galenik und der Säureempfindlichkeit mit einigen Schwierigkeiten verbunden. NORTASE® wird häufig in Krankenhäusern auf Intensivstationen als Mittel der Wahl bei Patientinnen und Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz angewendet⁸⁴. Die Anwendung von NORTASE® über Sonden ist einfach möglich, da NORTASE® säurestabile Enzyme in Pulverform enthält. Die Kapsel kann leicht geöffnet werden und das Enzympulver in Wasser suspendiert werden. Porcine Enzympräparate können nicht so einfach über Sonden appliziert werden. Ferrie et al. beschreiben die Schwierigkeiten, die bestehen, wenn Enzympräparate tierischer Herkunft über Sonden appliziert werden sollen⁵¹. Wird das tierische Produkt vor der Applikation gemörsert und dadurch der magensaftresistente Säureschutz zerstört, so kommt es zum Aktivitätsverlust der Enzyme, wodurch höhere Dosierungen zur Erreichung der gewünschten Wirkung nötig werden. Alternativ müssen Arzneimittel bzw. Pufferlösungen zusätzlich zur Enzymtherapie gegeben werden, was wiederum die Therapiekosten steigert. Werden die Pankreatin-Pellets nicht gemörsert und als Ganzes appliziert, besteht die Gefahr, dass die Sonde verstopft und die Blockade auch nicht mehr gelöst werden kann. Dies kann durch Verwendung saurer Flüssigkeiten verhindert werden, führt aber dazu, dass es zu Interaktionen zwischen den sauren Säften und der Sonde kommt⁵¹. Regelmäßige telefonische und schriftliche Anfragen aus Krankenhäusern belegen das Interesse für die Anwendung von NORTASE® über Sonden.

Auch bei Frühgeborenen, die häufig eine vorübergehende exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen und mit Pankreasenzymen behandelt werden, um das Gedeihen zu fördern, ist die genaue Formulierung der Enzymmischung ganz besonders wichtig⁵⁰. Herkömmliche magensaftresistent überzogene Mikrokügelchen verstopfen die bei den Frühgeborenen zur Ernährung

81 <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-5-2008/wann-ist-ein-arzneimittel-koscher>

82 Muslimischer Patient mit exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI). Erfahrung der Allgemeinmedizinerin Dr. Petra Sandow, Berlin (Vom pharmazeutischen Unternehmer übermitteltes Dokument.)

83 Muslimisches Leben in Deutschland 2020, Studie im Auftrag der Deutschen Islamkonferenz, Forschungsbericht 38

84 Schroeder I et al. Infection 2021; 49(2): 241-8

eingesetzten Sonden leicht⁸⁵. Ein Zerreiben der porcinen Pankreatin-Kügelchen ist allerdings problematisch und führt durch die Aufhebung des Säureschutzes zu schwankenden Enzymaktivitäten im Darm. Mit den gut in Wasser löslichen Rizoenzymen in Pulverform aus NORTASE® ist dagegen eine unkomplizierte Anwendung auch bei Frühgeborenen möglich^{50,85}.

Zu Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen porcine Präparate führt Repha aus, dass für die aus Schweinepankreas gewonnenen Präparate in den entsprechenden Fachinformationen als Kontraindikationen aufgeführt wird „darf nicht eingenommen werden bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen Schweinefleisch (Schweinefleischallergie) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile“²⁹. Für Patientinnen und Patienten mit Schweinefleischallergie kommen Pankreatin-Produkte nicht in Frage. Darüber hinaus sprechen nicht alle Patientinnen und Patienten darauf an. Die klinische Wirksamkeit der Pankreatin-Präparate wird u. a. von den Vor- und Begleiterkrankungen der Patientinnen und Patienten beeinflusst⁵, und viele Pankreatin-Produkte weisen leicht unterschiedliche Wirkungsweisen auf, weshalb empfohlen wird bei mangelnder Wirksamkeit (insbesondere bei veränderter Magenpassage) ein anderes Produkt auszuprobieren⁷. Erfahrungsberichte von betroffenen Patientinnen und Patienten in Selbsthilfe-Foren (z. B. des Arbeitskreises der Pankreatektomierten, AdP e. V.) zeigen regelmäßig, dass diese unter mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Pankreatin-Produkte leiden und zu der Alternative aus fungalen Enzymen wechseln wollen. Für Patientinnen und Patienten, die entweder auf porcine Präparate nicht gut ansprechen bzw. die eine Allergie gegen porcine Präparate aufweisen, stellt NORTASE® momentan die einzige alternative Therapieoption dar.

Bewertung zu 2)

Dem ist zu entgegnen, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel wie „Nortase®“ für versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen erstattungsfähig sind (§ 34 Absatz 1 Satz 5). Dies gilt unabhängig von den Regelungen zur ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in der Anlage I der AM-RL.

Demzufolge ist die Versorgung von Säuglingen und generell Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr sowie Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen nicht Gegenstand der Regelungen in Anlage I und damit für dieses Stellungnahmeverfahren nicht relevant.

Hintergrund der Ausnahme für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr von der Streichung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel für Erwachsene aus dem Leistungskatalog der GKV durch das GKV-Modernisierungsgesetz war die Berücksichtigung der besonderen Bedürfnisse von Familien, während die Versorgung mit derartigen Arzneimitteln für die übrigen Patientengruppen nach der Entscheidung des Gesetzgebers der Eigenverantwortung der Versicherten zugewiesen wurde.

Mit Entwicklungsstörungen sind sowohl Störungen als auch Verzögerungen in der Entwicklung von geistiger oder körperlicher Natur gemeint, wobei die Ausnahme nur in den Fällen greifen soll, in denen ein besonderer medizinischer Versorgungsbedarf besteht (BT-Drs. 15/1525, 86).

Vor dem Hintergrund, dass, auch bei leichter Ausprägung, Mukoviszidose als teilweise Behinderung bewertet wird, ist davon auszugehen, dass bei Jugendlichen mit Mukoviszidose in vielen Fällen eine „Störung der körperlichen Entwicklung“ und damit eine Erstattungsfähigkeit

⁸⁵ Enzymsubstitution mit NORTASE® via Ernährungssonde bei Frühgeborenem mit Perzentilen-flüchtigem Wachstum. Dr. med. Ann Carolin Longardt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, UKSH Kiel (Vom pharmazeutischen Unternehmer übermitteltes Dokument.)

nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel zwischen Vollendung des 12. und 18. Lebensjahrs vorliegt.

Soweit die Stellungnahmen und Rückmeldungen aus der klinischen und ambulanten Versorgung eine für die Behandlung von Patientinnen und Patienten bedeutsame tatsächlich beobachtete Wirksamkeit fungaler Enzyme beschreiben, sind diese nicht geeignet, um einen Therapiestandard zu belegen. Weitere Ausführungen zu Leitlinienempfehlungen und nicht erfüllten Anforderungen von Enzymen fungaler Herkunft für den Nachweis als Therapiestandard einer schwerwiegenden Erkrankung nach § 34 Absatz 1 SGB V finden sich unter der Bewertung zu 1).

Aufgrund des fehlenden Nachweises des Therapiestandards können diese Präparate auch keine Alternative sein, wenn aufgrund von Überzeugung oder Unverträglichkeiten eine Einnahme von porzinen Präparaten abgelehnt wird.

In deutschen Leitlinien für Erwachsene findet sich, wie bereits beschrieben, keine Erwähnung fungaler Enzyme¹⁸ oder, auch mit Blick auf Personenkreise, die porzine Produkte ablehnen, keine Empfehlung fungaler Enzyme⁵.

Für die Ausführungen zum Stellenwert der Nortase® bei enteraler Ernährung wird eine Studie zitiert, die falsch positive Testungen auf Aspergillus-Antigene in Patientinnen und Patienten aus Intensivstationen untersuchte⁵¹ und als mögliche Ursache der falsch positiven Tests eine Gabe von Nortase® identifizierte.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung wurde von den Sachverständigen dargelegt, dass sie fungale Enzyme bei Ernährung per Sonde aufgrund besserer Löslichkeit und Säurestabilität im Vergleich zu porzinen Enzymen bevorzugen würden. Vor dem Hintergrund eines fehlenden Nutznachweises der fungalen Enzyme können die angeführten besseren chemisch-physikalischen Eigenschaften fungaler im Vergleich zu porzinen Enzymen hingegen nicht zur Bewertung eines eventuellen Nutzens fungaler Enzyme herangezogen werden.

Auch die zitierte Leitlinie zu PERT bei enteraler Ernährung⁵³ kann nicht herangezogen werden, um eine etwaige bessere Eignung von Nortase® gegenüber porziner PERT bei Ernährung über Sonde zu darzulegen. Während in der Publikation Anleitungen gegeben werden, wie bei Gabe porziner PERT via Magensonde ein Verstopfen der Sonde zu verhindern ist, werden fungale Enzyme nicht erwähnt.

Die angeführten Literaturstellen, die die Relevanz fungaler Enzyme bei der enteralen Ernährung belegen sollen, sind daher ungeeignet, den Nutzen oder sogar Vorteile von Nortase® gegenüber PERT bei Sondenernährung nachzuweisen.

Zur therapeutischen Vielfalt siehe Bewertung zu Argument 3).

3) Ohne die Verordnungsfähigkeit fungaler Enzyme zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung wird in die Therapiefreiheit des Arztes eingegriffen

.B.A.H

Der .B.A.H führt aus, dass ein Ausschluss der fungalen Enzyme einen Eingriff in die therapeutische Vielfalt bedeutet, der der G-BA gemäß § 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V bei seiner Festlegung, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel zur Anwendung bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können, Rechnung tragen soll. Mit dem Beschluss zum Ausschluss entfällt die Entscheidungsfreiheit des Arztes bezüglich einer weiteren Therapieoption. Die Therapie wäre allein auf Enzyme, die aus dem Pankreas hergestellt werden, beschränkt. Damit fände ein Eingriff in die Therapiefreiheit des Arztes statt.

BPI

Der BPI führt aus, dass es bereits dem Vertragsarzt obliegt, die für den Patienten passende zweckmäßige und wirtschaftliche Therapieoption auszuwählen. Dabei ist es grundsätzlich von Vorteil, wenn viele Therapieoptionen zur Auswahl stehen.

GPP

Die GPP weist ebenfalls auf die therapeutischen Vielfalt nach § 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V hin.

Repha

Repha führt aus, dass bei der Auswahl der in der Anlage I zur AM-RL genannten Medikamente der G-BA gemäß § 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V verpflichtet ist, der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen. Durch die angestrebte Änderung der Nummer 36 wird die therapeutische Vielfalt in unverhältnismäßiger Weise eingeschränkt, da fortan nur noch „aus Pankreas gewonnene“ Verdauungsenzyme, also Arzneimittel tierischen Ursprungs mit deren speziellen Eigenschaften, umfasst wären.

Wie oben dargelegt, sind ernsthafte Zweifel an der Aussage der deutschen Pankreatitis-Leitlinie angebracht und die fungalen Verdauungsenzyme in ihrer Wirksamkeit als vergleichbar mit den porcinen Enzymen, und mit weiteren Vorteilen zu betrachten. Darüber hinaus ist derzeit nur NORTASE® in der Lage, den spezifischen therapeutischen Bedarf bestimmter Patientengruppen zu decken.

Bewertung zu 3)

Dem ist zu entgegnen, dass die Bezugnahme auf § 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V im Fall der fungalen Enzyme nicht trägt. Die „therapeutische Vielfalt“, der gemäß § 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V Rechnung zu tragen ist, bezieht sich auf die besonderen Therapierichtungen (§ 5 Absatz 1 Satz 1 AM-RL, Gesetzesbegründung zum GKV-Modernisierungsgesetz, zu Nummer 22 (§ 34), zu Buchstabe a, zu Doppelbuchstabe aa, zweiter Absatz, BT-Drucksache 15/1525). Ausweislich § 5 AM-RL zählen hierzu Hömoopathie und Anthroposophie. Bei Enzymen fungaler Herkunft handelt es sich weder um homöopathische, noch um anthroposophische Arzneimittel. Bei Enzymen fungaler Herkunft gelten zum Nutznachweis daher die Maßstäbe der evidenzbasierten Medizin.

4) Fungale Enzyme sind eine wichtige Alternative im Falle der immer öfter auftretenden Lieferengpässe bei porcinen Enzymen

In den Stellungnahmen wird auf immer öfter auftretende Lieferschwierigkeiten porciner Enzyme hingewiesen^{86,87}. Hier seien fungale Enzyme eine Alternative und daher zur Sicherstellung der Versorgungssicherheit der Versicherten notwendig.

Bewertung zu 4)

Dem ist zu entgegnen, dass die Möglichkeit des Auftretens von Lieferengpässen bei bestimmten Arzneimitteln nicht dazu führen kann, dass dauerhaft die Anforderungen an den Nachweis des Therapiestandards gemäß § 34 Absatz 1 SGB V gesenkt werden. Unbenommen davon ist

⁸⁶ <https://anwendungen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml?jfwid=D47475D30FAF81B41DE6B7239A51C1E%3A1>

⁸⁷ <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/06/01/wenn-fehlende-zuchtsauen-zu-defekten-fuehren>

es Aufgabe des am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angesiedelten Beirates, die Versorgungslage mit Arzneimitteln kontinuierlich zu beobachten und zu bewerten. Hierzu gehört insbesondere die Unterstützung der Bundesoberbehörden bei der Bewertung der Versorgungsrelevanz eines Lieferengpasses unter Berücksichtigung möglicher bestehender Therapiealternativen sowie die Ausarbeitung von Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungssituation.

5) Vergleichbare Tagestherapiekosten

Repha

Repha führt aus, dass ein Kriterium zu Beurteilung einer möglichen Erstattungsfähigkeit zulasten der GKV nach § 12 Absatz 1 SGB V in der notwendigen Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels besteht.

Ein Vergleich der durch die Behandlung mit NORTASE® der GKV entstehenden Kosten zu den Kosten von Enzymprodukten, die aus tierischem Pankreas gewonnen werden, zeigt, dass NORTASE® keine höheren Kosten verursacht und eine Wirtschaftlichkeit somit gegeben ist.

Tabelle C-1: Tagestherapiekosten zulasten der GKV von NORTASE® und vergleichbaren Enzymprodukten

Produkt	Packungsgröße	Apothekenverkaufspreis (AVP)	Herstellerrabatt	Apothekenrabatt	GKV-Kosten/Stck.	GKV-Tagestherapiekosten ^b
NORTASE®	200 Stck./N3	€ 88,99	€ 3,56	€ 4,45	€ 0,40	€ 1,21 – 7,29
Vergleichsprodukte Pankreatin						
Pankreatin 20.000 Ph. Eur.E	200 Stck./N3	€ 75,29 ^a	-	€ 3,76	€ 0,36	€ 1,07 – 6,44
Pankreatin 25.000 Ph. Eur.E	200 Stck./N3	€ 90,09 ^a	-	€ 4,50	€ 0,43	€ 1,28 – 7,70
Pankreatin 40.000 Ph. Eur.E	200 Stck./N3	€ 131,53 ^a	-	€ 6,58	€ 0,62	€ 1.87 – 11,25
<p><i>a: Festbetrag Pankreatin-Gruppe 1, Stufe 1</i></p> <p><i>b: Basierend auf einem Verbrauch von 1-3 Stck. pro Mahlzeit und 3-6 Mahlzeiten pro Tag (Repha GmbH, 2021; Abbott Laboratories GmbH, 2022)</i></p> <p><i>AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Stck: Stück</i></p>						

Der Apothekenverkaufspreis von NORTASE®, von Vergleichsprodukten sowie Hersteller- und Apothekenrabatte wurden der Lauer-Taxe (Stand 1. Februar 2024) entnommen. Enzymprodukte aus dem Pankreas unterliegen der Festbetragsgruppenbindung (Pankreatin-Gruppe 1, Stufe 1). Der Berechnung wurden Produkte der Wirkstärken von 20.000, 25.000 und 40.000 Ph. Eur.E und die wirtschaftlichsten Packungsgrößen von jeweils 200 Stück (N3) zugrunde gelegt. Für diese Produkte gelten Festbeträge von jeweils 75,29 €, 90,09 € und 131,53 €.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von NORTASE® entstehen keine zusätzlichen Kosten zulasten der GKV. Bei der Einnahme von aus dem Pankreas gewonnenen Enzympräparaten

kann u. U. eine Ko-Medikation mit einem H₂-Rezeptorantagonisten, Protonenpumpenhemmer oder Bicarbonat notwendig werden^{52,53}. Bei mangelnder Wirksamkeit der PERT wird versuchsweise zusätzlich zu den Pankreatin-Präparaten der Einsatz von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptorantagonisten empfohlen (Phillips et al., 2021; Whitcomb et al., 2023). Da dies nicht regelhaft der Fall ist, sind die dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten in der Berechnung nicht ausgewiesen.

Bewertung zu 5)

Dem ist zu entgegenen, dass, unabhängig von den Tagestherapiekosten, aufgrund des fehlenden Nachweises eines Therapiestandards für fungale Enzyme zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung für Erwachsene und Jugendliche ohne Entwicklungsstörungen nur porcine Enzyme verordnet werden können. Eine Verordnung fungaler Enzyme kann aufgrund dieses fehlenden Nachweises als Therapiestandard grundsätzlich nicht wirtschaftlich sein.

6) Finanzielle Belastung von chronisch Kranken steigt bei Ausschluss

Von verschiedener Seite wird auf die zusätzliche finanzielle Belastung hingewiesen, die eine fehlende Verordnungsfähigkeit fungaler Enzyme zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen für die schwer erkrankten Versicherten bedeuten würde.

Bewertung zu 6)

Dem ist zu entgegenen, dass eine ausnahmsweise Erstattung von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen durch den Gesetzgeber für Erwachsene lediglich für den Therapiestandard von schwerwiegenden Erkrankungen vorgesehen ist. Die Streichung der nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel für Erwachsene aus dem Leistungskatalog der GKV durch das GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) wurde durch den Gesetzgeber damit begründet, dass die Kosten für diese Arzneimittel im unteren Preisbereich liegen und so die Herausnahme dieser Arzneimittel aus der Leistungspflicht der GKV für den einzelnen Versicherten sozial vertretbar ist⁸⁸.

Siehe auch Bewertung zu 1. Und 2.

7) Mangelnde Einbeziehung von Betroffenen und ihrer Vertretung

DCFH (nicht stellungnahmeberechtigt)

Die DCFH kritisiert die mangelnde Einbeziehung von CF-Patient:innen und ihren Vertretenden in den Entscheidungsprozess. Informationen der DCFH zufolge wurden Personen mit CF nicht in dieses Verfahren einbezogen. Zudem wurde der DCFH die Möglichkeit verwehrt, ihre Standpunkte im Rahmen einer Anhörung darzulegen.

Keine der 14 verfahrensinvolvierten Fachgesellschaften verfügt über Expertise in den komplexen Details einer individuell eingestellten PERT bei CF.

Die DCFH fordert daher mit Nachdruck die Rücknahme des aktuellen Beschlusses und eine Neubewertung unter Einbeziehung von Patient:innenvertretern, CF-Spezialisten und wissenschaftlichen Belegen, die die Bedeutung und Notwendigkeit von PERT-Produkten, die nicht porcinen Ursprungs sind, hervorheben. Es ist von größter Wichtigkeit, dass alle Betroffenen Zugang zu den für sie besten Therapieoptionen haben, um ihre Lebensqualität und Lebenserwartung zu verbessern.

Abschließend möchte die DCFH betonen, dass die Auswirkungen dieses Beschlusses weitreichend sind und das Leben vieler CF-Patient:innen direkt beeinflussen.

Bewertung zu 7)

Dem ist zu entgegnen, dass nach § 140f Absatz 2 SGB V für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen auf Bundesebene maßgebliche Organisationen ein Mitberatungsrecht erhalten. Die Organisationen benennen hierzu sachkundige Personen. Die DCFH gehört nicht zu den genannten Stellungnahmeberechtigten im Sinne des § 92 Absatz 3a SGB V.

Näheres zu den Voraussetzungen der Anerkennung der für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen auf Bundesebene, insbesondere zu den Erfordernissen an die Organisationsform und die Offenlegung der Finanzierung, sowie zum Verfahren der Patientenbeteiligung findet sich auch in der vom BMG gemäß § 140g SGB V verfassten Patientenbeteiligungsverordnung vom 19.12.2003⁸⁹.

Die Teilnahme an der in den Stellungnahmen erwähnten (mündlichen) Anhörung hängt von der Stellungnahmeberechtigung der Organisationen oder Sachverständigen ab und findet gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO)⁹⁰ im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren statt (1. Kapitel § 12 VerfO).

Bei den vom Gemeinsamen Bundesausschuss angeschriebenen Organisationen handelt es sich um den auf Grundlage des § 92 Absatz 3a SGB V ermittelten Stellungnehmerkreis für Änderungen der AM-RL. Gemäß dem § 92 Absatz 3a SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss vor der Entscheidung über die Richtlinien zur Verordnung von Arzneimitteln den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Stellungnahmen sind in die Entscheidung einzubeziehen.

Alle im Rahmen des Verfahrens zur Änderung der AM-RL Anlage I Nummer 36 eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen wurden jedoch unabhängig von einer Stellungnahmeberechtigung der verfassenden Organisationen oder Personen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ausgewertet.

8) Sonstiges

Lau

Frau Lau führt aus, dass auch die unterschiedliche Zusammensetzung des Darmes berücksichtigt werden sollte.

Bewertung zu 8)

Zum Einfluss der Nortase oder fungaler Enzyme allgemein auf die Darmmikrobiota des Menschen sind dem Gemeinsamen Bundesausschuss keine wissenschaftlich fundierten Daten bekannt und wurden auch nicht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingebracht.

89 <https://www.gesetze-im-internet.de/patbeteiligungsv/BJNR275300003.html>

90 <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>

Zusammenfassung

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vorgebracht, dass durch die Anpassung der Richtlinie hin zu einer alleinigen Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen von aus dem Pankreas gewonnenen Enzymen bei chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe, ein Ausschluss von Enzymen fungaler Herkunft vorgenommen werde, der nicht evidenzbasiert sei.

Dem ist zu entgegnen, dass gemäß § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V i. V. m. § 12 Absatz 4 AM-RL bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ausnahmsweise nur solche Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen erstattungspflichtig sein können, die den Therapiestandard bei schwerwiegenden Erkrankungen darstellen. Der Nachweis, dass ein Wirkstoff den Therapiestandard darstellt, hat dabei auf Erkenntnissen aus der evidenzbasierten Medizin zu beruhen. Da keine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin genügende Studien zum Einsatz fungaler Enzyme als Therapiestandard bei schwerwiegenden Erkrankungen und auch keine dahingehenden Leitlinienempfehlungen für Erwachsene identifiziert werden konnten, kann die Anwendung fungaler Enzyme nicht als dem Therapiestandard entsprechend betrachtet werden. Mit Blick auf die vorhandene Evidenzlage ist daher festzustellen, dass die Anforderungen an eine Erstattungsfähigkeit nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V i. V. m. § 12 Absatz 4 AM-RL für fungale Enzyme nicht erfüllt sind.

Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und trotz Nachfragen im Rahmen der mündlichen Anhörung wurden keine geeigneten Studien oder Leitlinienempfehlungen für die Anwendung fungaler Enzyme bei chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder der Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe vorgelegt.

Soweit die Stellungnahmen und Rückmeldungen aus der klinischen und ambulanten Versorgung eine für die Behandlung von Patientinnen und Patienten bedeutsame tatsächlich beobachtete Wirksamkeit von fungalen Enzymen beschreiben, sind diese nicht geeignet, einen Therapiestandard zu belegen. Vielmehr wären nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin durchgeführte klinische Studien angezeigt, um nachzuweisen, dass Enzyme fungaler Herkunft ebenso wie Enzyme porciner Herkunft den Therapiestandard für die Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose oder funktioneller Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe darstellen.

Ohne einen solchen Nachweis ist gemäß § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V i. V. m. § 12 Absatz 4 AM-RL für fungale Enzyme keine Verordnung bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ohne Entwicklungsstörungen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung möglich.

Für den Fall, dass zukünftig nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin durchgeführte klinische Studien auch für Enzyme fungaler Herkunft den Therapiestandard nachweisen könnten, wird darauf verwiesen, dass die pharmazeutischen Unternehmen gemäß § 34 Absatz 6 SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss einen Antrag zur Aufnahme ihrer Arzneimittel in die OTC-Übersicht stellen können. Die Anträge müssen ausreichend begründet und die erforderlichen Nachweise dem Antrag beigefügt sein.

Den Einwänden wird nicht gefolgt.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Anlage I (OTC-Übersicht) – Nummer 36
(Pankreasenzyme)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. November 2024

von 15:32 Uhr bis 16:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Repha GmbH**:

Herr Dr. Wonnemann

Herr Dr. Lipowicz

Angemeldete Teilnehmende des **Pharma Deutschland e. V.**:

Frauten Haaf

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)**:

Frau Dr. Hammermann

Frau Prof. Dr. Dittrich

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Ulm**:

Frau Prof. Fabricius

Angemeldeter Teilnehmender der **Sozialstiftung Bamberg/Klinikum Bamberg**:

Herr Prof. Langhorst

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Gießen und Marburg**:

Frau Simon

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar**:

Frau Palm

Beginn der Anhörung: 15:32 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung Änderung der Anlage I OTC-Übersicht Nr. 36 Pankreasenzyme. Hier soll eine nach dem Stellungnahmeentwurf kleine, aber doch in der Versorgungspraxis zu allerlei Aufregung und zu einer Reihe von Stellungnahmen geführt habende Veränderung vorgenommen werden. Hier wird nach dem Stellungnahmeverfahren das Wort „Pankreasenzyme“ durch „aus dem Pankreas gewonnene Enzyme“ ersetzt. Das wirft eine Reihe von Fragestellungen auf, über die wir uns heute unterhalten wollen und müssen.

Im Stellungnahmeverfahren haben wir Stellungnahmen erhalten von der Repha GmbH, dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Pharma Deutschland, der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herrn Professor Fritsche vom Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, München, Herrn Professor Langhorst aus Bamberg, Frau Lau als Diätassistentin, Frau Müller, Praxis für Ernährungstherapie, Frau Dr. Simon-Wagner, Internistin und Diabetologin, eine gemeinsame Stellungnahme der Professorin Fabricius mit den Professoren Debatin und Bode vom Universitätsklinikum Ulm und eine gemeinsame Stellungnahme von Frau Simon, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Frau Schlüter, Medizinische Hochschule Hannover, und Frau Palm vom Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar. Daneben haben wir eine Reihe von Eingaben von nicht stellungnahmeberechtigten Eltern von Betroffenen und von der Deutschen CF-Hilfe bekommen.

Der wesentliche Inhalt ist: Die Änderung der Regelung zu den Pankreasenzymen sei nicht evidenzbasiert. Die Wirksamkeit von Enzymen fungaler Herkunft sei durch zahlreiche Studien und die Zulassung von Nortase belegt. Für den Stellungnahmeentwurf seien keine Leitlinien zu Mukoviszidose berücksichtigt worden. Die in der Begründung des Beschlusses angeführte Inaktivierung fungaler Enzyme in Gegenwart von Gallensäuren sei nicht ausreichend belegt, widerlegbar oder in ihrem Ausmaß für eine Wirkungseinschränkung nicht relevant.

Weiter wird vorgetragen: Ohne fungale Enzyme könne man Versicherte jüdischen oder muslimischen Glaubens oder Menschen, die aus Überzeugung auf tierische Produkte verzichten, nicht angemessen behandeln. Fungale Enzyme seien ein wichtiger Bestandteil der Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Schätzungen zufolge erhielten 8 bis 30 Prozent der Jugendlichen und Erwachsenen mit Mukoviszidose fungale Verdauungsenzyme.

Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die Säurestabilität fungaler Enzyme einen Vorteil gegenüber porzinen Enzymen bei pathologisch erniedrigtem pH-Wert im Darm darstelle. Es wird ausgeführt, dass die Löslichkeit fungaler Enzyme einen Vorteil bei Ernährung per Sonde darstelle.

Letztlich wird darauf hingewiesen, dass ohne die Verordnungsfähigkeit fungaler Enzyme zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in die Therapiefreiheit des Arztes eingegriffen würde. Fungale Enzyme seien eine wichtige Alternative im Falle der immer öfter auftretenden Lieferengpässe bei Enzymen porziner Herkunft. Die Tagestherapiekosten von Nortase und porzinen Enzymen seien vergleichbar. Chronisch Kranke würden durch diese Änderung der OTC-Übersicht weiter finanziell belastet.

Das ist im Wesentlichen das, was vorgetragen worden ist. Ich würde gerne als erstes eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer richten, der Nortase vertreibt. Können Sie uns sagen, in welchen Ländern Nortase als Arzneimittel zugelassen ist?

Herr Dr. Wonnemann (Repha): Ich spreche hier für die Repha. Nortase ist derzeit nur in Deutschland als Arzneimittel zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich muss an der Stelle noch die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Repha müssten anwesend sein Herr Dr. Wonnemann und Herr Dr. Lipowicz, für Pharma Deutschland Frau ten Haaf, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Frau Dr. Hammermann und Frau Professor Dr. Dittrich, für das Universitätsklinikum Ulm Frau Professor Fabricius, für die Sozialstiftung Bamberg vom Klinikum Bamberg Herr Professor Langhorst, für das Universitätsklinikum Gießen und Marburg Frau Simon sowie für das Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin in Homburg/Saar Frau Palm.

Ich habe einige Fragen an die Sachverständigen. Wir haben uns wirklich Mühe gegeben, weil das mit allerlei Aufregung im Vorfeld und auch jetzt im Stellungnahmeverfahren behaftet war. Wir konnten trotz aller Mühewaltung keine Leitlinie identifizieren, die fungale Enzyme zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose bei Jugendlichen oder Erwachsenen empfiehlt, obwohl der Wirkstoff Nortase, von dem wir gehört haben, dass er nur in Deutschland zugelassen ist, hier schon seit über 30 Jahren zugelassen ist. Lediglich für mukoviszidosekranke Säuglinge und Kleinkinder bis zu zwei Jahren, die hier ausdrücklich nicht betroffen sind, wurde eine Kann-Empfehlung mit Empfehlungsgrad 0 in einer Leitlinie identifiziert, die vorschlägt, bei ungenügendem Therapieerfolg mit porzinen Enzymen einen Versuch mit fungalen Enzymen zu starten. Auch konnte keine ausreichende Evidenz in Form klinischer Studien identifiziert werden.

Wie kann man sich diese Diskrepanz zwischen den Leitlinien, Empfehlungen für Erwachsene mit endokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose und der in den Stellungnahmen beschriebenen beobachteten Wirksamkeit der Enzyme fungalen Ursprungs erklären? Was ich ausklammern möchte, ist der religiöse Kontext. Ich kann ein Stück weit verstehen, dass man sagt, das kann Probleme geben. Das setzt aber auf alle Fälle voraus, dass man mit wirksamen Therapiealternativen interagiert. Vielleicht können Sie mir die Leitliniensituation darstellen. Bitte ein X in den Chat schreiben – den kann ich sehen – oder versuchen, so die Hand zu heben. Da müssen wir alle aufpassen. Ich habe gesehen, Herr Wonnemann vom pU hat sich gemeldet. Das ist zwar nicht der angesprochene Fachsachverständige, aber Sie haben trotzdem das Wort, Herr Wonnemann.

Herr Dr. Wonnemann (Repha): Herr Professor Hecken, Sie haben es in Ihrem Eingangsstatement gesagt. Für uns in Deutschland ist die S3-Leitlinie Pankreatitis der DGVS ganz wichtig. Hier gibt es eine Aussage, die Sie vom G-BA wörtlich übernommen haben. Dort steht, dass die fungalen Enzyme weniger günstige biochemische Eigenschaften hätten und dass es eine rasche Inaktivierung in Gegenwart niedriger Gallensäurekonzentrationen gibt. Sie haben auch angedeutet, dass es mehrere Publikationen gibt, die das nicht belegen können. Wir haben allein vier Publikationen gefunden, auch neueren Datums, in denen wir sogar eine Überlegenheit, zum Beispiel von Nortase gegenüber Pankreatin bei ansteigender Gallensäurekonzentration bis 10 Millimolar finden. Wir halten diese Aussage, die übrigens in der S3-Leitlinie nirgends referenziert ist, sodass sich Ärzte, die die Leitlinie lesen, keinen direkten Einblick verschaffen können, wie evident richtig diese Aussage ist, für nicht richtig und nicht haltbar. Tatsächlich ist es so, dass sonst fungale Enzyme in dem Kontext nicht empfohlen werden, obwohl wir ein zugelassenes Arzneimittel haben, wie Sie schon angedeutet haben, und es auch klinische Studien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt müsste jemand die Leitlinie verteidigen. Wir nehmen jetzt die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, das Universitätsklinikum Gießen/Marburg, Homburg/Saar, Frau Professor Fabricius. Ist die Leitlinie falsch? Wo ist die Evidenz, die belegt, dass die Leitlinie falsch ist? Das ist hier die Kernfrage. Herr Wonnemann hat gesagt, es steht zwar in der Leitlinie, stimmt aber nicht. Die Evidenz ist eine andere.

Ich habe gesagt, wir haben nach Evidenz gesucht und auch nach 30 Jahren keine anderweitige Evidenz gefunden, sondern eine Kann-Empfehlung für Kinder mit Mukoviszidose, eine Kann-Empfehlung, die die hier vorgesehene Limitation aber in keiner Form betrifft, weil wir hier ausdrücklich nur von Pankreasenzym-Einsatz bei Erwachsenen sprechen. Jetzt klammern wir die religiösen Aspekte jüdischen Glaubens, muslimischen Glaubens oder anderen Glaubens aus. Wir sprechen hier über Schweinepankreas und daraus gewonnene Extrakte. Wenn ich sage, ich möchte kein Schwein haben, sind das Dinge, über die man diskutieren kann. Wo ist die Evidenz, auf die wir uns berufen? Auch der BPI oder Pharma Deutschland sind herzlich eingeladen, möglicherweise zu helfen; denn wir sind nicht hier, um irgendwelche allgemeinen Betrachtungen über die Welt anzustellen, sondern evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen. – Frau Professor Fabricius, bitte.

Frau Prof. Fabricius (Universitätsklinikum Ulm): Ich möchte bezogen auf die S3-Linie Pankreatitis anführen, dass dort nicht belegt ist, dass es zu einer angeblich raschen Inaktivierung in Gegenwart niedriger Gallenkonzentrationen bei fungalen Enzympräparaten kommt. Man muss sagen, in der Leitlinie ist keine Literatur angeführt, die diese Aussage belegt. Das würde ich als erstes konstatieren.

Ich habe eine eigene Recherche durchgeführt und gerade einmal eine Reduktion der Aktivität um 25 Prozent bei sehr hohen Gallensalzkonzentrationen gefunden. Das ist die Publikation von Bayer et al., die etwas älter ist, mittelalt, von 2022. Da ist die Frage, ob das, was die S3-Leitlinie konstatiert, dort wirklich mit ausreichenden Publikationen belegt ist. Andersherum gesagt, das müssen wir vielleicht in einer systematischen Untersuchung belegen. Bei unseren ungefähr 20 Patientinnen und Patienten im Säuglingsalter mit Mukoviszidose muss man sagen, wir haben am Anfang, und wir haben seit 2017 gerade bei den noch mit Muttermilch ernährten Säuglingen, bei denen die Präparate sehr gut wirksam sind und auch die einzigen, die wir in flüssiger Form zur Verfügung haben, Flüssigformulation, also flüssige Reispilzkulturpräparate, benutzt, während die aus Schweinepankreas gewonnen kleinen Granulatkügelchen manchmal noch nicht gut geschluckt werden können.

Das ist etwas, bei dem wir uns an die eigene Nase fassen müssen, dass wir diese Erfahrungen, die wir gesammelt haben, nicht gleich systematisch erhoben haben. Aber die Mikropellets bergen gerade bei den ganz kleinen Patientinnen und Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz die realistische Gefahr des Rückstands in den Mundfalten des Kindes, in der Wangentasche und infolgedessen einer lokalen enzymatischen Enzymreaktion, sodass gerade die Auflösbarkeit des Granulats fungaler Enzyme für uns ein Vorteil ist.

Aber auch da müssen wir sagen, können wir nicht mit großer Evidenz aufwarten. Wir können andersherum aber auch nicht die Evidenz einfach akzeptieren, dass die fungalen Enzyme so instabil sind und so schlecht wirken. So kann man, glaube ich, auch nicht argumentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gehe zunächst davon aus, dass S3-Leitlinien eine gewisse innere Schlüssigkeit haben, egal, ob es für einzelne Dinge Belegstellen gibt. Ich weise nur noch einmal darauf hin, wir sprechen hier darüber, dass klargestellt wird, dass die Verordnung fungaler Enzyme für Erwachsene nicht zulasten der GKV erfolgen kann, sodass die von Ihnen im ersten Teil für mich absolut nachvollziehbaren Argumente, was die Darreichungsform angeht, was möglicherweise auch Interventionen von Eltern und Großeltern angeht, die aus religiösen Prädispositionen sagen, ich will nicht, dass meinem Kind oder meinem Enkel irgendetwas angetan wird, dass man das zunächst abhaken kann, solange wir nicht von Erwachsenen sprechen. – Herzlichen Dank für diesen Hinweis, Frau Professor Fabricius. Herr Wonnemann hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Wonnemann (Repha): Ich habe mich gemeldet, um zu bekräftigen, dass wir diese fehlende Referenzierung, das wurde gerade gesagt, auch nicht ganz verstehen. Ich habe ausgeführt, dass wir nur Arbeiten gefunden haben, die diese Aussage nicht belegen. Wir haben hier ein zugelassenes Arzneimittel, von dem ich denke, dass der G-BA die generelle Wirksamkeit von Nortase nicht anzweifelt. Sie haben selbst ausgeführt, für Kinder bis 12 Jahre

bzw. für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis 18 wird sich an der Verordnungsfähigkeit nichts ändern. Das wollte ich nur nachtragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Professor Langhorst hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Langhorst (Sozialstiftung Bamberg/Klinikum Bamberg): Vielen Dank für die intensive Diskussion. Ich bin als Leitlinienbeauftragter von zwei Fachgesellschaften und selber als Gastroenterologe an der Erstellung verschiedener Leitlinien sozusagen als Co-Autor involviert, allerdings nicht bei dieser, der chronischen Pankreatitis. Berichtigen Sie mich, wenn ich falsch liege, aber grundsätzlich ist die Substitution von Pankreasenzymen akzeptiert. Es ist nicht in erster Linie differenziert, ob das fungale oder Schweinepankreas-Präparate sind. Es ist nur in einer Fußnote ausgeführt, dass aus Sicht der Leitlinienautoren eine Einschränkung im Hinblick auf den pH-Wert besteht.

Es gibt aber gerade im Erwachsenenalter verschiedene Bereiche, die zunehmend von Bedeutung sind. Ich habe recherchiert, dass sich aktuell in Deutschland nach einer Allensbach-Umfrage 8,2 Millionen Menschen vegetarisch ernähren und 1,5 Millionen vegan. Das heißt nicht, dass die alle auf dieses Präparat, auf Pankreatin-Präparate, verzichten würden. Aber das ist ein relevanter Bestandteil dieser Menschen. Das heißt, das ist eine Situation, die zunehmend von Bedeutung ist, abgesehen davon, dass auch die religiösen Gründe eine Rolle spielen.

Auf Basis des pH-Werts gibt es aus der Grundlagenforschung sogar gute Daten, die eher dafür sprechen, dass gerade in den Randgebieten, wenn Bikarbonat aufgrund einer Einschränkung der Funktion nicht mehr ausreichend gebildet wird oder wenn der pH-Wert besonders hoch, besonders niedrig ist, das Präparat trotz alledem weiterhin Wirkung erzielt. Das deckt sich mit meiner klinischen Erfahrung. Wir haben einen großen Anteil an Patienten, die explizit mit diesem Präparat gut eingestellt werden können und davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Wortmeldungen?

Frau Prof. Dr. Dittrich (GPP): Ja, durchaus. Es sind mindestens noch drei vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz entspannt bleiben. Ich frage hier, weil ich das nicht alles im Blick habe, und dann werden Sie aufgerufen. Es besteht kein Anlass, in Erregungszustände irgendwelcher Art zu kommen. Ich sehe als erstes Frau Palm. Zunächst Frau Palm, und dann gehen wir weiter.

Frau Palm (Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar): Ich danke zunächst für die Einladung. Ich habe selbst an der S3-Leitlinie zur Behandlung des Mukoviszidose-Kindes in den ersten zwei Lebensjahren mitgearbeitet. Mir war es damals sehr wichtig, dass die fungalen Enzyme hineinkommen. Es ist mit Pannen aufgenommen worden, weil wir zuerst immer die porzinen probieren. Aber wenn die sich nicht auflösen, dann bringt es nichts. Wir brauchen eine flüssige Variante.

Die alten S1-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung des Mukoviszidose-Patienten, Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz sind leider abgelaufen. Wir haben noch keine Truppe zusammenstellen können, um diese neu zu schreiben. In dieser wären die fungalen Enzyme mit Sicherheit platziert worden. Es gibt neue Leitlinien zur exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Mukoviszidose auf dem europäischen Gebiet. Darin wurden sie nicht aufgenommen, weil sie auf dem Markt nicht zur Verfügung stehen. Wir sind dankbar, dass wir sie haben.

Ich möchte gerne die Gelegenheit nutzen und Ihnen auf die Schnelle vier Beispiele nennen: das Beispiel Helen, vier Monate alter Säugling, mit Mekoniumileus, auf die Welt gekommen mit massiven Verdauungsproblemen. Die Enzyme haben sich nicht aufgelöst. Sie waren im Stomabeutel so angekommen, wie wir sie gegeben haben. Aktuell ist das Baby vier Monate alt, hat ein Längensollgewicht von 95 Prozent und tatsächlich nur mit Rizoenzymen. Ich habe

letzte Woche versucht, wieder mit Schweinepankreas hineinzugehen. Es hat nicht funktioniert. Wir werden einen Monat, zwei, drei weitermachen und es dann erneut probieren.

Halil ist ein sechzehnjähriger Junge. Er war letzten Freitag bei mir. Er hat eine Nonsense-Mutation, sprich: er kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Modulatoren erhalten. Er bekommt ein Drittel Rizoenzyme, zwei Drittel porcine Enzympräparate. Damit liegt er bei der BMI-Perzentile bei 13. Wir wollen dem definitiv keine PPI, also keinen Säureblocker, geben, weil er diese Probleme hat und wir Sorge vor SIBO haben. Wir wollen keine bakterielle Übersiedlung haben.

Dann war letzte Woche Leif bei mir. Leif ist 18 Jahre alt. Er hat eine Trippeltherapie, er hat Kaftrio, ein großartiges Gewicht, ist Sportler. Wir haben bei ihm, trotzdem er Kaftrio hat, einen Auslassversuch gemacht, weil sich unter Kaftrio in der Regel die Bicarbonatsekretion verbessert. Wir haben es probiert. Er hat sofort angerufen und gesagt, es hat überhaupt nichts gebracht. Es ging sofort wieder mit Fettstühlen los. Auch er hat ein Drittel der Dosis als Rizoenzyme, zwei Drittel Pankreatin.

Letztes Beispiel ist Jens. Jens liegt auf Station zur Transplantation. Ihm geht es sehr schlecht. Er hat eine kontrollierte Langzeitnarkose, hat eine PEG liegen. Wir ernähren ihn über die PEG. Die Rizoenzyme sind nicht pankreasgängig, nicht sondengängig. Wenn wir sie mörsern würden, würden sie von der Salzsäure des Magens zerstört werden. Also funktionieren da die Rizoenzyme. Wir wollen ihn definitiv nicht ausschließlich parenteral ernähren, weil er eine schwere Leberbeteiligung hat und weil wir auch die große DIOS-Problematik nach Transplantation sehen.

Ich denke, das sind vier Beispiele aus unserer Ambulanz. Ich habe heute Morgen nachgerechnet, wir haben 29 Prozent entweder rein, das sind die Säuglinge, aber alle anderen additiv bzw. mit einem gewissen Prozentsatz Rizoenzyme. Es wäre für uns tragisch, wenn wir die nicht mehr hätten. Ich sehe auch nicht die Not, etwas, das auf dem Markt ist und funktioniert, herausnehmen zu müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Palm, für diese Beispiele und Hinweise. – Jetzt habe ich Frau Dr. Hammermann, dann Frau Professor Dittrich und Frau Professor Fabricius. Frau Hammermann, bitte.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Vielen Dank, dass ich hier etwas sagen darf. Sie haben mich mit der Leitlinie für die Kinder und in den ersten beiden Lebensjahren bei CF angesprochen, da ich federführend dabei war. Letztendlich kommt diese Kann-Empfehlung dadurch zustande, dass die Evidenz fehlt. Frau Palm und der Hersteller haben es gesagt. Wir haben das Glück, dass dieses Präparat in Deutschland schon seit Jahrzehnten zur Verfügung steht. Das ist in anderen Ländern nicht so. Dementsprechend gibt es wenige oder keine Studien und Veröffentlichungen und keine internationalen Empfehlungen dazu, weil es nicht zur Verfügung steht. Nichtsdestotrotz wissen wir, neben den Vorteilen im Säuglings- und Kleinkindesalter – und das sind Empfehlungen, die tatsächlich auch in internationalen, gerade die Mukoviszidose betreffenden Portalen und Veröffentlichungen gemacht werden –, dass teilweise mit einem einzelnen Präparat eine Pankreaslipase nicht ausreichend behandelbar ist und dass es die Empfehlung gibt, verschiedene Präparate zu mischen, um eine bessere Effektivität zu erhalten.

Wir haben hier den Vorteil, dass es in der Klinik deutlich effektiver ist, eine Pankreaslipase mit einer Rizolipase zu mischen und da eine noch bessere Effektivität herauszuholen als von zwei unterschiedlichen Herstellern, bei denen es sicher leichte Unterschiede gibt, das zu machen.

Solche Studien gibt es nicht. Es gibt einige Vergleiche von einem Hersteller zum nächsten, aber diese Vergleiche, in welchem Mischungsverhältnis, das ist bei einer seltenen Erkrankung wie so oft etwas, das sich schwer in Studien darstellen lässt.

Das nächste Problem, das Frau Palm bei den Säuglingen und bei der Sondenernährung dargestellt hat, ist: Wir haben nicht nur die Schwerstkranken vor Transplantation, die über Sonde ernährt werden, sondern auch Erwachsene, die nächtlich, sozusagen jede Nacht über die Sonde zusätzlich enterale Ernährung bekommen, um ihren Ernährungsstatus zu erhalten. Sie müssten dafür auch Enzyme dazu nehmen. Die Kapseln bzw. der Inhalt der Kapseln mit Pankreasenzymen, diese Kügelchen, sind nicht sondengängig. Das heißt, man kann das über die Sonde nicht mitgeben. Das ist ein deutliches Problem, das auch vor dem Erwachsenenalter keinen Halt macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hammermann. – Jetzt Frau Professor Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (GPP): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich glaube, es ist etwas problematisch, diese Leitlinie für die chronische Pankreatitis mit der Mukoviszidose gleichzusetzen, weil die Verdauungssituation bei der Mukoviszidose doch etwas komplexer ist, weil Sie in dem Defekt des Chloridkanals auch einen Defekt der Bicarbonatsekretion haben. Der pH-Wert unserer Patienten ist dort, wo die Pankreasenzyme wirken sollen, sehr variabel.

Bei den tierischen Pankreasenzymen haben Sie ein enges pH-Optimum, das vorhanden sein muss, sonst wirken die nicht. Das ist bei unseren Patienten aber nicht unbedingt der Fall. Deshalb brauchen sie eine Variabilität. Das können aber nur fungale Enzyme herstellen. Das heißt, unter Umständen würden die meisten Patienten besser mit einem fungalen Enzym fahren, wenn es diese in der verkapselten Form gibt. Die gibt es aber nicht.

Das sind Studien, das hat Frau Hammermann gesagt, die extrem schwierig durchzuführen sind. Ich bin im Board des europäischen klinischen Studiennetzwerkes. Es sind mehrere Studien in den letzten 20 Jahren gescheitert, weil es sehr schwierig ist, Patienten, die diese Enzyme zu jeder Mahlzeit nehmen müssen, die darauf komplett angewiesen sind, in Studien zu bringen, in denen sie das ganze Regime umstellen, ohne die Patienten zu gefährden. Das sind sehr diffizile Studien.

Wenn Sie diese Einschränkungen machen, ausschließlich auf tierische Enzyme zurückgreifen zu wollen, kann ich nur sagen, wir haben im Moment zwei neue Studien in der Pipeline, die wir gerne durchführen würden, um diese fehlende Evidenz zu belegen. Aber die Arzneimittelhersteller werden kein großes Interesse daran haben, diese Studien durchzuführen, wenn Sie von vornherein ausschließen, dass neue Präparate, die nicht tierischen Ursprungs sind, auf den Markt kommen können und dort eine Berechtigung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir schließen das nicht von vornherein aus. Wir schließen das hier aus, weil wir bislang die Evidenz nicht gefunden haben. Um vielleicht den Evidenzkörper zu finden, machen wir heute die Anhörung. Deshalb versuchen wir, uns hier schlau zu machen. Es hat keiner gesagt, wir wollen unbedingt Schweinepankreas in Mukoviszidose-Kinder oder irgendwie Pankreasgeschädigte einprägen, sondern wir haben gesagt, wir sehen hier einen unterschiedlichen Grad an Evidenz, und wir hören seit einer halben Stunde, okay, es gibt Gründe dafür. Das müssen wir uns dann am Ende des Tages anschauen. Aber es hindert niemand den Hersteller des seit 30 Jahren im Vertrieb befindlichen, nur in Deutschland zugelassenen Arzneimittels daran, uns in einer Studie all das Wissen zur Verfügung zu stellen, das wir bröckchenweise im Verlauf dieser Anhörung bekommen. Es ist auch der Sinn eines solchen Anhörungsverfahrens, dass man schaut, wie es aussieht. – Jetzt hat Frau Fabricius das Wort, dann Frau Palm. Frau Fabricius, bitte.

Frau Prof. Fabricius (Universitätsklinikum Ulm): Ich wollte als Zusatzargument anführen, dass porcine Enzyme aktuell zunehmend mit Lieferengpässen zu tun haben. Das heißt, wir bekommen porcine Enzyme in höheren Konzentrationen immer schwieriger, besonders die 40.000-er-Kapseln. Das heißt, unabhängig von den Unterschieden zwischen porcinen und fungalen Enzymen muss man sagen, es wäre fatal, wenn wir angesichts der Lieferengpässe nicht auf eine Alternative zurückgreifen könnten. Das ist nur ein Zusatzargument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Palm und dann Herr Lipowicz.

Frau Palm (Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar): Ich würde mich sehr freuen, wenn nach wie vor weder fungal noch porzin zugelassen wäre, sondern das ganz offen halten; denn in Amerika gibt es derzeit, glaube ich, zwei Enzympräparate, die genetischen Ursprungs sind. Ich fand das sehr spannend, weil sie auch sondengängig wären. Ich habe sie bislang nicht eingesetzt. Ich habe mit den Herstellern diskutiert, weil ich kein Präparat nehme, das ausschließlich Lipase hat. Ich will auch die Amylase und die Protease haben. Aber in diesen Präparaten ist ausschließlich Lipase enthalten.

Ich wollte noch etwas ergänzen: Wir haben gehört, wir haben die vielen Patienten, die additiv nachts über PEG versorgt werden. Wir haben auch die Patienten, die zusätzlich Diabetes haben und wir Insulin zur Sondennahrung spritzen. Wenn es da nicht gewährleistet ist, dass die Enzyme dazukommen, die Patienten mit Durchfällen reagieren, das ganze durchrauscht, haben wir eine Gefährdungssituation. Das wollte ich nur ergänzen. Ich fände es gut, einen allgemeinen Begriff zu haben, einfach Enzympräparat, welchen Ursprungs auch immer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Palm. – Jetzt Herr Dr. Lipowicz von Repha.

Herr Dr. Lipowicz (Repha): Ich möchte kurz an das anschließen, was im Zusammenhang mit der Anwendung von Enzymen bei Patienten, die über eine PEG ernährt werden, gesagt wurde. Dass die Anwendung von Nortase oder fungalen Enzymen bekannt ist, ist publiziert. Das ist auch gängige Praxis. Dazu gibt es eine Publikation aus dem Jahr 2020 von der LMU München, die zeigt, dass bei erwachsenen Patienten Nortase aufgrund der bereits angesprochenen Eigenschaften, die die Kolleginnen genannt haben, das Mittel der Wahl ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lipowicz. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke? – Frau Hörsken und Herr Blindzellner. Frau Hörsken, bitte.

Frau Hörsken: Ich habe eine Nachfrage zu den Ausführungen relativ am Anfang unserer Diskussion bezüglich der Löslichkeit. Es ist mehrfach gesagt worden, ich denke, es ging speziell um Nortase, dass es lösbar und deshalb besser einsetzbar wäre. Das kann ich der Fachinformation nicht wirklich entnehmen. Darin steht, dass der Kapselinhalt in Flüssigkeit suspendiert werden kann, dass eine Suspension entsteht. Das heißt, ich habe auch hier entsprechend feste Bestandteile. Es ist nicht gelöst. Wir haben eine vergleichbare Information bei den Pankreasenzymen. Nun sind Sie in der Praxis sicherlich näher dran. Können Sie ausführen, wie der Unterschied ist, weil die Fachinformation von Nortase von einer Suspension spricht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Palm.

Frau Palm (Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar): Es ist in der Ambulanz unsere tägliche Praxis, das vorzuführen. Die Präparate sind sehr gut löslich, während die porzinen Enzyme den säurefesten Mantel haben. Die müsste ich mörsern, aber würde sie dann, um sie in Flüssigkeit zu geben, wiederum zerstören, weil sie im sauren pH des Magens inaktiviert werden würden. Aber die Rizoenzyme sind pulvrig, und die kann man wunderbar auflösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wird das allgemein so gesehen? Frau Hörsken, sind Sie mit dieser Antwort zufrieden? – Okay. Herr Blindzellner, GKV-SV.

Herr Blindzellner: Ich habe eine Frage, die sich sowohl an die klinischen Sachverständigen als auch an den pharmazeutischen Unternehmer richtet. Wir haben gehört, in anderen, insbesondere europäischen Ländern ist das Präparat nicht verfügbar. Sie haben auf die Sondersituation bei den CF-Patienten hingewiesen, Frau Dittrich. Ich frage mich, wie die Patienten mit CF in anderen europäischen Ländern versorgt werden. Wenn Sie dazu Ausführungen tätigen könnten, wäre das sehr interessant. An den pharmazeutischen Unternehmer die Frage: Haben Sie Interesse daran, nach 30 Jahren in die anderen

europäischen Länder zu expandieren, das Produkt dort in den Verkehr zu bringen? Oder gibt es solche Bestrebungen nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dittrich, Sie waren direkt angesprochen. Möchten Sie etwas dazu sagen?

Frau Prof. Dr. Dittrich (GPP): Es ist so, dass dort nicht mit pflanzlichen Enzymen behandelt werden kann. Dort werden sehr viel Protonenpumpenhemmer eingesetzt, um den pH-Wert im Magen entsprechend anzuheben. Es ist bekannt, dass Protonenpumpenhemmer das Pneumonierisiko erhöhen, was bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung vom Wirkprofil her ungünstig ist. Die Kollegen bedauern es zutiefst, dass es keine tierischen oder anderen Ersatzpräparate gibt. Es gibt dort verschiedene tierische Präparate, wie, glaube ich, Frau Hammermann schon ausgeführt hat, die zum Teil gemischt werden, weil die pH-Optima ein wenig unterschiedlich sind. Aber den Kollegen ist sehr wohl bewusst, dass das eigentlich nur zweite Wahl ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hammermann ergänzend, weil Sie das in der Tat angesprochen hatten, dann Frau Palm.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Ich glaube, dazu muss man nicht viel sagen. Das ist genau das, was Frau Dittrich sagt. Sie haben es nicht. Das heißt aber nicht, dass Sie es nicht gerne hätten bzw. dass es nicht gebraucht würde und dass man nicht ... (akustisch unverständlich) kann irgendwie, dass wir hier bessere Möglichkeiten haben. – Die nächste Frage geht an den Hersteller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Aber die Alternative wäre, Sie bestätigen das, dass dann Protonenpumpenhemmer gegeben würden.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Das ist die Alternative. Es steht auch bei uns in der Leitlinie, dass das eine Möglichkeit zur Verbesserung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn es nicht passt.

Frau Dr. Hammermann (GPP): In den anderen Ländern steht in den Leitlinien, dass bei mangelnder Besserung neben dem Protonenpumpenhemmer gemischt werden soll oder versucht werden soll zu mischen. Es steht keine Rizolipase zur Verfügung. Wie gesagt, die Nebenwirkungen der Protonenpumpenhemmer sind deutlich größer, oder das Risiko ist deutlich größer, als diesen Versuch zu machen, gerade im Kindesalter, aber bei den Erwachsenen natürlich genauso. Es braucht in der klinischen Erfahrung massiv hohe Mengen an Protonenpumpenhemmern. Das ist nicht das, was unsereins nimmt, wenn man Sodbrennen hat, sondern das ist eine massiv erhöhte und wirklich teilweise an der obersten Grenze der empfohlenen Dosisdauertherapie. Protonenpumpenhemmer sollten eigentlich keine Dauertherapie sein, um hinzubekommen, dass die Verdauung einigermaßen mit dem möglich ist, was an Enzymen da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Palm, bitte.

Frau Palm (Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar): Es ist nicht ganz richtig, dass in anderen Ländern in Europa und außerhalb von Europa keine Rizoenzyme zur Verfügung stehen, aber was richtig ist, nicht als zugelassenes Medikament. Das steht nicht zur Verfügung, aber als freie Mischung, als Individualrezeptur, und da wird es nicht nur nach Europa, sondern auch außerhalb von Europa geschickt und verordnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wonnemann, Sie haben noch keinen Antrag gestellt, um europaweit zugelassen zu werden? Wann kommt die positive Opinion? Dann muss man ein AMNOG-Verfahren machen.

Herr Dr. Wonnemann (Repha): Herr Professor Hecken, das ist unser absolutes Fernziel, weil wir die Sonderstellung von Nortase hier in Deutschland genauso sehen. Es ist in der Tat so, und das kann ich bekräftigen, es gibt Enzympräparate in Europa. Sie haben in den Tragenden

Gründen dieses Clinical Practice Update der USA genannt. Auch dort sind Enzyme auf dem Markt, aber alles, wie gesagt, nur als Nahrungsergänzungsmittel, nicht als Arzneimittel, demzufolge keine GMP-Qualität. Die Dosiswirkung ist nicht gesichert und wird auch nicht überwacht.

Wir haben hier in Deutschland eine Sonderstellung. Business Development ist drauf und dran, aber auch hier ist es so, dass wir bei den europäischen Verfahren, bei der EMA, Dinge wie die Ergebnisse von klinischen Studien zusammentragen müssen. Die, die wir haben, sind schon etwas alt. Es läuft gerade eine klinische Studie in gastrektomierten und partiell gastrektomierten Patienten an der Uni Leipzig, und das dauert. Na klar ist unser Interesse, Daten nachzuliefern, die Behandlung mit Daten zu unterfüttern und für den europäischen Markt hoffentlich bald zur Verfügung zu stellen, sodass Nortase zur Behandlung nicht über die internationale Apotheke importiert werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Nach 30 Jahren verfließen Raum und Zeit, wobei mir gerade gesagt wird, die Dossierpflicht, weil altbekannter Wirkstoff wahrscheinlich nicht, wobei ich nicht weiß, wenn man hier neuen Unterlagenschutz und Gott weiß, was bekäme, aber da brauchen wir – – Über die Nutzenbewertung unterhalten uns, wenn Sie kommen. Dann bekommen Sie eine Dossierberatung. – Gibt es weitere Fragen? Frau Bend hat sich gemeldet.

Frau Bend: Ich wollte gerne nachfragen, ob die Kliniker einschätzen können, wie hoch der Anteil der erwachsenen Patienten mit CF ist, die diese Rizoenzyme bekommen, weil es dazu immer Diskussionen gab. Für Kinder ist es offensichtlich unstrittig, aber wie der Anteil der Erwachsenen aussieht, fände ich spannend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Simon, bitte.

Frau Simon (Universitätsklinikum Gießen und Marburg): Ich arbeite im pädiatrischen und im Erwachsenenbereich und habe im Vorfeld Kolleginnen und Kollegen aus anderen Kliniken gefragt, wie häufig die Rizolipase Anwendung findet. Das deckt sich mit dem, was Bärbel Palm gesagt hat, dass etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten und Patientinnen im Erwachsenenbereich davon profitieren. Man muss klar sagen: Es ist keine ersetzende Therapie. Es ist sehr häufig eine Add-on-Therapie bzw. diese Dritteltherapie, die Bärbel Palm beschrieben hat, die wir bei den Kindern haben. Die haben wir auch bei den Erwachsenen. Das, was für mich so wichtig ist, um das vielleicht klar zu sagen, wir sehen das immer, gerade bei unseren Jugendlichen, jungen Erwachsenen, dass wir die PPI richtig reduzieren können und zum Teil nur noch in besonderen Situationen dazugeben. Ich würde sagen, 20 bis 30 Prozent Add-on. Genauere Zahlen kann ich Ihnen im Moment nicht liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe aber Nicken gesehen. Frau Palm hat genickt. Frau Hammermann hat genickt. Frau Dittrich hat auch genickt. Es nicken alle, die ich sehen kann. Den Rest sehe ich auf meinem Bildschirm nicht. – Frau Bend, die Frage ist beantwortet, 20 bis 30 Prozent. – Okay, alles klar. Gibt es weitere Fragen der Bänke? – Da gibt es keine. Herr Lipowicz, Sie haben noch etwas auf dem Herzen.

Herr Dr. Lipowicz (Repha): Ich möchte Folgendes anschließen: Die Kolleginnen haben vorhin von Nebenwirkungen der Begleitmedikation für Schweinepankreaspräparate, die PPI, gesprochen. Man sollte aber nicht vergessen, dass auch Schweinepankreaspräparate von sich aus Nebenwirkungen aufzeigen können. Laut Fachinfo können bestimmte Nebenwirkungen, die typische Symptome einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sind, mit einer Genauigkeit von 1 zu 10 auftreten. Rechnen wir einfach: Jeder Zehnte kann eine Nebenwirkung erleiden. Denken wir an die Gesamtzahl an Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in Deutschland, haben wir mehrere Millionen, sagen wir 3 Millionen im Mittel. Wenn man schaut, jeder Zehnte potenziell mit einer Nebenwirkung, die einem Symptom der exokrinen Pankreasinsuffizienz gleichkommt, ist das ein Wert an Patienten, die von einer anderen Therapie profitieren könnten, die auf fungale Enzyme umsteigen könnten, ohne mit diesen

Nebenwirkungen kämpfen zu müssen. Ich sage dazu, dass auch bei Nortase Nebenwirkungen möglich sind, auch solche, die bei Schweinepankreaspräparaten auftreten können, allerdings mit einer Häufigkeitsangabe von selten, was einer von Tausend wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen sehe ich nicht. Gibt es aus Sicht der Stellungnehmer ein weiteres Argument, das wir noch nicht hatten? – Frau Hammermann.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Nur kurz daran anschließend: Das Risiko von Nebenwirkungen steigt mit der Höhe der Dosis, die man gibt. Man gibt die Pankreasenzymdosis angepasst daran, wie viel gebraucht wird, um die Fettverdauung möglichst gut herzustellen. Wir wissen, dass wir bei sehr hohen Dosen an porcinen Pankreasenzymen durchaus eher Nebenwirkungen im Sinne von entzündlichen Darmveränderungen sehen, teilweise fibrotischen Darmveränderungen, die wir umgehen können, wenn wir kombinieren und wenn wir andere Präparate hinzunehmen. Auch das sind leider keine evidenzbasierten, sondern klinische Erfahrungen. Auch wenn es primär nicht um die Vegetarier oder die religiösen Gründe geht, so wissen wir von diesen Patienten, die wir – und das ist eine Erfahrung, die in den letzten Jahren und Jahrzehnten zugenommen hat, weil es mehr geworden sind – dass diese Patienten mit einer reinen Nortase-Substitution in den meisten Fällen gut und effektiv behandelbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis, Frau Hammermann. Das habe ich mittlerweile auch mitgenommen. Es ist wahrscheinlich das, was primär in den Vordergrund gestellt wird, die Kombinationsmöglichkeit, um ein ausgewogenes Mischungs-, Wirkungs- und Nebenwirkungsverhältnis zu erreichen, jenseits irgendwelcher religiöser oder sonstiger Befindlichkeiten. Das ist als Argument angekommen. – Frau Palm, das ist aber die letzte Wortmeldung.

Frau Palm (Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar): Ich würde an die Bänke eine Frage stellen wollen. Ich habe vier Beispiele – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das geht nicht. Sie dürfen keine Fragen stellen. Wir haben Ihre Beispiele zu Protokoll genommen. Wir setzen uns mit Ihren Beispielen auseinander. Aber wir machen hier nicht munteres Berufe-Raten. Robert Lembke wird nicht mehr gesendet.

Frau Palm (Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar): Ich möchte den Bänken Folgendes mit auf den Weg geben, dass Sie uns bitte eine andere Alternative nennen sollten. Wenn das weggenommen wird, wie sollen wir genau die Patienten dann betreuen? Das ist die Frage, mit der ich mich gerade beschäftige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist die Frage, mit der wir uns auch beschäftigen müssen. Das ist ganz klar. Das ist die Frage, mit der sich auch die Kolleginnen und Kollegen im europäischen Ausland beschäftigen. Das ist die Frage, die man am Ende des Tages auf der einen Seite versorgungspraktisch beantworten muss, auf der anderen Seite aber auch evidenzbasiert. Ich finde es ganz putzig, dass man sagt, okay, jetzt ist hier der große Aufstand, wobei ich das nicht wertend meine. Auf der anderen Seite sagt man, ja, in der Leitlinie ist es aber nicht so richtig drin. Können wir aber nichts für. Ist nicht so richtig im Fokus gewesen. Wir konnten das irgendwie nicht hineinbringen. Der pharmazeutische Unternehmer sagt, jetzt sind wir in Leipzig oder irgendwo, und versuchen, noch ein paar Daten zu bekommen. Das ist insgesamt eine etwas unglückliche Situation, wobei ich in der letzten Dreiviertelstunde relativ viel über die versorgungspraktischen Implikationen in diesem Bereich gelernt habe. Vor diesem Hintergrund können Sie davon ausgehen, dass das nicht umsonst war, weil ich versuche, dem immer mit gewisser Aufmerksamkeit zu folgen und mir meine Gedanken zu machen. – Letzte Wortmeldung, Herr Wonnemann, dann müssen wir zu unserer Qualitätssicherungsrichtlinie Exagamglogen kommen. Herr Wonnemann, bitte.

Herr Dr. Wonnemann (Repha): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich wollte kurz auf das zuletzt Gesagte reagieren. Wir möchten als pharmazeutischer Unternehmer in keiner Weise

in lobbyistischer Art die Leitlinienautoren bedrängen. Wir haben nur begrenzt Einfluss, was letztendlich in so einer Leitlinie steht. Das ist Sache der Ärzte der Leitlinienkommission. Herr Professor Langhorst wird wahrscheinlich bestätigen können, dass da von pharmazeutischer Unternehmensseite kein Einfluss genommen werden kann, sondern dass die Leitlinienautoren unabhängig beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt niemanden mehr. Ich bedanke mich für die schriftlichen Stellungnahmen, für die Äußerungen, die wir wortprotokolliert haben. Insofern sind Ihre vier Beispiele nicht im Nirwana der Geschichte verschwunden. Wir werden das selbstverständlich sehr intensiv zu beraten haben, bevor wir in eine Beschlussfassung eintreten. Ich bedanke mich herzlich, dass Sie uns heute Nachmittag Rede und Antwort gestanden haben. Danke schön. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 16:26 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 I (OTC-Übersicht) – Nummer 36 (Pankreasenzyme)

Vom 9. Januar 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a 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 in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 12. Februar 2024

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: otc@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage I Nr. 36 AM-RL (Pankreasenzyme) – Verfahren OTC-2024-01-Nr.36“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 15. Januar 2024 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 9. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Absatz 3a SGB V

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Pal/OTC-2024-01-Nr.36

Datum:
15. Januar 2024

Stellungnahmeverfahren über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) einzuleiten. Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage I (OTC-Übersicht) – Nummer 36 (Pankreasenzyme)

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

12. Februar 2024

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

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

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den 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.

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

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
E-Mail: otc@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt „Stellungnahmeverfahren
Anlage I Nr. 36 AM-RL (Pankreasenzyme) – Verfahren OTC-2024-01-Nr.36“

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage I (OTC-Übersicht) – Nummer 36 (Pankreasenzyme)

Vom 9. Januar 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 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 V [X] geändert worden ist, beschlossen:

- I. Die Anlage I der AM-RL wird wie folgt geändert:
In Nummer 36 wird das Wort „Pankreasenzyme“ ersetzt durch die Wörter „Aus dem Pankreas gewonnene Enzyme“.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt 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 9. Januar 2024

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 I (OTC-Übersicht) – Nummer 36 (Pankreasenzyme)

Vom 9. Januar 2024

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

Nach § 34 Absatz 1 Satz 1 SGB V sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt gemäß § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können. Dabei ist der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen (§ 34 Absatz 1 Satz 3 SGB V).

Gemäß § 34 Absatz 1 Satz 5 SGB V gilt der Ausschluss nach Satz 1 nicht für

1. versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr,
2. versicherte Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen.

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Absatz 3 und 4 der gültigen Arzneimittel-Richtlinie wie folgt konkretisiert:

§ 12 Absatz 3 Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.

§ 12 Absatz 4 Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat im Rahmen der Überprüfung der Anlage I die Notwendigkeit einer Klarstellung in Nummer 36 bezüglich einer ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von Pankreasenzymen, ausgenommen in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen, nur zur Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe festgestellt.

Bei chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe mit Indikation zur Pankreasenzymsubstitution stellen alleinig Enzyme aus dem Pankreas den Therapiestandard dar.

Präparate mit fungalen (*Rhizopus oryzae*, *Aspergillus oryzae*) Enzymen haben weniger günstige biochemische Eigenschaften (höhere Säurestabilität, aber rasche Inaktivierung in Gegenwart niedriger Gallensäurekonzentrationen) als aus Pankreas gewonnene Enzyme und sind deshalb klinisch nur begrenzt einsetzbar¹. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen zur Enzymsubstitution bei exokriner Pankreasinsuffizienz einheitlich aus Pankreas gewonnene Enzyme^{1,2,3} und es findet sich für Jugendliche und für Erwachsene keine Empfehlung für den Einsatz von fungalen Verdauungsenzymen. Für versicherte Kinder bis zum

1 Beyer G et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Z Gastroenterol 2022; 60: 419–521

2 Whitcomb DC et al. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review; Gastroenterology 2023; 165:1292-1301

3 Phillips ME et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines; BMJ Open Gastro 2021;8:e000643. doi:10.1136/bmjgast-2021-000643

vollendeten 12. Lebensjahr und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr besteht unabhängig von der Regelung in Anlage I Nr. 36 nach § 34 Absatz 1 Satz 5 SGB V die Möglichkeit einer Verordnung von fungalen Verdauungsenzymen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen.

3. **Verfahrensablauf**

Mit der Vorbereitung seiner Beschlüsse hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Januar 2024 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14. August 2023 16. Oktober 2023 13. November 2023 4. Dezember 2023	Beratung über die Aktualisierung der AM-RL Anlage I
UA Arzneimittel	9. Januar 2024	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderungen der AM-RL in Anlage I

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

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

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

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

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der

Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene 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.

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
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 9. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer Stellungnahme

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

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.

Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für 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 I (OTC-Übersicht) – Nummer 36
(Pankreasenzyme)

Verfahren OTC-2024-01-Nr.36

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:	



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:
Pal (2024-01 Anl. I Nr. 36)

Datum:
24. Oktober 2024

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage I 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 abzugeben 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 I (OTC-Übersicht) – Nummer 36 (Pankreasenzyme)

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. November 2024
um 15:30 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 **4. November 2024** per E-Mail

(arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen. Ausnahmsweise können Sie ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de richten.

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