

**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen  
Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3  
nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 19. Mai 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>3</b>
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>4</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	7
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) .....	26
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	29
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	29
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	29
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	29
3. Auswertung der Stellungnahmen.....	31
3.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen .....	31
3.2 Auswertung der mündlichen Anhörung.....	95
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	109

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

*werden ergänzt*

## B. Bewertungsverfahren

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

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

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

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V.

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

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	U Bieberstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BANz AT 16.12.2014 B3).



### Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 11. November 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. November 2014 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
  - Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelztabletten“)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlagen IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
  - Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
  - Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 12. Dezember 2014 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

20. Januar 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de



Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

## 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/nr (2014-08)

Datum:  
12. Dezember 2014

### Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2014-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

#### Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
  - o Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelztabletten“)

#### Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
  - o Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
  - o o Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.09.2014 bzw. 15.10.2014) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

**20. Januar 2015**

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

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

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

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

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 HS. 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents bei der Geschäftsstelle einzureichen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
festbetragsgruppen@g-ba.de**

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

Mit freundlichen Grüßen

# Beschluss



## des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 11. November 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt eingefügt:

„Stufe:	3		
Wirkstoff:	Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
	Bimatoprost + Timolol	0,3	5
	Timolol hydrogenmaleat		
	Latanoprost + Timolol	0,05	5
	Timolol hydrogenmaleat		
	Travoprost + Timolol	0,04	5
	Timolol hydrogenmaleat		

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfen (Lösung)“

2. In Anlage X wird unter dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ eingefügt.

- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Tragende Gründe



**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über die Einleitung eines  
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen  
Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit  
Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1  
SGB V**

Vom 11. November 2014

## Inhalt

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

## 1. Rechtsgrundlage

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

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingefügt.

„Stufe:	3																					
Wirkstoff:	Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol																					
Festbetragsgruppe Nr.:	1																					
Status:	verschreibungspflichtig																					
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoffe</th><th colspan="2">Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Bimatoprost + Timolol</td><td>0,3</td><td>5</td></tr><tr><td>Timolol hydrogenmaleat</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Latanoprost + Timolol</td><td>0,05</td><td>5</td></tr><tr><td>Timolol hydrogenmaleat</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Travoprost + Timolol</td><td>0,04</td><td>5</td></tr><tr><td>Timolol hydrogenmaleat</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen		Bimatoprost + Timolol	0,3	5	Timolol hydrogenmaleat			Latanoprost + Timolol	0,05	5	Timolol hydrogenmaleat			Travoprost + Timolol	0,04	5	Timolol hydrogenmaleat		
Wirkstoffe	Vergleichsgrößen																					
Bimatoprost + Timolol	0,3	5																				
Timolol hydrogenmaleat																						
Latanoprost + Timolol	0,05	5																				
Timolol hydrogenmaleat																						
Travoprost + Timolol	0,04	5																				
Timolol hydrogenmaleat																						
Gruppenbeschreibung:	Ophthalmika																					
Darreichungsformen:	Augentropfen, Augentropfen (Lösung)“																					

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

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 Anlage I zum 4. Kapitel VerFO beschriebenen Methodik bestimmt.

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

### 3. Verfahrensablauf

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

Die AG Nutzenbewertung hat am 29. September 2014 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neubildung der Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	29.09.2014	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	11.11.2014	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

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 wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

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

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

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

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Udlerstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 4. Anlage

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Festbetragsstufe 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol**

**Gruppe 1**

**Wirkstoffe**

Bimatoprost + Timolol  
Timolol hydrogenmaleat

Latanoprost + Timolol  
Timolol hydrogenmaleat

Travoprost + Timolol  
Timolol hydrogenmaleat

**Gruppenbeschreibung:**

Ophthalmika

verschreibungspflichtig

Augentropfen, Augentropfen (Lösung) \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 01.09.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Gruppe 1

Wirkstoffe / -basen  Wirk 1 + Wirk 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Wirk 1	Wirk 2
Bimatoprost 0,3 mg + Timolol 5 mg	100	101	30,30	505
Latanoprost 0,05 mg + Timolol 5 mg	100	101	5,05	505
Travoprost 0,04 mg + Timolol 5 mg	100	101	4,04	505

Preis- und Produktstand: 01.09.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Gruppe 1

Wirkstoffe	Summe der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2		vVG 1	vVG 2
Bimatoprost + Timolol	30,30	505	101	0,30	5
Latanoprost + Timolol	5,05	505	101	0,05	5
Travoprost + Timolol	4,04	505	101	0,04	5

Preis- und Produktstand: 01.09.2014 / Verordnungen: 2013

**Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors**

**Festbetraggruppe: Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol Gruppe 1**

**gemeinsames Anwendungsgebiet:** Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind

**singuläres Anwendungsgebiet:** kein

**Präparat im singulären Anwendungsgebiet:** kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Bimatoprost + Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1	1
Latanoprost + Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1	1
Travoprost + Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1	1

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol**

**Gruppe 1**

Wirkstoffe	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)		Applikationsfaktor (APF)	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF	
	vVG 1	vVG 2		VG 1	VG 2
Wirk 1 + Wirk 2					
Bimatoprost + Timolol	0,30	5	1	0,30	5
Latanoprost + Timolol	0,05	5	1	0,05	5
Travoprost + Timolol	0,04	5	1	0,04	5

Preis- und Produktstand: 01.09.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Festbetragsstufe 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Vergleichsgrößen</b>	
Bimatoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,3	5
Latanoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,05	5
Travoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,04	5

**Gruppenbeschreibung:**

Ophthalmika  
verschreibungspflichtig  
Augentropfen, Augentropfen (Lösung) \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 01.09.2014 / Verordnungen: 2013

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol**

**Gruppe 1**

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Bimatoprost 0,3 mg + Timolol 5 mg	0,3	5	2
Latanoprost 0,05 mg + Timolol 5 mg	0,05	5	2
Travoprost 0,04 mg + Timolol 5 mg	0,04	5	2

VG 1 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 1

VG 2 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 2

WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

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

$W_i$  = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination

$VG_i$  = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Preis- und Produktstand: 01.09.2014 / Verordnungen: 2013

Tabelle: Anwendungsgebiete	Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol	Gruppe 1
<b>Festbetragsgruppe:</b>		
<b>gemeinsames Anwendungsgebiet:</b>	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	
<b>singuläres Anwendungsgebiet:</b>	kein	
<b>Präparat im singulären Anwendungsgebiet</b>	kein	
<b>Wirkstoff</b>	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	
Bimatoprost + Timolol	x	
Latanoprost + Timolol	x	
Travoprost + Timolol	x	

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 716,0 (Basis 2013)  
Umsatz (in Mio. EURO): 47,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		2		3		7,5		9		12		15		36		2,5		2		15	
	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.	%Tsd	%isol.
BIMATOPRO TIMOL ALLERGAN (BITI)	85,24	11,90	100,00		33,68		79,05		41,72		99,98											
BIMATOPRO TIMOL AXICORP ALLEF (BITI)	2,05	0,29	88,10		32,64		76,08															
BIMATOPRO TIMOL CC ALLERGAN (BITI)	2,42	0,34	87,81		28,67		76,22															
BIMATOPRO TIMOL EMRA ALLERG (BITI)	54,46	7,61	87,47		32,64		76,23															
BIMATOPRO TIMOL EURIM ALLERG (BITI)	6,60	0,92	79,87		32,64		76,08															
BIMATOPRO TIMOL EUROPEAN ALL (BITI)	1,71	0,24	78,94		32,49		75,97															
BIMATOPRO TIMOL KOHL ALLERG (BITI)	43,32	6,05	78,70		32,64		76,23		40,50		96,97											
BIMATOPRO TIMOL MILIN ALLERGA (BITI)	0,00	0,00	72,66				76,41															
BIMATOPRO TIMOL ORI ALLERGAN (BITI)	10,49	1,47	72,65				76,16															
LATANOPRO TIMOL 1A (LATI)	1,45	0,20	71,19				51,21				90,50											
LATANOPRO TIMOL ABZ (LATI)	0,19	0,03	70,99				48,67				86,00											
LATANOPRO TIMOL AL (LATI)	10,68	1,49	70,96				51,22				90,51											
LATANOPRO TIMOL CC PFIZER (LATI)	0,09	0,01	69,47				68,19				134,30											
LATANOPRO TIMOL CHEMEDICA (LATI)	1,29	0,18	69,46				47,02				63,06											
LATANOPRO TIMOL DOC (LATI)	0,04	0,01	69,28				48,66				85,99											
LATANOPRO TIMOL EMRA PFIZER (LATI)	0,32	0,04	69,27				71,52				134,30											
LATANOPRO TIMOL EURIM PFIZER (LATI)	1,01	0,14	69,23				63,83															
LATANOPRO TIMOL GERKE PFIZER (LATI)	0,33	0,05	69,09				27,42				132,66											
LATANOPRO TIMOL HEXAL (LATI)	2,80	0,39	69,04				63,47				111,48											
LATANOPRO TIMOL JUTA (LATI)	0,84	0,12	68,65				49,99				134,33											
LATANOPRO TIMOL KOHL PFIZER (LATI)	1,38	0,19	68,54				63,40															
LATANOPRO TIMOL MANN (LATI)	6,32	0,88	68,34				51,22				86,00											
LATANOPRO TIMOL MIBE (LATI)	1,53	0,21	67,46				48,67				90,50											
LATANOPRO TIMOL OMNIVISION (LATI)	129,77	18,12	67,25				51,21				138,39											
LATANOPRO TIMOL PFIZER (LATI)	132,90	18,56	49,12				32,21				93,51											
LATANOPRO TIMOL RATIO (LATI)	7,95	1,11	30,56				24,12				90,50											
LATANOPRO TIMOL STADA (LATI)	10,25	1,43	29,45				51,21															
TRAVOPRO TIMOL ALCON (TRTI)	151,72	21,19	28,02				31,74															
TRAVOPRO TIMOL AXICORP ALCON (TRTI)	4,26	0,59	6,83				71,72															
TRAVOPRO TIMOL CC ALCON (TRTI)	6,03	0,84	6,24				71,73															
TRAVOPRO TIMOL EMRA ALCON (TRTI)	11,26	1,57	5,40				71,77															
TRAVOPRO TIMOL EURIM ALCON (TRTI)	13,08	1,83	3,82				71,75															
TRAVOPRO TIMOL EUROPEAN ALCI (TRTI)	4,87	0,68	2,00				72,30															
TRAVOPRO TIMOL KOHL ALCON (TRTI)	8,84	1,23	1,32				71,77															
TRAVOPRO TIMOL MILIN ALCON (TRTI)	0,59	0,08	0,08				68,01															
Summen (Vo in Tsd.)	716,03						439,77		2,35		6,46		2,27		37,43		0,96					
Anteilswerte (%)							61,42		0,33		0,90		0,32		5,23		0,13					

Abkürzungen:	Darreichungsformen	Kürzel	Landform	Wirkstoffe	Kürzel	Landform
	Augentropfen, Augentropfen (Lösung)	ALCON	Augentropfen, Augentropfen (Lösung)	BITI	Landform	Bimatoprost + Timolol
		ALCON		LATI	Landform	Latanoprost + Timolol
		ALCON		TRTI	Landform	Travoprost + Timolol

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**

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

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

## **1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)**

Mit Datum vom 12. Oktober 2015 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.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

**gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"**

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

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

**Unser Zeichen:**  
PN/nr (2014-08)

**Datum:**  
12. Oktober 2015

### **Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlagen IX und X der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X bezüglich der

#### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlagen IX und X**

- **Festbetragsgruppenbildung**
  - o **Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)**
  - o **Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 10. November 2015  
um 12:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **26. Oktober 2015** per E-Mail ([arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de)) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

- Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

- Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ALCON Pharma GmbH	20.01.2015
HEXAL AG	19.01.2015
OmniVision GmbH	20.01.2015
Pharm-Allergan GmbH	20.01.2015
ratiopharm GmbH	20.01.2015
Santen GmbH	20.01.2015

### 2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
ALCON Pharma GmbH	Dr. Benedikt Hoffmann Dr. Thomas Raber
HEXAL AG	Dr. Benjamin Vermeer Bettina Geiger
OmniVision GmbH	Miriam Hoffmann Dr. Josef Hofer
Pharm-Allergan GmbH	Dr. Norbert Jahn Thomas Maier
Santen GmbH	Frederic Ernst Dr. Michael Schmöller

#### 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ALCON Pharma GmbH Dr. Benedikt Hoffmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ALCON Pharma GmbH Dr. Thomas Raber	nein	nein	nein	nein	nein	nein
HEXAL AG Dr. Benjamin Vermeer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
HEXAL AG Bettina Geiger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
OmniVision GmbH Miriam Hoffmann	nein	nein	nein	nein	nein	ja
OmniVision GmbH Dr. Josef Hofer	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Pharm-Allergan GmbH Dr. Norbert Jahn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pharm-Allergan GmbH Thomas Maier	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Santen GmbH Frederic Ernst	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Santen GmbH Dr. Michael Schmöller	ja	ja	nein	nein	nein	nein

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### 3.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

##### Stellungnahme der Firma Pharm-Allergan GmbH

##### Einwand zur pharmakologischen Vergleichbarkeit

Die Firma Pharm-Allergan GmbH hält die Einordnung des patentgeschützten Wirkstoffes Bimatoprost (Lumigan®) in eine Festbetragsgruppe der Prostaglandin-Analoga für rechtswidrig und unzumutbar.

Nach Auffassung der Firma Pharm-Allergan GmbH sei nach 4. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO die gleiche Klassifizierung von Wirkstoffen auf der 4. Ebene des ATC-Codes lediglich „Ausgangspunkt für die Feststellung der Vergleichbarkeit von Wirkstoffen“. Weiter hieße es in 4. Kapitel § 19 Abs. 2 Satz 4 VerfO:

*„Allerdings ist bei auf dieser Grundlage vorgeschlagenen Festbetragsgruppen ergänzend zu prüfen, ob unter pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe (5. Ebene) von der Gruppenbildung auszuschließen oder Untergruppen zusammenzufassen sind.“*

Die in den Tragenden Gründen zutreffend beschriebene Klassifizierung im ATC-Code unter S01EE genüge mithin nicht zur Begründung der pharmakologischen Vergleichbarkeit im Sinne von § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V.

Vielmehr seien nach 4. Kapitel § 20 Abs. 1 VerfO insbesondere die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik der Wirkstoffe zu vergleichen. Es komme somit auf die Vergleichbarkeit der Wirkung und der Wirkweise eines Arzneistoffes an; konkret also der Interaktion mit einem Rezeptor, der bestimmte physiologische Abläufe im Organismus steuert (4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 2 VerfO).

Eine solche Vergleichbarkeit sei vorliegend nicht gegeben, weil sich der Wirkmechanismus des Prostaglandin-Analoga Bimatoprost von dem der Prostaglandin-Analoga wesentlich unterscheidet:

##### a. Unterschiedliche Wirkstoffklassen:

Bimatoprost sei ein synthetisches Prostaglandin, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) aufweise, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirke [1].

Wenngleich Bimatoprost nach seiner Entdeckung zunächst zu den Prostaglandinen gezählt wurde, sei diese Zuordnung – auf der Basis neuerer Forschungsergebnisse – rasch revidiert worden. Unzutreffend sei somit schon eine Gleichsetzung von Bimatoprost mit den Prostaglandinen, wie pharmakologische Studien mit Agonisten und Antagonisten zeigten. Stattdessen gehöre Bimatoprost zur Substanzklasse der Prostaglandine, bei denen es sich um hochwirksame, im Menschen natürlich vorkommende Wirkstoffe mit IOD-senkenden Eigenschaften handele [2-4].

Die Biosynthesekaskade der natürlichen Prostaglandine beginne im Gewebe mit Anandamid, das durch COX-2 oxidiert wird, während die Prostaglandinsynthese über einen anderen Weg verlaufe. Prostaglandine zeigten keine Wechselwirkung mit einem der bekannten Prostanoid (Prostaglandin)-Rezeptoren. Umgekehrt würden Prostaglandine nicht an Prostaglandinrezeptoren binden [4]. Erster Vertreter der Wirkstoffklasse Prostaglandine sei das synthetisch entwickelte Bimatoprost.

Die europäische Vereinigung von Glaukomspezialisten, die European Glaucoma Society (EGS), trage diesem Sachverhalt Rechnung und führe in ihren Leitlinien die Wirkstoffklasse Prostaglandine neben der Wirkstoffklasse der Prostaglandine auf [2, 5].

b. Unterschiedliche Rezeptoren:

Typischerweise sei die Pharmakodynamik der Prostaglandine durch deren Bindung an prostanoide (Prostaglandin)-Rezeptoren beschrieben. Die Interaktion mit diesen Rezeptoren finde bei Bimatoprost schon in Ermangelung der dazu erforderlichen negativ geladenen Carboxylgruppe nicht statt. Demgegenüber verfüge Bimatoprost über eine elektrisch neutrale Säureamidgruppe und binde aufgrund dessen an spezifische cannabinoide (Prostamid-) Rezeptoren an; diese seien nach Woodward et al. 2013 heute pharmakologisch identifiziert.

c. Unterschiedlicher Wirkmechanismus:

Schon die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) unterscheidet im Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften den Wirkmechanismus des Prostamids Bimatoprost.

*„Bimatoprost ist eine Substanz mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostamid, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, sogenannten Prostamiden, nach.“*

Durch die Säureamidgruppe bei Bimatoprost und die Carboxylgruppe bei Prostaglandinen seien also bereits voneinander verschiedene funktionelle Gruppen beschrieben, die zugleich für einen unterschiedlichen Wirkeffekt verantwortlich wären. Dieser äußere sich im Hinblick auf die Art und Stärke der Drucksenkung im Auge. Bereits in pharmakokinetischer Hinsicht penetriere Bimatoprost bevorzugt durch die Sklera, während die Penetration von Prostaglandinen am Beispiel von Latanoprost überwiegend über die Kornea erfolge.

Die Senkung des erhöhten intraokularen Drucks (IOD) würde sodann durch Bimatoprost sowohl:

- druckabhängig durch Abflussverbesserung im Trabekelmaschenwerk wie auch
- druckunabhängig durch Verbesserung des Kammerwasserabflusses über die uveoskleralen Abflusswege

bewirkt.

Demgegenüber spiele der trabekuläre Abfluss bei Prostaglandinen (Latanoprost) eine vergleichsweise geringe Rolle. Da die durch Bimatoprost erhöhte hydraulische Leitfähigkeit trabekulärer wie uveoskleraler Strukturen durch selektive Antagonisten reversibel blockiert werden könne, senke Bimatoprost den IOD spezifisch und selektiv über druckabhängige wie unabhängige Abflusswege.

**Nachweise: [1-8]**

In den Tragenden Gründen (Seite 3) würde behauptet, dass allen Wirkstoffen der geplanten Festbetragsgruppe ein gleicher Wirkmechanismus gemein sei, nämlich die Steigerung des Kammerwasserabflusses, die zu einer Senkung des Augeninnendrucks führe. Diese Darstellung sei pharmakologisch sehr oberflächlich und somit wissenschaftlich nicht haltbar, da sie willkürlich nur einen Teil der Wirkkette herausgreife. Der vollständige Wirkmechanismus beginne vielmehr bei der Interaktion mit den Rezeptoren. Wie dargestellt, wirkten Latanoprost und Bimatoprost auf andere Rezeptoren, so dass von einem gleichen Wirkmechanismus nicht gesprochen werden könne.

Es gäbe eine Reihe von Wirkstoffen, die über unterschiedliche Rezeptoren einen ähnlichen Effekt bewirkten, trotzdem jedoch nicht pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar wären,

z. B. ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten (Sartane). Beide Substanzgruppen hätten ein unterschiedliches therapeutisches Profil, dennoch sei die Hauptwirkung der Substanzen ähnlich: ACE-Hemmer verhindere die Bildung von Angiotensin II, die Sartane verhindere dessen Bindung an den Rezeptor. Als Endeffekt würde die Aktivität von Angiotensin II vermindert, was zur Blutdrucksenkung führe. Nach der Logik der Tragenden Gründe besäßen auch ACE-Hemmer und Sartane den gleichen Wirkmechanismus, was offensichtlich unsinnig sei.

Eine Zuordnung des Prostamids Bimatoprost zu der hier in Rede stehenden Festbetragsgruppe müsse daher schon aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen scheitern, deren Vergleichbarkeit aber nach 4. Kapitel § 20 Abs. 2 VerfO gerade Voraussetzung für eine pharmakologische Vergleichbarkeit sei.

### **Bewertung:**

Die Eingruppierung von Bimatoprost in eine Festbetragsgruppe der Prostaglandin-Analoga bedeutet keine „Gleichsetzung von Bimatoprost mit den Prostaglandinen“, sondern folgt den Regeln der Festbetragsgruppenbildung, wonach es für eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit auf die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften ankommt.

Ausgangspunkt für die Gruppenbildung ist dabei, dass die Wirkstoffe einem Wirkprinzip (4. Ebene ATC-Code) zugeordnet werden können. Anders als ACE-Hemmer mit dem ATC-Code C09AA und Sartane mit dem ATC-Code C09CA sind alle Wirkstoffe der geplanten Festbetragsgruppe dem gemeinsamen ATC Code „S01EE Prostaglandin-Analoga“ zugeordnet (vgl. [http://wido.de/amtl\\_atc-code.html](http://wido.de/amtl_atc-code.html)). Maßgeblich für die ergänzende Prüfung, ob unter pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe (5. Ebene ATC-Code) von der Gruppenbildung auszuschließen oder in Untergruppen zusammenfassen sind, sind die pharmakologische Vergleichbarkeit (4. Kapitel § 20 VerfO), die chemische Verwandtschaft (4. Kapitel § 21 VerfO) und die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit (4. Kapitel § 22 VerfO).

Ausweislich 4. Kapitel § 20 VerfO sind für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich.

Nach 4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 1 VerfO finden pharmakokinetische Eigenschaften, durch Wirkstoff und/oder Galenik bedingt, u. a. Ausdruck in der Bioverfügbarkeit (absolute Bioverfügbarkeit, gemessen gegen eine intravenöse Applikation), aber auch z. B. in einer unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeit und Wirkungsdauer. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Bimatoprost und den Prostaglandin-Analoga werden nicht geltend gemacht.

Auch finden sich in den Fachinformationen z. B. keine Unterschiede bzgl. der Wirkungsdauer.

Nach 4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 2 VerfO ist allgemeine Voraussetzung für die Wirkung eines Arzneistoffs (Pharmakon) beispielsweise die Interaktion mit einem Rezeptor, der bestimmte physiologische Abläufe im Organismus steuert. Die Ausführungen in der Fachinformation zu unterschiedlichen Rezeptorbindungen, wonach Bimatoprost als synthetisches Prostamid „*zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F2α(PGF2α) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt*“, sondern „*selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, sogenannten Prostamiden*“ nachahmt, und die ergänzend dazu eingereichte Literatur sprechen nicht grundsätzlich gegen die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppen der Stufe 2. Entscheidend für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten ist in diesem Zusammenhang nicht, dass die Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe nur mit ein und demselben Rezeptor interagieren, sondern die physiologischen Abläufe im Organismus in vergleichbarer Weise steuern.

Denn Voraussetzung für die pharmakologische Vergleichbarkeit ist nach 4. Kapitel § 20 Abs. 2 VerfO ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus. Dieser ist ausweislich der Fachinformationen für die Prostaglandin-Analoga und Bimatoprost über die Verstärkung des Kammerwasserabflusses und die Erhöhung des uveoskleralen Abflusses grundsätzlich gegeben, auch wenn möglicherweise Unterschiede dahingehend bestehen, dass Prostaglandin-Analoga hauptsächlich über eine Steigerung des uveoskleralen Abflusses wirken, während bei Bimatoprost der trabekuläre Abfluss des Kammerwassers überwiegt. In der Fachinformation von Lumigan® 0,3 mg/ml Augentropfen (Wirkstoff Bimatoprost) ist als pharmakologische Gruppe „Ophthalmologika, Prostaglandinanaloga“ angegeben. Zudem wird ausgeführt, dass der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, „eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses“ ist. In den Fachinformationen der Lantanoprost-haltigen Augentropfen wird ebenfalls eine Steigerung des Kammerwasserabflusses und als Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveoskleraler Abfluss beschrieben (vgl. z. B. Fachinformation von Lantanoprost ratiopharm GmbH: „Der Wirkstoff Lantanoprost, [...], der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. [...] Studien an Tieren und Menschen zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveoskleraler Abfluss ist, [...]“.) Die pharmakologischen Eigenschaften von Bimatoprost werden in der Fachinformation von Lumigan® somit vergleichbar den Prostaglandin-Analoga beschrieben als eine Steigerung des Kammerwasserabflusses sowie eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses, was eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt.

Auch eine chemische Verwandtschaft entsprechend 4. Kapitel § 21 VerfO ist für die Wirkstoffe einschließlich Bimatoprost gegeben. Bimatoprost weist wie auch die Prostaglandin-Analoga strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) auf, aufgrund der vergleichbaren chemischen Grundstruktur wurde in der Entwicklung auch von einer den Prostaglandin-Analoga entsprechenden Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung zum Prostaglandin-Rezeptor ausgegangen. Somit besteht eine chemische Verwandtschaft entsprechend 4. Kapitel § 21 VerfO zwischen Bimatoprost und den weiteren Prostaglandin-Analoga. Die seitens des Stellungnehmers beschriebenen unterschiedliche Biosynthese-Wege und Metabolisierung sind hierbei nicht zu berücksichtigen.

Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit nach 4. Kapitel § 22 VerfO ist aufgrund des beschriebenen vergleichbaren Wirkungsmechanismus von Bimatoprost und den weiteren Prostaglandin-Analoga sowie aufgrund des gemeinsamen Anwendungsgebiets „Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension“ gegeben.

Im Übrigen setzt die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 lediglich die therapeutische Vergleichbarkeit voraus.

## **Nachweise: [1-8]**

Zu den Nachweisen im Einzelnen:

### **1 Fachinformation Lumigan® 0,3 mg/ml Augentropfen**

s. o.

### **2 “Terminology and guidelines for glaucoma”, European Glaucoma Society 2008**

Die European Glaucoma Society benennt 2008 im Abschnitt Glaukommittel die gemeinsame Kategorie „3.3.1.5 Category Prostaglandine-Derivatives and Prostamides“, was für die pharmakologische Vergleichbarkeit dieser Wirkstoffe spricht. Als hauptsächliche Wirkweise wird gemeinsam für Bimatoprost, Lantanoprost, Tafluprost und Travoprost die Erhöhung des uve-

oskleralen Abflusses beschrieben („*For bimatoprost, latanoprost, tafluprost and travoprost the most evident action is the increase of the uveo-scleral outflow, reducing IOP*“). Dies spricht für eine vergleichbare Wirkweise der Wirkstoffe.

### **3 "Bimatoprost, a novel efficacious ocular hypotensive drug now recognized as a member of a new class of agents called prostamides", Burk RM; Woodward DF (2007)**

Die Benennung von Bimatoprost als Prostaamid spricht nicht gegen eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit mit den Prostaglandin-Analoga. Der Nachweis, dass ein COX-2-regulierter Biosyntheseweg für die Produktion der Prostamide existiert, ist für die Festbetragsgruppen nicht von Relevanz. In dem vorgelegten Artikel von Burk RM; Woodward DF (2007) wird neben der möglichen Existenz eines Prostaamid-Rezeptors auch die Möglichkeit der Existenz von Prostaglandin-Rezeptor-Subtypen diskutiert, an die Prostamide binden. Vor dem Hintergrund der noch unklaren Abläufe auf zellulärer Ebene und der vergleichbaren physiologischen Abläufe über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit ausgegangen.

### **4 "Recent progress in prostaglandin F<sub>2</sub>α Ethanolamide (Prostamide F<sub>2</sub>α) research and therapeutics", Woodward DF; Wang JW; Poloso NJ (2013)**

In dem Artikel von Woodward DF; Wang JW; Poloso NJ (2013) werden die jüngsten Erkenntnisse zu Prostaminen zusammengefasst. Dabei wird beschrieben, dass Bimatoprost beim Menschen sowohl über den uveoskleralen als auch über den trabekulären Weg den Kammerwasserabfluss steigert. („[...] *but in humans, bimatoprost increases aqueous humor outflow by both the uveoscleral and trabecular meshwork pathways (Brubaker et al., 2001; Christiansen et al., 2004; Lim et al., 2008)*“). Anhand von Untersuchungen an der Iris von Katzen wird die Existenz eines spezifischen Prostaamid-Rezeptors als belegt angesehen („*Returning back to the feline iris preparation, this question was answered using cells isolated from this tissue and comparing bimatoprost Ca<sup>2+</sup> signals with those produced by the FP receptor agonist 17-phenyl PGF<sub>2</sub>α (Spada et al., 2005). Bimatoprost and 17-phenyl PGF<sub>2</sub>α stimulated entirely different cells, thereby proving the existence of a distinct receptor that uniquely exhibits functional responsiveness to bimatoprost/prostamide F<sub>2</sub>.*“) Zwischenzeitlich wurden zwar selektive Prostaamid-Antagonisten entdeckt aber die Untersuchungen hinsichtlich möglicher humaner Prostaamid-Rezeptoren dauern an („*Although the seven human FP receptor variants, as singular entities, do not appear to elicit responses in short duration studies (e.g., Ca<sup>2+</sup> signaling; Liang et al., 2008), long-term effects remain to be studied*“). Hinsichtlich der biologischen Funktionen der Prostaglandin/Prostaamid-Rezeptoren wird bezüglich der Glaukomtherapie zum Einen beschrieben, dass Bimatoprost wahrscheinlich als intaktes Molekül und nicht als freie Säure wirkt („*Taken together, these data indicate that bimatoprost exerts its effects on intraocular pressure as the intact molecule. Studies on the perfused human ocular anterior segment (Wan et al., 2007) and human trabecular meshwork cells, the endothelial cells of Schlemm’s canal, and ciliary smooth muscle cells fully support this conclusion (Stamer et al., 2010)*“). Zum Anderen wird die Beobachtung, dass Bimatoprost auch bei Latanoprost-unempfindlichen Patienten/-innen wirkt, als lediglich indirekter Beleg dafür angesehen, dass sich die Wirkstoffe pharmakologisch unterscheiden („*Finally, indirect evidence indicates that the pharmacology of latanoprost and bimatoprost are also differentiated at the clinical level. Bimatoprost is efficacious in patients unresponsive to latanoprost (Williams, 2002; Gandolfi and Cimino, 2003; Sonty et al., 2008); this would almost certainly not be the case if these drugs were pharmacologically identical. Bimatoprost is also additive to FP agonist prodrugs (Gagliuso et al., 2004).*“)

Vor dem Hintergrund der noch unklaren Abläufe auf zellulärer Ebene und der gleichen Wirkungsweise über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit ausgegangen.

## **5 “Terminology and guidelines for glaucoma”, European Glaucoma Society (2014)**

In der gemeinsamen Tabelle „3.3 Class: Prostaglandin-Analogues“ auf Seite 146 werden die Prostaglandin-Analoga und das Prostanoid Bimatoprost in separaten Zeilen aufgeführt. Im nachfolgenden Text „3.3.4.1. Prostaglandin-Analogues“ auf Seite 151 wird Bimatoprost als Prostaglandin-Derivat bezeichnet („*Since their development in the 1990s, the prostaglandin derivatives (latanoprost, travoprost, bimatoprost and tafluprost) (Table 3.3) have progressively replaced beta-blockers...*“), was für die pharmakologische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe der Festbetragsgruppe spricht.

## **6 “Bimatoprost: A review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension”, Curran MP (2009)**

Es handelt es sich um eine Übersichtsarbeit zur Anwendung des Wirkstoffes Bimatoprost bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension. Es wird u. a. eingegangen auf die unterschiedlichen Biosynthesewege von Prostanoiden und Prostaglandinen, auf die geringe Affinität von Bimatoprost zu bekannten Prostaglandin-, adrenergen, cholinergen, cannabinoiden oder dopaminergen Rezeptoren und auf die Hypothesen, dass ein Prostanoid-sensitiver Rezeptor existiert oder Bimatoprost als Prodrug in Form der freien Säure an den Prostanoid FP-Rezeptor bindet. Vor dem Hintergrund der noch unklaren Abläufe auf zellulärer Ebene und der vergleichbaren physiologischen Abläufe über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit ausgegangen.

## **7 “Bimatoprost – a review”, Patil AJ; Vajaranant TS; Edward DP (2009)**

In der Übersichtsarbeit werden u. a. verschiedene wissenschaftliche Beobachtungen hinsichtlich der Pharmakodynamik und -kinetik des Wirkstoffes Bimatoprost beschrieben. Es wird sowohl die Möglichkeit der Wirkung des intakten Bimatoprost-Moleküls an einem spezifischen, noch nicht identifizierten Rezeptor als auch der Wirkung über die freie Säure diskutiert („*Another controversy is related to its mechanism of action. Some studies suggest that the intact molecule may act directly on specific prostanoid receptors. However, recently, several papers have provided evidence of the presence of free acid in the aqueous humor.*“). Vor dem Hintergrund der noch unklaren Abläufe auf zellulärer Ebene und der vergleichbaren physiologischen Abläufe über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit ausgegangen.

## **8 “IOP parameters and visual field progression in patients with ...”, Juthani VV; de Moraes CG; Liebmann CA; Teng CC; Tello C; Ritch R; Liebmann M (2009)**

Bei Nachweis 8 handelt es sich um den Abstract einer Untersuchung zur Korrelation des IOP mit Veränderungen des Gesichtsfeldes bei Glaukompatienten/-innen. Grundsätzlich können nur Literaturstellen, die als Volltext vorliegen, berücksichtigt werden. Aus den Angaben im Abstract ergeben sich keine Hinweise zur Frage der chemisch-pharmakologischen Vergleichbarkeit von Bimatoprost mit den weiteren Prostaglandin-Analoga.

Neben den vom Stellungnehmer vorgelegten Studien in Bezug auf die Existenz eines Prostamid-Rezeptors gibt es weitere Veröffentlichungen, in denen eine Wirkung von Bimatoprost auf den Prostaglandin-Rezeptor diskutiert wird. Dazu gehören z. B. Toris, Carol B. et al., "Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction" (2008) und Winkler, Nelson S. et al. "Effects of Prostaglandin Analogues on Aqueous Humor Outflow Pathways" (2014).

In der Veröffentlichung von Toris et al. 2008 wurden, die bis dahin vorliegenden Erkenntnisse des Wirkungsmechanismus der Prostaglandin-Analoga (einschließlich Bimatoprost) zusammengefasst. Beschrieben wird dabei u. a. auch die Möglichkeit einer Wirkung der freien Säure des Bimatoprost auf den FP-Rezeptor oder die Existenz von Prostaglandin-Rezeptor-Subtypen. Zusammenfassend kommen die Autoren/-innen zu der Aussage, dass noch viele Fragen offen sind und weitere Arbeiten notwendig sind, um zu belegen, dass Bimatoprost über einen Prostamid wirkt (*"Many questions remain unanswered but progress continues to be made. Prostamide antagonists have been described<sup>76, 87</sup> but this has raised new questions.<sup>7</sup> A prostamide receptor needs to be cloned and its biosynthesis enzyme identified to conclude that a unique prostamide-sensitive receptor exists. Further work is required to confirm that bimatoprost acts through this receptor. Multiple-dosing studies of each PG should be compared before concluding that one PG analog acts through mechanisms different from all others. Live animal and clinical studies are needed to support claims made by in vitro experiments. Receptor subtype selectivity of topical PGs should be identified. The importance of induction or lack of induction of various genes for IOP reduction needs to be clarified."*)

Winkler et al. haben in ihrer Veröffentlichung 2014 ausgeführt, dass die Existenz eines Prostamid-Rezeptors zwar diskutiert wird, ein solcher aber noch nicht geklont wurde und auch noch nicht gezeigt wurde, dass Bimatoprost unabhängig vom FP-Rezeptor wirkt (*"Pharmacologic and pharmacokinetic data suggest the existence of a unique bimatoprost receptor, distinct from the known FP receptors; however, this receptor is yet to be cloned and bimatoprost has not been shown to work independent of FP receptor activation.<sup>29-31"</sup>*).

Diese Veröffentlichungen bestätigen, dass die Abläufe auf zellulärer Ebene noch unklar sind. Vor dem Hintergrund der für alle Prostaglandin-Analoga einschließlich Bimatoprost vergleichbaren physiologischen Abläufe wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit ausgegangen.

## Einwand zur chemischen Verwandtschaft

§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V setze für Festbetragsgruppen der Stufe 2 voraus, dass es sich bei den pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen insbesondere um chemisch verwandte Stoffe handle. Die chemische Verwandtschaft zeichne sich durch die Vergleichbarkeit der chemischen Grundstruktur und eine Vergleichbarkeit der räumlichen Struktur aus, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermögliche, vgl. 4. Kapitel § 21 Satz 1 VerfO.

Eine chemische Verwandtschaft im vorbeschriebenen Rechtssinne sei im Verhältnis von Bimatoprost zu den Prostaglandin-Analoga nicht gegeben. Eine Einordnung von Bimatoprost in die Festbetragsgruppe der Prostaglandin-Analoga scheitere mithin auch an der mangelnden chemischen Verwandtschaft im Sinne des 4. Kapitel § 21 VerfO.

### a. Molekulare Unterschiede

Die Frage, die sich in einem pharmakologisch-therapeutischen Kontext stelle, sei nicht, ob Substanzen „auf dem Papier“ ähnlich aussehen würden oder ob eine gemeinsame Grundstruktur erkennbar sei, von der sich die Substanzen ableiteten, sondern ob die beobachteten Ähnlichkeiten zu einem vergleichbaren pharmakodynamischen Effekt der Substanzen führten.

Bei der Gegenüberstellung der Strukturformeln von Bimatoprost und Prostaglandin F2 $\alpha$  zeigten sich zwar Ähnlichkeiten im Grundgerüst, jedoch besitze lediglich Prostaglandin F2 $\alpha$  die endständige negativ geladene Carboxyl-Gruppe. Diese sei demgegenüber beim Bimatoprostmolekül durch eine elektrisch neutrale stickstoffhaltige Säureamidgruppe substituiert. Ungleich den Prostaglandinen liege Bimatoprost somit nicht als Ester, sondern als Säureamid vor.

### b. Kein Prodrug

Im Unterschied zu Prostaglandinen wirke Bimatoprost auch nicht nach dem Prodrug-Prinzip, sondern chemisch unverändert. Es bedürfe also keiner Spaltung durch okuläre Enzyme, sondern besitze bereits in seiner vorliegenden Säureamidstruktur die volle IOD-senkende Aktivität. Nach der Anwendung am Auge würde im zirkulierenden Blut vor allem unverändertes Bimatoprost gefunden. Die Metabolisierung von Bimatoprost erfolge danach durch Oxidation, N-Deethylierung und Glucuronidierung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Metaboliten.

Das Prostaglandin-Analogen Latanoprost hingegen sei ein Isopropylester und liege vor der Anwendung am Auge als inaktives Prodrug vor. Das Prodrug-Prinzip sei für Latanoprost erforderlich, da die freie Säure eine negative Ladung trage. Eine Penetration der freien Säure ins Augeninnere sei nicht möglich, weil elektrisch geladene Wirkstoffe das Hornhautepithel nicht passieren könnten. Esterasen der Hornhaut würden die Esterbindung nach dem Eintropfen ins Auge spalten und Latanoprost zur freien Säure mit IOD-senkenden Eigenschaften aktivieren.

**Nachweise: [3, 4]**

## Bewertung:

Dass Bimatoprost anders als die weiteren Prostaglandin-Analoga nicht nach dem Prodrug-Prinzip, sondern ggf. chemisch unverändert wirkt und molekulare Unterschiede bestehen, spricht nicht gegen die chemische Verwandtschaft. Wie in der Fachinformation von Lumigan® ausgeführt wird, weist Bimatoprost wie auch die Prostaglandin-Analoga eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) auf und der Stellungnehmer selbst geht da-

von aus, dass die Strukturformeln von Bimatoprost und Prostaglandin F2 $\alpha$  in der Gegenüberstellung ein ähnliches Grundgerüst aufweisen.

**3 "Bimatoprost, a novel efficacious ocular hypotensive drug now recognized as a member of a new class of agents called prostamides", Burk RM; Woodward DF (2007)**

Der Nachweis, dass ein COX-2-regulierter Biosyntheseweg für die Produktion der Prostamide existiert, ist für die Festbetragsgruppenbildung nicht von Relevanz.

**4 "Recent progress in prostaglandin F2 $\alpha$  Ethanolamide (Prostamide F2 $\alpha$ ) research and therapeutics", Woodward DF; Wang JW; Poloso NJ (2013)**

Vor dem Hintergrund der noch unklaren Abläufe auf zellulärer Ebene und der gleichen Wirkungsweise über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit ausgegangen. (siehe oben)

**Einwand zur Neuartigkeit**

Bimatoprost besitze ein gültiges Wirkstoffpatent, was durch Vorlage des Originals einer beglaubigten Kopie belegt sei. Bimatoprost sei der bisher einzige Vertreter seiner Klasse, der Prostamide und damit als neuartig anzusehen. Folglich könne Bimatoprost nicht in die geplante Festbetragsgruppe eingruppiert werden.

**Bewertung:**

Es ist richtig, dass nach § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist, von Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 ausgenommen sind. Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht (§ 35 Abs. 1 Satz 4 SGB V).

Allerdings besitzt Bimatoprost keine neuartige Wirkweise, sondern wirkt vergleichbar den Prostaglandinen über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses (siehe hierzu auch Bewertung der Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit).

Zudem sind die Wirkstoffe in einer Art und Weise chemisch verwandt, die der Annahme einer neuartigen Wirkweise im Sinne der gesetzlichen Definition (Arzneimittel-Gruppe) ebenfalls entgegensteht.

## Einwand zur therapeutischen Verbesserung

Das Prostaglandin Bimatoprost könne auch deshalb nicht in eine Festbetragsgruppe der Prostaglandin-Analoga eingeordnet werden, weil es sich um einen patentgeschützten Wirkstoff handle, der gegenüber Prostaglandin-Analoga – im Folgenden am Beispiel von Latanoprost dargestellt – eine therapeutische Verbesserung bedeute:

### a. Stärkere IOD-Senkung

Das Ziel der Glaukomtherapie sei der Gesichtsfelderhalt, therapeutisch angestrebt durch eine Senkung des Augeninnendrucks (IOD-Senkung). Der positive Zusammenhang zwischen der Höhe der IOD-Senkung und dem Gesichtsfelderhalt in der modernen Glaukomtherapie sei durch Studien und Metaanalysen gut belegt. Die IOD-Senkung bei Patienten/-innen mit Okulärer Hypertension (OHT) senke das Risiko, ein Glaukom zu entwickeln, auf die Hälfte. Auch das Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) und die Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (CNTGS) zeigten, dass eine Drucksenkung das Risiko der Krankheitsprogression signifikant verringere.

Selbst eine leichte zusätzliche IOD-Senkung könne auf lange Sicht einen starken Nutzen bedeuten und für den/die Patienten/-in viele Jahre gutes Sehen und erhöhte Lebensqualität ausmachen. So sei in der EMGT-Studie gefunden worden, dass eine mittlere Reduktion des IOP um 5 mm Hg das Risiko einer Krankheitsprogression um die Hälfte reduzierte. Die Risikoreduktion betrug in den Studien Ocular OHTS, EMGT und der European Glaucoma Prevention Study (EGPS) zwischen 10 % und 14 % pro mm Hg.

In einer neueren kanadischen Studie sei eine Reduktion von 19 % pro mm Hg gefunden worden.

Jeder zusätzliche Millimeter Drucksenkung wirke auf den Krankheitsverlauf positiv, da damit der Gesichtsfeldverfall verzögert oder gestoppt werden könne.

Klinische Studien und Metaanalysen zeigten eine um 1-2 mm Hg signifikant höhere IOD-Senkung für Bimatoprost im Vergleich zu Latanoprost und damit einen höheren Gesichtsfeldschutz.

Die seit Jahrzehnten als unbedenklich angesehenen Grenzwerte von 21 mm Hg (Deutschland) bzw. 18 mm Hg (USA) für das COWG seien aufgrund von beobachteten Progressionen neu diskutiert worden. Es würde heutzutage als praktikabel angesehen, den Zieldruck am Glaukomschaden auszurichten. Je weiter der Schaden fortgeschritten sei, umso tiefer der Zieldruck. Bei ausgeprägtem Glaukomschaden würde ein Zieldruck von 10-12 mm Hg diskutiert. Die European Glaucoma Society (EGS) würde aktuell einen Zieldruckbereich von maximal 18 mm Hg bis unter 10 mm Hg empfehlen. Ein für alle Patienten/-innen gültiger Zieldruckwert existiere somit nicht, sondern müsse von dem/r Augenarzt/-in individuell festgelegt werden, abhängig vom Ausgangsdruck, dem Glaukomschaden, der Progression, dem Alter des/der Patienten/in und weiteren Risikofaktoren. Dabei sollte dem/der Augenarzt/in die ganze Bandbreite moderner Antiglaukomatosa zur Verfügung stehen, insbesondere die Wirkstoffe mit hoher IOD-senkender Potenz.

Das IOD-senkende Potenzial eines Wirkstoffes stelle sich also nicht lediglich als ein bloßer Surrogatparameter dar. Stattdessen handle es sich dabei – insbesondere für die Patient(inn)engruppe mit einem tief anzusetzenden Zieldruck – um einen wirklichen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne des 4. Kapitel § 27 Abs. 3 Nr. 2 VerfO. Der positive Zusammenhang zwischen der Stärke der IOD-Senkung und dem Gesichtsfeldschutz bei Glaukom sei klinisch gut belegt und wissenschaftlich unstrittig.

Bimatoprost sei ein hochwirksamer Wirkstoff in der IOD-Senkung bei primären Glaukomen und okulärer Hypertension. Als Einzelsubstanz 0,3 mg/ml und 0,1 mg/ml bewirke es Drucksenkungen von über 30 % (als Fixkombination mit Timolol bis ca. 40 %). In klinischen Stu-

dien hätte keine der auf dem Markt bislang verfügbaren Substanzen den IOD wirkungsvoller gesenkt.

**Nachweise: [7, 16-22]**

Im Vergleich zu Prostaglandinen verfüge Bimatoprost somit über ein höheres IOD-senkendes Potenzial.

**Nachweise: [6, 17, 19, 23, 24]**

Als erstes auf dem Markt verfügbares Prostaglandin-Analogon zur IOD-Senkung im Anwendungsgebiet könne Latanoprost als Referenzsubstanz betrachtet werden. Zum Vergleich des Prostaglandins Bimatoprost und des Prostaglandin-Analogons Latanoprost lägen zahlreiche klinische Studien vor, mit denen auch Metaanalysen durchgeführt worden seien. Die Mehrzahl der Untersuchungen fände eine höhere IOD-Senkung durch Bimatoprost. In wenigen Studien seien die Drucksenkungen von Bimatoprost und Latanoprost nicht signifikant unterschiedlich, vor allem im ersten Therapiemonat. Jedoch sei nach einer Therapiedauer > 4 Wochen Bimatoprost zunehmend überlegen.

Diese Unterschiede würden durch Metaanalysen bestätigt. Sie fänden eine höhere prozentuale Drucksenkung von Bimatoprost im Vergleich zu Latanoprost:

	<b>Bimatoprost 0,3 mg/ml</b>	<b>Latanoprost 0,005%</b>	<b>Travoprost 0,004%</b>
<b>Cheng+Wei (2008)</b> 13 Studien, 1.302 Patienten	Monat 1: 33,8 % Monat 3: 33,5 % Monat 6: 30,3 %	Monat 1: 31,2 % Monat 3: 31,1 % Monat 6: 24,7 %	k.A.
<b>Stewart (2008)</b> 11 Studien, 386 Patienten	29 %	24 %	27 %
<b>Aptel, Cucherat+Denis (2008)</b> 8 Studien, 1.610 Patienten <i>Bimatoprost vgl. Latanoprost</i>	08h: 32,9 % 12h: 32,76 % 16h: 27,4 % 20h: 27,0 %	08h: 31,0 % 12h: 30,0 % 16h: 24,5 % 20h: 24,5 %	k.A.
<b>Aptel, Cucherat+Denis (2008)</b> <i>Bimatoprost vgl. Travoprost</i>	08h: 33,1 % 12h: 30,6 % 16h: 28,5 % 20h: 29,2 %		08h: 28,94 % 12h: 27,30 % 16h: 26,52 % 20h: 26,82 %
<b>Van der Valk (2005)</b> 27 Studien, > 6.800 Patienten	33 %	31 %	k.A.

Tabelle 1: Monotherapie. Metaanalysen zum Vergleich der IOD-senkenden Wirkung

Im Einzelnen:

- Cheng+Wei (2008) [17] analysierten 13 Studien mit 1.302 Patienten/innen nach der Therapiedauer (1, 3, oder 6 Monate erfolgte Therapie oder länger). Ihre Analyse zeige, dass mit zunehmender Therapiedauer die Differenz zwischen Bimatoprost und Latanoprost wächst. Im Monat 1 senkt Bimatoprost den IOD um 33,8 %, Latanoprost um 31,2 %. Im Monat 6 liege die prozentuale Drucksenkung durch Bimatoprost über alle analysierten Studien hinweg bei 30,3 %, für Latanoprost bei 24,7 %. Die Differenzen der morgendlichen Druckwerte von Bimatoprost und Latanoprost wären zu allen analysierten Zeitpunkten signifikant unterschiedlich ( $p < 0,01$ ).
- Stewart (2008) [25] rechnete eine Metaanalyse mit 11 Studien, in denen 386 Patienten/innen mit OHT, COWG oder Pseudoexfoliationsglaukom eingeschlossen waren. Die Analyse der randomisierten, prospektiven, maskierten Vergleichsstudien zeige 29 % IOD-Senkung für Bimatoprost, 27 % für Travoprost und 24 % für Latanoprost ( $p = 0,026$ ).
- Die Analyse von Aptel et al. (2008) [16] berücksichtige die Tageszeiten, zu denen der IOD in 8 Studien bei insgesamt 1.610 Patienten/innen gemessen wurde. Zu den Zeitpunkten 8 h, 12 h, 16 h und 20 h senke Bimatoprost den IOD zu allen Zeitpunkten signifikant stärker ( $p < 0,05$ ) als Latanoprost und tagsüber auch signifikant stärker als Travoprost ( $p < 0,02$ ).
- Van der Valk [21] veröffentlichte 2005 eine Metaanalyse von 28 klinischen Studien mit über 6.800 Patienten/innen zum Vergleich verschiedener Glaukommedikationen einschließlich Bimatoprost und Latanoprost. Die Ergebnisse ergäben für Bimatoprost IOD-Senkungen (Peak-Werte) von 33 %; für Latanoprost 31 %. Die Differenzen wären zu allen Zeitpunkten und Messungen höher für Bimatoprost.

### **Bewertung zum Einwand der stärkeren IOD-Senkung:**

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt entsprechend 4. Kapitel § 27 Abs. 3 VerfO grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung nach § 25 Arzneimittelgesetz (AMG) unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V). Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen (§ 27 Abs. 4 Satz 1 VerfO). Diese Vergleichsstudien sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind (§ 27 Abs. 4 Satz 2 VerfO).

Hierzu ist zunächst festzustellen, dass es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, sondern um einen Surrogatparameter. Patientenrelevanter Endpunkt in der Glaukomtherapie ist insbesondere die Reduktion der Krankheitsprogression mit dem Ziel der Sehfunktionserhaltung auf einem gleichbleibenden Qualitätsniveau. Die Evaluation der patientenindividuellen Krankheitsprogression erfolgt mittels Erhebung des Gesichtsfeldstatus sowie der Progressionsrate im Rahmen von regelmäßigen augenärztlichen Kontrolluntersuchungen.

Surrogatendpunkte können in der Regel nur dann in Betracht gezogen werden, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Die Validität des Surrogatendpunktes IOD bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension kann anhand der vorgelegten Studien nicht als belegt angesehen werden. Nach den Ausführungen im IQWiG-Methodenpapier

zu Surrogaten patientenrelevanter Endpunkte gibt es „für die Validierung eines Surrogatendpunkts [...] weder ein Standardverfahren noch eine allgemein beste Schätzmethode noch ein allgemein akzeptiertes Kriterium, dessen Erfüllung den Nachweis der Validität bedeuten würde“. Angewandte korrelationsbasierte Verfahren zur Surrogatvalidierung bedürfen dabei „in der Regel einer Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden“ (vgl. IQWiG Methodenpapier Version 4.2). In den vorgelegten Studien findet sich keine solche Meta-Analyse in der sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt (IOD-Senkung) als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt (Reduktion der Krankheitsprogression durch Erhebung des Gesichtsfeldstatus sowie der Progressionsrate) untersucht wurden.

Aus den vorgelegten Studien ergibt sich auch kein konsistentes Bild was einen möglichen Unterschied in der IOD-Senkung zwischen Bimatoprost und Latanoprost angeht, insofern ist nicht davon auszugehen, dass über die Zweckmäßigkeit der therapeutischen Verbesserung Konsens im Sinne von 4. Kapitel § 27 Abs. 2 Verfo besteht. Zumal andere Stellungnehmer davon ausgehen, dass die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe pharmakologisch bzw. in der IOD-Senkung vergleichbar sind.

Hierzu im Einzelnen:

#### **6 “Bimatoprost: A review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension”; Curran MP (2009)**

In der systematischen Übersichtsarbeit wird neben den pharmakodynamischen und kinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes Bimatoprost auch die klinische Wirksamkeit im Vergleich zu den Prostaglandinanaloga beschrieben. Demnach zeigte die einmal tägliche Anwendung von Bimatoprost 0,03 % eine vergleichbare oder größere Senkung des IOD als die einmal tägliche Anwendung von Latanoprost oder Travoprost bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension. Diesbezüglich wird auf die Studien von **Holmstrom S. et al. 2005**, **Eyawo O. et al. 2009**, **Denis P et a. 2007**, **Li N et al. 2006** und **van der Valk R. et al. 2005** [21] verwiesen. Unter Berücksichtigung dieser einzelnen Studien ist festzustellen, dass mehrheitlich eine vergleichbare IOD-Senkung der Wirkstoffe beschrieben wird. Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß unklar ist, sind weder die von **Holmstrom S. et al. 2005** oder **Li N et al. 2006** beschriebenen Unterschiede in der IOD-Senkung, noch die Übersichtsarbeit insgesamt geeignet eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

**Holmstrom S. et al. 2005** haben in ihre Übersichtsarbeit Studien zum Endpunkt IOD-Senkung durch Bimatoprost, Latanoprost und Travoprost bei Glaukom-Patienten eingeschlossen und deren Ergebnisse gepoolt. Dabei wurden u. a. auch direkt vergleichende Studien näher betrachtet. Lediglich solche direkt vergleichende Studien, in denen Bimatoprost, Latanoprost und Travoprost miteinander verglichen wurden, wären hinsichtlich der Fragestellung einer therapeutischen Verbesserung nähergehend zu betrachten. Die weiteren Studien sind aufgrund der vorgenommenen Vergleiche (Latanoprost vs Latanoprost + Timolol, Latanoprost + Timolol vs. Bimatoprost + Brimonidin, Latanoprost + Timolol vs. Bimatoprost) nicht hierfür geeignet. Allerdings finden sich in Bezug auf die Ergebnisse der erst genannten direkt vergleichenden Studien lediglich zusammenfassende Aussagen dahingehend, dass Bimatoprost den IOD effektiver senke als Latanoprost und dies auch im Vergleich zu Travoprost der Fall zu sein scheine, während die head-to-head Studien eine bessere Effektivität von Travoprost bei der IOD-Senkung im Vergleich zu Latanoprost nicht bestätigten („*In all of the 6 identified head-to-head studies of bimatoprost versus latanoprost, bimatoprost is more efficacious in lowering IOP than latanoprost. Hence, the results of the pooled data are confirmed by looking at the head-to-head studies. The two direct comparisons between bimatoprost and travoprost also confirm the pooled data analysis, indicating that bimatoprost is*

more efficacious in lowering IOP. However, the head-to-head studies do not verify that travoprost is more efficacious than latanoprost as the pooled data showed.”). Da sich keine spezifischen Angaben zu den Effekten bezogen auf die infrage kommenden Wirkstoffe finden, entziehen sich die zusammenfassenden Aussagen dieser Veröffentlichung einer Überprüfung.

In die Meta-Analyse von **Li N et al. 2006** wurden direkt vergleichende Studien mit den Wirkstoffen Travoprost, Latanoprost und Bimatoprost sowie Timolol bei Patienten/innen mit Offenwinkel-Glaukom oder okulärer Hypertension eingeschlossen. Im Ergebnis werden die in Bezug auf die Festbetragsgruppenbildung relevanten Wirkstoffe Travoprost, Latanoprost und Bimatoprost als vergleichbar beschrieben („*The results from this meta-analysis indicated that, when used as monotherapy, the IOP-lowering effect of travoprost 0.004% was equivalent to that of latanoprost 0.005% or bimatoprost 0.03% and more effective than that of timolol 0.5% in patients with OAG or OH.*”).

**Eyawo O. et al. 2009** haben in ihre Untersuchung direkt vergleichende Studien mit den Wirkstoffen Travoprost, Latanoprost und Bimatoprost bei Patienten/innen mit Offenwinkel-Glaukom oder okulärer Hypertension eingeschlossen. Die untersuchten Wirkstoffe werden im Ergebnis als vergleichbar beschrieben. Dabei wird zudem kritisiert, dass in den Einzelstudien häufig nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse als klinisch relevant dargestellt würden („*Our meta-analysis found equivalence across all three included drugs. Our findings stand in contrast to claims of superiority in the included studies. We are concerned with the general poor quality of included studies and the biased claims of superiority observed in the published reports. We found several instances where the primary outcomes were not significantly different, but the authors reported them as clinically important in their conclusions. Further, on average, the trials included in our analysis were small. There is a clear need for minimum sample sizes in equivalence trials of PGAs to avoid wasted resources and potentially spurious outcomes.*“)

**Denis P. et al. 2007** haben in ihrer Meta-Analyse die Senkung des IOD mit den Wirkstoffen Travoprost, Latanoprost und Bimatoprost bei Patienten/innen mit Glaukom oder okulärer Hypertension untersucht. Travoprost und Bimatoprost scheinen den IOD um etwa 1 mm Hg stärker zu senken als Latanoprost (“*After adjusting for IOP at baseline (i.e. before treatment) and duration of follow up, patients treated with bimatoprost and travoprost had similarly lower adjusted IOP levels at the end of follow-up (-0.98 mmHg [95% CI: -2.08; 0.13] and -1.04 mmHg [95% CI: -2.11; 0.04], respectively) as compared with those treated with latanoprost.*”). Ungeachtet der fehlenden Patientenrelevanz des untersuchten Endpunktes ist jedenfalls auch die klinische Relevanz des scheinbar bestehenden Unterschieds in Frage zu stellen.

Zu **van der Valk R. et al. 2005 [21]** siehe unten.

## **7 “Bimatoprost – a review”; Patil AJ; Vajaranant TS; Edward DP (2009)**

In der Übersichtsarbeit werden neben verschiedenen wissenschaftlichen Beobachtungen zur Pharmakodynamik und -kinetik des Wirkstoffes Bimatoprost auch Erkenntnisse hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit beschrieben. In Bezug auf die klinische Wirksamkeit wird die Datenlage unter Bezugnahme auf die Meta-Analyse von Stewart im Abschnitt „Expert opinion“ dahingehend zusammenfassend bewertet, dass die Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen und ggf. Studien mit größeren Patienten(innen)zahlen notwendig sind („*The comparative efficacy and advantages of bimatoprost over other PG analogs is debated and it is still unclear. Many comparative studies have put forth varying and contradictory results because of changing baseline parameters and sample size. Studies with a large sample size may be needed to address this conflicting issue of comparative effectiveness [38].*“). Insofern kann die Übersichtsarbeit nicht als Beleg für eine therapeutische Verbesserung von Bimatoprost gegenüber den weiteren Prostaglandinanaloga angesehen werden.

**16 "Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs a meta-analysis of randomized controlled clinical trials"; Aptel F; Cucherat M; Denis P (2008)**

Die Meta-Analyse untersucht die Wirksamkeit (IOD-Senkung) und Verträglichkeit von Latanoprost, Bimatoprost und Travoprost. Im Ergebnis konnte zwar für Bimatoprost eine im Vergleich zu Latanoprost und Travoprost geringfügig stärkere Senkung des IOD festgestellt werden (tageszeitabhängig im gewichteten Mittel zwischen 0,05 mm Hg und 1,17 mm Hg), diese wird jedoch von den Autoren/innen selbst als relativ geringer Unterschied eingestuft, deren klinische Relevanz unklar ist („*Although this difference in IOP reduction was relatively small, it was maintained at all measured time points and may have some clinical significance.*“). Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der IOD-Senkung unklar ist, ist die Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

**17 "Meta-Analysis of 13 randomized controlled trials comparing Bimatoprost with Latanoprost in patients with ..."; Cheng J-W; Wei R-L; Department of Ophthalmology Shanghai China**

In dieser Meta-Analyse wurden die Wirksamkeit (IOD-Senkung) und die Sicherheit von Bimatoprost 0,003 % versus Latanoprost 0,005 % bei Patienten/innen mit erhöhtem Augeninnendruck über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten untersucht. In die Analyse wurden 13 randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Verglichen wurden das gewichtete Mittel der prozentualen IOD-Senkung und die prozentuale Rate an Patienten/innen, die den Ziel-Augeninnendruck von  $\leq 17$  mm Hg erreichten. Es wurde festgestellt, dass das gewichtete Mittel der prozentualen IOD-Senkung mit Bimatoprost am Morgen zu allen Zeitpunkten signifikant höher lag als mit Latanoprost, aber vergleichbare Anteile an Patienten/innen den Ziel-Augeninnendruck erreichten („*Bimatoprost was associated with significantly greater efficacy in lowering morning IOP than latanoprost at all time points. Comparable proportions of patients reached the IOP target with bimatoprost and latanoprost.*“) Die Unterschiede im gewichteten Mittel der prozentualen IOD-Senkung lagen 2,41 % bis 5,60 %. Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der (prozentualen) IOD-Senkung unklar ist, ist die Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

**18 "Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomised, double-masked trial"; Day DG; et al.(2013)**

In dieser Studie wurden konservierungsmittelfreie Bimatoprost-Augentropfen mit konservierungsmittelhaltigen verglichen. Da es sich nicht um eine direkt-vergleichende Studie mit anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe handelt, zeigt sich darin keine therapeutische Verbesserung von Bimatoprost gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe.

**19 "A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of Bimatoprost and Latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma"; Noecker, RB; Dirks MS; Choplin NT; Bernstein P; Batoosingh AL; Whitcup SM (2003)**

Es handelt sich um eine 6-monatige, randomisierte, klinische Studie, in die 269 Patienten/innen mit der Diagnose okuläre Hypertension oder chronisches Glaukom eingeschlossen wurden. Verglichen werden sollten die IOD-senkende Effekte und die Verträglichkeit von

Bimatoprost und Latanoprost. Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Änderung vom IOD-Ausgangswert. Zu den sekundären Endpunkten zählten die durchschnittliche IOD, ophthalmologische Untersuchungen, unerwünschte Ereignisse, der Prozentsatz von Patienten/innen, die ihren spezifischen Zieldruck erreichten. Nach 6 Monaten war die durchschnittliche Änderung zum IOD-Ausgangswert zu allen Messungen der jeweiligen Studienvisiten signifikant größer für die Bimatoprost-Patienten/innen als für die Latanoprost-Patienten/innen (1.2 mm Hg bis 2.2 mm Hg). Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der IOD-Senkung unklar ist, ist die Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

Zum Ende der Studie lag zwar der Prozentsatz der Patienten/innen, die eine  $\geq 20\%$  IOD-Abnahme erreichten bei 69 % bis 82 % mit Bimatoprost und bei 50 % bis 62 % mit Latanoprost ( $P \leq 0.003$ ). Diese Ergebnisse aber sind auch in die Meta-Analyse von Cheng et al. (siehe oben) eingeflossen, in der sich dann kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Erreichung eines Ziel-Augeninnendrucks von  $\leq 17$  mm Hg mehr gezeigt hat, sondern sich für mit Bimatoprost- oder mit Latanoprost-behandelte Patienten/innen vergleichbare Anteile ergaben (siehe oben).

## **20 “Long-term IOP lowering with Bimatoprost in open-angle glaucoma patients poorly responsive to Latanoprost”; Sonty S, Donthamsetti V, Vangipuram G; Ahmad A**

In dieser Untersuchung wurde die IOD-Senkung bei 30 Patienten/innen, die von Latanoprost zu Bimatoprost gewechselt haben, retrospektiv ausgewertet. Die eine Hälfte der Studienpopulation ( $n = 15$ ) verwendete Latanoprost als Monotherapie, bevor sie zu Bimatoprost wechselten. Die andere Hälfte der Patienten/innen erhielt ein oder mehrere topische ergänzende IOD-senkende Wirkstoffe zusammen mit Latanoprost bevor auf Bimatoprost umgestellt wurde. Diese Patienten/innen führten die zusätzliche Behandlung nach Umstellung auf Bimatoprost weiter. Die vorgelegte retrospektive Studie ist methodisch ungeeignet (kein direkter Vergleich, keine prospektive Analyse, kleine Patienten(innen)zahl, um eine therapeutische Verbesserung zu belegen).

## **21 “Intraocular pressure–lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials”; van der Valk R; Webers CAB; Schouten J; Zeegers MP; Hendrikse F; Prins, MH (2005)**

In dieser Meta-Analyse von 28 randomisierten, kontrollierten Studien sollte die Reduktion des intraokulären Drucks (IOD), der durch die am häufigsten verschriebenen Glaukom-Wirkstoffe und ein Placebo erreicht wird, bestimmt werden. Hauptmessergebnisse dieser Untersuchung waren die Bestimmung der absoluten und relativen Änderung des intraokulären Drucks (IOD) vom Ausgangswert zum Spitzenwert (= peak) und zum Tiefpunkt (= trough). Die stärkste IOD Senkung zum Spitzenwert wurde mit Bimatoprost (33 % relative Änderung zum Ausgangswert) erreicht, gefolgt von Latanoprost (31 %), Travoprost (31 %), Timolol, Brimonidin, Brinzolamid, Dorzolamid und Placebo. Für den Tiefpunkt wurde die stärkste IOD-Senkung mit Travoprost (31 %, relative Änderung vom Ausgangswert) erreicht, gefolgt von Bimatoprost (28 %), Latanoprost (28 %), Timolol, Betaxolol, Brimonidin, Brinzolamid, Dorzolamid und einem Placebo. Auch wenn es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, sprechen die in dieser Meta-Analyse festgestellten vergleichbaren Werte von Latanoprost, Travoprost und Bimatoprost untereinander für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit dieser Wirkstoffe.

**22 “Bimatoprost/Timolol versus Travoprost/Timolol fixed combinations in an Egyptian population: A hospital-based prospective randomized study”;** Macky TA (2014) *(betrifft das Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung von Kombinationen der Prostaglandin-Analoga mit Timolol in Stufe 3)*

In der Studie wurde die Wirksamkeit (IOD-Senkung) von Bimatoprost/Timolol versus Travoprost/Timolol bei 80 ägyptischen Patienten/innen mit primärem Offenwinkelglaukom über einen Zeitraum von 6 Monaten an einem Auge untersucht. In dieser Studie konnte im Mittel der IOD mit Bimatoprost/Timolol zu jedem Zeitpunkt stärker gesenkt werden als mit Travoprost/Timolol. Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der IOD-Senkung unklar ist, ist die Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

**23 “Intraocular pressure-lowering combination therapies with prostaglandin analogues”;** Aptel F; Chiquet C; Romanet JP (2012) *(betrifft das Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung von Kombinationen der Prostaglandin-Analoga mit Timolol in Stufe 3)*

Ziel dieser Arbeit war es, veröffentlichte Studien von intraokular drucksenkenden freien und fixen Kombinationstherapeutika mit Prostaglandin-Analoga in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit zu beurteilen. Im Vergleich der 3 Prostaglandinanaloga (Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost) + Timolol untereinander stellen die Autoren/innen eine geringfügig stärkere Senkung des IOD durch Bimatoprost + Timolol im Vergleich zu Latanoprost + Timolol (1,24 mm Hg) bzw. Travoprost + Timolol (0,66 mm Hg) fest. Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der IOD-Senkung unklar ist, ist die Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

**24 “Diurnal IOP control with Bimatoprost versus Latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover, observer-masked, three-centre study”;** Konstas AGP; Hollo´ G; Irkec, M; Tsironi S; Durukan I; Goldenfeld M; Melamed S

In der cross-over-Studie wurde die Wirksamkeit (IOD-Senkung) und die Sicherheit von Bimatoprost versus Latanoprost bei 123 Patienten/innen mit Exfoliationsglaukom über einen Zeitraum von 3 Monaten untersucht. In dieser Studie konnte im Mittel der IOD mit Bimatoprost nur geringfügig stärker (um 1 mm HG) gesenkt werden als mit Latanoprost. Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der IOD-Senkung unklar ist, ist die Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

**25 “Meta-analysis of 24-Hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines”;** Stewart WC; Konstas AGP; Nelson LA; Krufft B (2008)

In diese Analyse wurden 11 Studien einbezogen. Untersucht werden sollte die Senkung des IOD über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Patienten/innen primärem Offenwinkelglaukom, exfoliativem Glaukom oder okulärer Hypertension durch verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen (Bimatoprost, Travoprost, Latanoprost, Latanoprost/Timolol, Timolol, Dorzolamid, Dorzolamid/ Timolol und Brimonidine). In Tabelle 2 der Veröffentlichung sind eingeschlossenen Studien und die dort ermittelten Werte bezgl. der IOD-Senkung aufgeführt. Die für die Fragestellung relevanten Studien, in denen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe miteinander verglichen wurden, weisen dabei jeweils nur geringfügige Unterschiede

von weniger als 1 mm HG auf. Da es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und zudem die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der IOD-Senkung unklar ist, sind diese Studien nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen. Dies gilt auch für die Meta-Analyse insgesamt.

## **b. Wirkung auf IOD-Fluktuationen**

Die normale Tagesdruckschwankung liege bei 3 bis 6 mm Hg. Glaukompatienten zeigten in ihren Tagesdruckkurven deutlich mehr Fluktuationen als Gesunde. Es hätte gezeigt werden können, dass hohe IOD-Fluktuationen, die über physiologische circadiane Varianzen hinausgehen, einen eigenen Risikofaktor darstellten, unabhängig von der Drucklage. Daher sollten neben der IOD-Reduktion auch die Fluktuationen gedämpft, und damit die Tagesdruckkurve geglättet werden. Bei weit fortgeschrittenen Glaukomen würde eine Reduzierung auf ca. 3 mm Hg Fluktuation empfohlen.

**Nachweise: [15, 26-28]**

Patienten/innen unter Bimatoprost zeigten stärker gedämpfte Tagesdruckkurven als unter Latanoprost ( $p < 0,009$ ) in einer Studie über 6 Monate mit 269 COWG- bzw. OHT-Patienten/innen. Auf diesen therapeutischen Nutzen von Bimatoprost weist auch eine Metaanalyse hin. Die Auswertung von 13 Veröffentlichungen mit insgesamt 1.017 Patienten/innen zeigt, dass von allen medikamentösen Therapien Bimatoprost die 24-Stunden-Fluktuationen am wirksamsten senke ( $p = 0,03$ ; 3,4 mm Hg).

**Nachweise: [29, 30]**

### **Bewertung zum Einwand der verbesserten Wirkung auf IOD-Fluktuationen:**

Wie auch bei der IOD-Senkung handelt es sich bei der Verringerung von IOD-Fluktuationen nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern um einen Surrogatparameter. Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hat aber in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu erfolgen. Patientenrelevanter Endpunkt in der Glaukomtherapie ist insbesondere die Reduktion der Krankheitsprogression mit dem Ziel der Sehfunktionserhaltung auf einem gleichbleibenden Qualitätsniveau. Die Evaluation der patientenindividuellen Krankheitsprogression erfolgt mittels Erhebung des Gesichtsfeldstatus sowie der Progressionsrate im Rahmen von regelmäßigen augenärztlichen Kontrolluntersuchungen.

Die Validität des Surrogatendpunktes IOD-Fluktuationen bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension kann anhand der vorgelegten Unterlagen nicht als belegt angesehen werden.

Hierzu im Einzelnen:

#### **15 Kapitel Glaukom in „Medikamentöse Augentherapie“ Erb C; Schote T (Ed). (2010)**

Im Kapitel Glaukom wird ausgeführt, dass durch die Untersuchungen von Gonzalez u. Mitarb. (1997) und Asrani u. Mitarb. (2000) *„eindeutig gezeigt [wurde], dass durch ausgeprägte Kurzzeitaugendruckschwankungen (innerhalb eines Tages) die Progression des Glaukoms gefördert wird. In einer Nachbearbeitung der Advanced Glaucoma Intervention Study kam es auch in der Langzeitaugendruckschwankung (Schwankungen der Augendruckwerte zu einer bestimmten Tageszeit über mehrerer Wochen bis Monate) pro Millimeter Quecksilbersäule über das normale Maß zu einer 30%igen Zunahme der Progression (Nouri-Mahdavi u.*

Mitarb. 2004, Caprioli u. Coleman 2008) gekommen, aber nur bei den Patienten, die einen mittleren Augendruck um 10 mmHg aufwiesen.“ Es sei deshalb darauf zu achten, eine möglichst ausgewogene Tagesdruckschwankung bei den Glaukompatienten/innen zu erreichen.

Bei den genannten Studien von Gonzalez et al. (1997) und Asrani et al. (2000) handelt es sich um Einzelstudien mit nur wenigen Patienten/innen (149 resp. 64 Patienten/innen), die zur Validierung der IOD-Fluktuation als Surrogat für die Krankheitsprogression des Glaukoms nicht ausreichend sind. Hierfür wäre eine Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden, erforderlich. Auch die in einer Nachbearbeitung der Advanced Glaucoma Intervention Study gefundenen Ergebnisse sind, wie vom Autor/in selbst beschrieben, nur eingeschränkt aussagekräftig.

Nachfolgend wird in diesem Kapitel zudem darauf hingewiesen, dass „im Early Manifest Glaucoma Trial (Bengtsson u. Mitarb. 2007) und in der European Glaucoma Prevention Study (Miglior u. Mitarb. 2005) die Tagesdruckschwankungen nicht als Risikofaktoren eingestuft wurden.“

## **26 "Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma"; Asrani S; Zeimer R; Wilensky J; Gieser D; Vitale S; Lindenmuth K (2000)**

Die Studie von Asrani et al., auf die sich auch im Kapitel Glaukom in „Medikamentöse Augentherapie“ Erb C; Schote T (Ed). (2010) [15] bezogen wird, hat lediglich 64 Patienten/innen untersucht, die an 5 Tagen ihren Augeninnendruck im Tagesverlauf zu Hause selbst gemessen haben und deren Erkrankungsverlauf beobachtet wurde. Abgesehen von methodischen Schwächen ist die vorgelegte Einzelstudie mit nur wenigen Patienten/innen zur Validierung der IOD-Fluktuation als Surrogat für die Krankheitsprogression des Glaukoms nicht ausreichend. Hierfür wäre eine Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden, erforderlich.

## **27 Kapitel Glaukom in „Klinische Ophthalmologie“; Kanski JJ (Ed). (2008)**

Im Kapitel Glaukom wird ausgeführt, dass die Augen von Patienten/innen mit okulärer Hypertension oder Glaukom höhere IOD-Fluktuationen aufwiesen. Weitergehende Aussagen, dass eine Verringerung der IOD-Fluktuationen einen validen Surrogatendpunkt für die Krankheitsprogression darstellen würde oder Bimatoprost IOD-Fluktuationen stärker verringere als die weiteren Prostaglandin-Analoga, finden sich dort nicht.

## **28 „An update on bimatoprost (Lumigan®) in glaucoma therapy“; Noecker RJ; Earl ML (2004)**

In dieser Übersichtsarbeit wird ebenfalls ausgeführt, dass Glaukompatienten/innen höhere IOD-Fluktuationen aufwiesen und große IOD-Schwankungen mit einem erhöhten Risiko der Glaukom-Entwicklung und Progression assoziiert seien. Diesbezüglich wird auf die Studie von Asrani et al. verwiesen (siehe oben). Weitergehende Aussagen, dass eine Verringerung der IOD-Fluktuationen einen validen Surrogatendpunkt für die Krankheitsprogression darstellen würde oder Bimatoprost IOD-Fluktuationen stärker verringere als die weiteren Prostaglandin-Analoga, finden sich dort nicht.

### **c. Respondervergleich Bimatoprost und Latanoprost**

Aus der Praxis sei bekannt, dass nicht alle Patienten/innen auf jede IOD-senkende Wirksubstanz ansprechen würden. Dies träfe insbesondere zu für Betablocker und Prostaglandine. Responder in klinischen Studien wären meist definiert als Patienten/innen, die eine IOD-Senkung von mindestens 15 bzw. 20 % (bezogen auf IOD-Ausgangswerte) zeigten. Die Literatur beschreibe, dass ca. 4,6 bis 25 % der Glaukompatienten/innen nicht auf eine Latanoprost-Therapie reagierten.

#### **Nachweis: [7]**

Eine vergleichende Studie aus dem Jahr 2003 dokumentiere Patienten/innen über 6 Monate. Beteiligt seien Patienten/innen mit OHT oder Glaukom. N = 133 Patienten/innen erhielten Bimatoprost (1x täglich), n = 136 Patienten/innen Latanoprost (1x täglich); die Anwendung erfolgte jeweils abends. Die IOD-Werte im Tagesverlauf lägen zwischen 17,4 und 16,5 mm Hg in der Bimatoprostgruppe und zwischen 18,9 und 17,6 mm Hg in der Latanoprostgruppe. Eine Analyse der Responderraten (Patienten/innen, bei denen eine IOD-Senkung von mindestens 15 bzw. 20 % (bezogen auf IOD-Ausgangswerte)) habe folgende Ergebnisse ergeben:

- Unter Bimatoprost erzielten 83 bis 89 % der Patienten/innen eine IOD-Senkung von mindestens 15 %, unter Latanoprost waren dies 65 bis 72 %.
- Eine IOD-Senkung von mindestens 20 % erzielten zwischen 69 bis 82 % der Patienten/innen unter Bimatoprost und 50 bis 62 % der Patienten/innen unter Latanoprost (Differenz Bimatoprost vs. Latanoprost  $p < 0,003$ ).

#### **Nachweis: [19]**

In der oben beschriebenen Metaanalyse von Cheng+Wei (2008) seien auch Responderraten auf Bimatoprost und Latanoprost errechnet worden, bezogen auf eine Zieldruckerreichung von 17 mm Hg oder darunter. Danach liege die Rate für Bimatoprost generell höher als für Latanoprost. Die Metaanalyse habe ergeben, dass in Studien von 4 Wochen Dauer 71,2 % der Bimatoprost-Patienten/innen den Zieldruck erreichten, unter Latanoprost 65 % ( $p = 0,51$ ). In Studien mit 3 Monaten Dauer wären es 50 % bei Bimatoprost verglichen mit 37,6 % bei Latanoprost-Therapie ( $p = 0,004$ ).

#### **Nachweis: [17]**

#### **Bewertung zum Respondervergleich Bimatoprost und Latanoprost:**

Die im Hinblick auf einen Respondervergleich von Bimatoprost und Latanoprost vorgelegten Studien wurden auch in Bezug auf Unterschiede in der IOD-Senkung herangezogen und sind dort bewertet. Dabei zeigt sich kein konsistentes Bild was einen möglichen Unterschied in der Response zwischen Bimatoprost und Latanoprost angeht, insofern ist nicht davon auszugehen, dass über die Zweckmäßigkeit der therapeutischen Verbesserung Konsens im Sinne von 4. Kapitel § 27 Abs. 2 VerfO besteht. Zumal andere Stellungnehmer davon ausgehen, dass die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe pharmakologisch bzw. in der IOD-Senkung vergleichbar sind.

Bei der Übersichtsarbeit von Patil et al. [7] werden neben verschiedenen wissenschaftlichen Beobachtungen zur Pharmakodynamik und -kinetik des Wirkstoffes Bimatoprost auch Erkenntnisse hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit beschrieben. Im Abschnitt „Expert opinion“ wird die Datenlage dahingehend zusammenfassend bewertet, dass die Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen und ggf. Studien mit größeren Patienten(innen)zahlen notwendig sind.

Zwar lag in der Studie von Noecker et al. [19] der Prozentsatz der Patienten/innen, die nach 6 Monaten eine  $\geq 20\%$ -IOD-Abnahme erreichten bei 69 % bis 82 % mit Bimatoprost und bei 50 % bis 62 % mit Latanoprost ( $p \leq 0.003$ ). Diese Ergebnisse aber sind auch in die Meta-Analyse von Cheng et al. [17] eingeflossen, in der sich dann kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Erreichung eines Ziel-Augeninnendrucks von  $\leq 17$  mm Hg mehr gezeigt hat, sondern sich für mit Bimatoprost- oder mit Latanoprost-behandelte Patienten/innen vergleichbare Anteile ergaben (siehe oben).

#### **d. Wirkung bei Latanoprost-unempfindlichen Patienten/innen**

Die molekularen Unterschiede und die dadurch bedingte Interaktion mit unterschiedlichen Rezeptoren dürften dafür verantwortlich sein, dass Bimatoprost auch bei Patienten/innen wirke, die auf Latanoprost nicht angesprochen hätten. Aufgrund ihrer Resistenz bei Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ -Analoga sei für diese (relevante) Patienten(innen)gruppe die Therapie mit Bimatoprost zweckmäßig und vorzugswürdig im Sinne des 4. Kapitel § 25 Abs. 3 Satz 1 VerfO.

Das Ansprechen Latanoprost-unempfindlicher Patienten/innen auf das Prostaglandin Bimatoprost sei in einer Cross-over-Studie untersucht worden. Dokumentiert wären 15 Patienten/innen, die nach 2 Monaten Behandlung mit Latanoprost ihren Zieldruck nicht erreichten (IOD-Senkung nach 2 Monaten  $< 10\%$ ). Nach Umstellung auf Bimatoprost erzielten 13 von 15 Patienten/innen (87 %) mindestens 20 % zusätzliche Drucksenkung ( $p = 0,0001$ ). Die Ergebnisse zeigten, dass auf Latanoprost nicht ansprechende Patienten/innen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Bimatoprost reagierten.

**Nachweis: [31]**

Ähnliche Ergebnisse hätte eine weitere Studie mit 30 Patienten/innen gefunden, die nicht oder nur schwach auf Latanoprost reagierten (IOD-Senkung  $< 20\%$ ). Die Patienten/innen reagierten auf die Umstellung auf Bimatoprost mit einer nachhaltigen IOD-Senkung zwischen 17 und 24 % ( $p < 0,005$ ).

**Nachweis: [20]**

Bimatoprost senke im Tiermodell den IOD auch additiv zu Latanoprost ( $p < 0,05$ ).

**Nachweis: [32]**

Bei exfoliativem Glaukom seien die Responderverhältnisse ähnlich wie bei COWG. Auch bei dieser Glaukomform würde eine IOD-Senkung therapeutisch angestrebt. Hierzu wird angemerkt, dass die Glaukomform außerhalb der Zulassung für Prostaglandine und Prostaglandine liege. Eine Cross-over-Studie mit 129 Patienten/innen hätte signifikant weniger Nonresponder für Bimatoprost ( $n = 5$  Patienten/innen; 3,9 %) als bei Latanoprost ( $n = 13$  Patienten/innen; 10,1 %) gefunden;  $p = 0,021$ . Bimatoprost senkte den Druck insgesamt um 1,2 mm Hg mehr als Latanoprost, in Bezug auf die Mittelwerte der Tagesdruckkurve sei die prozentuale IOD-Senkung für Bimatoprost 35 % und für Latanoprost 31 % gewesen.

**Nachweis: [24]**

Die beobachteten Ergebnisse dürften darauf zurückzuführen sein, dass die beiden verwendeten Wirkstoffe an unterschiedlichen Rezeptoren wirkten. Bimatoprost sei ein Prostaglandin und wirke an anderen Rezeptoren als Latanoprost.

## **Bewertung zum Einwand der Wirkung bei Latanoprost-unempfindlichen Patienten/innen:**

Vor dem Hintergrund der noch unklaren Abläufe auf zellulärer Ebene und der gleichen Wirkungsweise über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit bezüglich Bimatoprost und der weiteren Prostaglandin-Analoga ausgegangen. Tierstudien sind in diesem Zusammenhang nicht geeignet, die Frage einer möglichen therapeutischen Verbesserung oder einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten zu beantworten. Die darüber hinaus vorgelegten klinischen Studien lassen insbesondere aufgrund der geringen Patienten(innen)zahlen keine entsprechenden Rückschlüsse zu.

Im Übrigen bleibt unklar, ob bei einer geringeren Ansprechrate auf Latanoprost nicht auch Travoprost oder Tafluprost als Alternative infrage kämen.

Zu der Literatur im Einzelnen:

### **31 "Effect of Bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to Latanoprost"; Gandolfi SA; Cimino L (2003)**

Die EMA kommt in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht (kurz EPAR) von Lumigan hinsichtlich der Wirkung von Bimatoprost bei Latanoprost-unempfindlichen Patienten/innen unter Berücksichtigung der Studie von Gandolfi et. al 200, in der 15 Patienten/innen untersucht wurden, zu der Einschätzung, dass aufgrund der geringen Patienten(innen)zahlen, die Studienergebnisse keine Rückschlüsse auf die Therapie erlauben. („*Due to the low patient numbers, the referenced studies do not allow the drawing of any definitive therapeutic conclusions. However, they would probably justify more comprehensive future clinical trials.*“)

### **20 "Long-term IOP lowering with Bimatoprost in open-angle"; Sonty S, Donthamsetti V, Vangipuram G; Ahmad A (2008)**

In dieser Studie wurden die IOD-Werte von 30 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom, die Latanoprost als Mono- oder Polytherapie mit anderen IOD-senkenden Agenzien erhielten, und die auf Bimatoprost aufgrund inadäquater IOD-Senkung umgestellt worden sind retrospektiv anhand ihrer Patienten(innen)akten untersucht. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung mit einer geringen Patienten(innen)zahl handelt, erlaubt auch diese Studie keine Rückschlüsse auf die Therapie und ist nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu zeigen.

### **32 "Additivity of Bimatoprost or Travoprost to Latanoprost in glaucomatous monkey eyes", Gagliuso DJ; Wang RF, Mittag TW, Podos, SM (2004)**

Tiermodelle sind nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung zu belegen. Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien.

**24 “Diurnal IOP control with Bimatoprost versus Latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover, observer-masked, three-centre study”, Konstas AGP; Hollo´ G; Irkec, M; Tsironi S; Durukan I; Goldenfeld M; Melamed S (2007)**

Da die Studie von Konstas et al. ein anderes Anwendungsgebiet als das Offenwinkelglaukom betrachtet - wie vom Stellungnehmer selbst eingeräumt -, ist diese auch nicht geeignet eine therapeutische Verbesserung im gemeinsamen Anwendungsgebiet zeigen.

**e. Nebenwirkungen**

Bimatoprost sei eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 3, Abs. 1b SGB V i. V. m. § 25 Abs. 3 SatNr. 2 VerfO.

Prostaglandine könnten die Lungenfunktion von Asthmatikern und Gesunden beeinträchtigen. Bei dem Prostaglandin Bimatoprost in Augentropfen sei diese systemische Nebenwirkung nicht beobachtet worden. Dies hänge offenbar damit zusammen, dass in glatten Muskelzellen des humanen Lungengewebes Prostaglandinrezeptoren vorhanden seien, die bei Stimulation durch Prostaglandine wie PGF<sub>2</sub>α kontraktorisch reagieren können.

**Nachweise: [33-36]**

**Bewertung zum Einwand Nebenwirkungen:**

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe lässt sich in Bezug auf die Beeinträchtigung der Lungenfunktion von Asthmatikern für Bimatoprost nicht feststellen. Unabhängig der vorgelegten Studien zum Vorhandensein von Prostaglandinrezeptoren in glatten Muskelzellen des humanen Lungengewebes, finden sich vergleichbare Angaben in den Fachinformationen.

In den Fachinformationen von Xalatan bzw. Monoprost findet sich zu den Nebenwirkungen unter 4.8. die Angabe, dass Asthma, eine Verstärkung des Asthmas oder Atemnot selten auftritt. Zudem wird unter 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung jeweils ausgeführt, dass nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung bei Asthmatikern vorliegen und *„nach Markteinführung in einigen Fällen über Verstärkung von bestehendem Asthma und/oder Atemnot berichtet [wurde]. Daher müssen Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis weitere Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.8).“*

Auch wenn in der Fachinformation von Lumigan unter 4.8 die Häufigkeit der Nebenwirkungen Asthma, Asthma-Verschlechterung, COPD-Verschlechterung oder Dyspnoe als nicht bekannt angegeben wird, finden sich im Abschnitt 4.4 entsprechende Ausführungen dahingehend, dass Lumigan nicht bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion untersucht wurde und es *„nach der Markteinführung Berichte über eine Verschlechterung von Asthma, Dyspnoe oder COPD sowie Berichte über Asthma [gab]. Die Häufigkeit dieser Symptome ist nicht bekannt. Patienten mit COPD, Asthma oder einer durch andere Ursachen eingeschränkten Atemfunktion sollten mit Vorsicht behandelt werden.“*

Aus den als Nachweis **35** und **36** vorgelegten Studien zum Vorhandensein von Prostaglandinrezeptoren in glatten Muskelzellen des humanen Lungengewebes ergeben sich darüber hinaus auch keine Erkenntnisse, die einen klinischen Unterschied in der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads von Nebenwirkungen auf die Lungenfunktion belegen würden. Vielmehr gilt für beide Arzneimittel, dass Patienten mit Asthma mit Vorsicht behandelt werden sollten.

**33 Fachinformation Xalatan® 0,005 % Augentropfen**

**34 Fachinformation MONOPROST 50 Mikrogramm/ml Augentropfen**

**35 "Prostaglandin receptors in the airways", Collier HOJ; Gardener PJ (1980)**

**36 "Specific receptors for prostaglandins in airways", Collier HOJ; Gardener PJ (1980)**

#### **f. Vaskuläre Faktoren**

Vaskuläre Faktoren wie eine ungenügende okuläre Perfusion könnten den Sehnerv schädigen und würden als pathogenetisch wichtige Faktoren bei Glaukom diskutiert, insbesondere bei Normaldruckglaukom (NDG). Daher sollte die therapeutische IOD-Senkung mit Wirkstoffen erfolgen, die keinen negativen Effekt auf die okuläre Perfusion ausübten.

**Nachweise: [27, 37-42]**

Einige Studien untersuchten neben der IOD-Senkung durch Bimatoprost auch den Einfluss auf die okuläre Perfusion. Zwei Studien hätten bei Patienten mit NDG nach IOD-Senkung mit Bimatoprost unveränderte Perfusionsparameter gefunden. Bei Patienten mit COWG bewirkte Bimatoprost (wie auch Travoprost) eine signifikante Erhöhung ( $p < 0,017$ ) der enddiastolischen Geschwindigkeit in den Ziliararterien. Eine weitere Studie hätte gefunden, dass der okuläre Perfusionsdruck bei Patienten mit COWG oder OHT unter der Behandlung mit Bimatoprost nachts ( $p < 0,05$ ) wie auch tagsüber ( $p < 0,001$ ) ansteige. Diese Befunde zeigten, dass Bimatoprost bei COWG und OHT neben der IOD-Senkung einen positiven Einfluss auf okuläre vaskuläre Parameter besitzt.

**Nachweise: [38, 41, 43, 44]**

#### **Bewertung zu vaskulären Faktoren:**

Daraus, dass vaskuläre Faktoren beim Glaukom und der Einfluss von Bimatoprost auf die okuläre Perfusion diskutiert werden, ergibt sich kein Beleg einer therapeutischen Verbesserung für Bimatoprost. Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis der Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien.

Hierzu im Einzelnen:

#### **27 Kapitel Glaukom in „Klinische Ophthalmologie“; Kanski JJ (Ed). (2008)**

Im Kapitel Glaukom wird zur Pathogenese des primären Offenwinkelglaukoms ausgeführt, dass die Erhöhung des Augeninnendrucks beim POWG durch einen erhöhten Abflusswiderstand im Trabekelwerk verursacht wird. Bezüglich des Ausmaßes des Zelltods bestimmender Faktoren würden sich die Meinungen zwischen ischämischen und mechanischen Ätiologien der Schädigung bewegen. Verschiedene Mechanismen würden auch beim Normaldruckglaukom postuliert, z. B. eine vaskuläre Insuffizienz, ein verminderter Papillenwiderstand, IOD-Effekte und eine Optikuskompression durch normale Karotiden. In Bezug auf die Therapie des Normaldruckglaukoms findet sich dort lediglich die Aussage, dass die medikamentöse Therapie in progressiven Fällen „Betaxolol, wegen seiner positiven Effekte auf den Sehnervenblutfluss zusammen mit der IOD-senkenden Wirkung, einschließen“ kann, Prostaglandinanaloga aber tendenziell „beim Normaldruckglaukom einen größeren IOD-senkenden

Effekt“ hätten. Unterschiede zwischen Bimatoprost und den weiteren Prostaglandin-Analoga werden diesbezüglich nicht beschrieben.

**37 “A comparative study of Bimatoprost and Travoprost: effect on intraocular pressure and ocular circulation in newly diagnosed glaucoma patients”; Alagöz G; Gürel K; Bayer A; Serin D; Çelebi S; Kükner S (2008)**

In dieser Studie wurden neu diagnostizierte Glaukom-Patienten/innen mit Bimatoprost (n = 36) oder Travoprost (n = 46) behandelt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen Bimatoprost und Travoprost hinsichtlich der IOD-Reduktion oder der „okulären Zirkulation“. Auch wenn es sich bei der IOD-Senkung nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, führen die in dieser Studie festgestellten vergleichbaren Werte von Bimatoprost und Travoprost zu keiner anderen Bewertung der vorliegenden Fragestellung.

**38 “Effects of Bimatoprost 0.03% on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma”, Chen M-J; Chen C-Y; Chen Y-C; Chou C-K; HSU W-M (2006)**

In dieser Studie wurden 22 Patienten/innen mit Bimatoprost behandelt und IOD, systolische Spitzenflussgeschwindigkeit (PSV), end-diastolische Geschwindigkeit (EDV) und der Widerstandsindex erfasst. Schon aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist diese Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung von Bimatoprost gegenüber den weiteren Prostaglandin-Analoga zu zeigen.

**39 Kapitel Glaukom in: Augenheilkunde; Grehn GF (Ed). (2008)**

Laut Stellungnehmer könnten vaskuläre Faktoren wie eine ungenügende okuläre Perfusion den Sehnerv schädigen und würden als pathogenetisch wichtige Faktoren bei Glaukom diskutiert, insbesondere bei Normaldruckglaukom (NDG). Daher sollte die therapeutische IOD-Senkung mit Wirkstoffen erfolgen, die keinen negativen Effekt auf die okuläre Perfusion ausüben. Der vorgelegten Literaturstelle (ebook) lassen sich keine Angaben zu dieser Fragestellung entnehmen.

**40 "Glaucoma"; King A; Azuara-Blanco A; Tuulonen A (2013)**

Es handelt sich um einen Clinical Review, in dem Definition, Klassifikation, Identifikation des Glaukoms, Prinzipien des Glaukom-Managements, Monitoring erörtert werden. Der vorgelegten Literaturstelle lassen sich keine Angaben in Bezug auf das Argument des Stellungnehmers entnehmen.

**41 “Twenty-four-hour effects of bimatoprost 0.01% monotherapy on intraocular pressure and ocular perfusion pressure”; Tung JD; Tafreshi A; Weinreb RN; Slight JR; A Medeiros F; H K Liu J (2012)**

In dieser Studie wurden 16 Patienten/innen mit Bimatoprost behandelt und IOD und okulärer Perfusionsdruck erfasst. Schon aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist diese experimentelle Studie nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung von Bimatoprost gegenüber den weiteren Prostaglandin-Analoga zu zeigen.

**42 "Ocular hemodynamics in normal tension glaucoma: effect of Bimatoprost”; Zeitz O; Matthiessen ET; Wiermann A; Reuss J; Richard G; Klemm M (2004)**

In dieser Studie wurde bei 9 Patienten/innen mit gesichertem Normaldruckglaukom unter einer 3- bis 5-wöchigen Therapie mit Bimatoprost-Augentropfen die okuläre Durchblutungssituation mittels Farbdopplersonographie (CDI) untersucht. Schon aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist diese experimentelle Studie nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung von Bimatoprost gegenüber den weiteren Prostaglandin-Analoga zu zeigen.

**43 "Efficacy and safety of Bimatoprost/Timolol fixed combination in the treatment of glaucoma or ocular hypertension"; Martinez A; Sanchez M (2008) (betrifft das Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung von Kombinationen der Prostaglandin-Analoga mit Timolol in Stufe 3)**

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zum pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profil der Wirkstoffe Bimatoprost und Timolol und deren therapeutischen Effektivität in fixer Kombination versus Monotherapie der einzelnen Wirkstoffe. Aufgrund des Vergleichs gegenüber Timolol und nicht gegenüber den weiteren Prostaglandin-Analoga ergeben sich hieraus keine Erkenntnisse in Bezug auf therapeutische Verbesserung durch Bimatoprost innerhalb der Festbetragsgruppe.

**44 "Effects of glaucoma drugs on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma: a randomized trial comparing bimatoprost and latanoprost with dorzolamide"; Zeitz O; et al. (2005)**

In dieser prospektiven, randomisierten, einfach-verblindeten, kontrollierten klinischen Studie sollte der Einfluss von Bimatoprost oder Latanoprost auf die okuläre Perfusion an Patienten/innen mit Normaldruckglaukom bestimmt werden. Diese Effekte sollten mit Änderungen nach Behandlung mit Dorzolamid verglichen werden. Es zeigte sich, dass Bimatoprost und Latanoprost hämodynamisch neutral agierten und den IOD vergleichbar senkten. Dorzolamid beschleunigte den systolischen Blutfluss. Auch wenn es sich bei den untersuchten Effekten nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, führen die Ergebnisse dieser Studie zu keiner anderen Bewertung der vorliegenden Fragestellung.

## **g. Klinische Überlegenheit**

Zusammenfassend stellten sich die therapeutischen Stärken des Prostaglandins Bimatoprost wie folgt dar:

- stärkere IOD-Senkung
- Dämpfung der IOD-Fluktuationen
- bessere Responderraten
- Wirkung bei Latanoprost-unempfindlichen Patienten/innen
- keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion als systemische Nebenwirkung
- positiver Einfluss auf okuläre vaskuläre Parameter

Diese therapeutischen Stärken von Bimatoprost begründeten in mehrerer Hinsicht einen therapie-relevanten höheren Nutzen im Vergleich zu Latanoprost (als Leitsubstanz der Prostaglandine) im Sinne von § 35 Abs. 1b SGB V i. V. m. Kapitel 4 § 25 Abs. 3 VerfO sowohl als überlegene Wirksamkeit – jedenfalls für relevante Patienten(innen)gruppen – als auch als Verringerung von Nebenwirkungen. Daraus ergebe sich insgesamt eine klinische Überlegenheit, die insbesondere zwei relevante Patienten(innen)gruppen betreffe: Einerseits könne

die Stärke von Bimatoprost vor allem bei Patienten/innen mit Progression des COWG oder bei OHT-Patienten/innen mit einem hohen Risiko für eine Konversion hin zu einem COWG beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren therapeutisch genutzt werden. Andererseits sei bei Patienten/innen, die auf ein Prostaglandin wie Latanoprost nicht ausreichend ansprechen würden, die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie auf das Prostaglandin Bimatoprost reagierten und klinisch entscheidende zusätzliche Millimeter Hg an Drucksenkung erhielten.

Eine Einordnung des Prostaglandins Bimatoprost sei mithin auch aufgrund der therapeutischen Verbesserung im Vergleich zu Prostaglandinen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 3, Abs. 1b SGB V nicht zulässig.

### **Bewertung:**

Insgesamt ist eine klinische Überlegenheit von Bimatoprost gegenüber den weiteren Prostaglandin-Analoga nicht nachvollziehbar. Weder konnte eine therapierelevante Verbesserung anhand patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden, noch ergeben sich für die Therapie relevante Unterschiede in Bezug auf eine Verringerung von Nebenwirkungen.

Die im Hinblick auf einen Respondervergleich von Bimatoprost und Latanoprost oder die Wirkung bei Latanoprost-unempfindlichen Patienten/innen vorgelegten Studien zeigen kein konsistentes Bild. Insofern ist nicht davon auszugehen, dass über die Zweckmäßigkeit der therapeutischen Verbesserung Konsens im Sinne von 4. Kapitel § 27 Abs. 2 VerfO besteht. Zumal andere Stellungnehmer davon ausgehen, dass die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe pharmakologisch bzw. in der IOD-Senkung vergleichbar sind.

### **Einwand zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten**

Nach § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 1 SGB V müssten Festbetragsgruppen der Stufe 2 gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Diese Voraussetzung stehe einer Festbetragsgruppierung eines Arzneimittels entgegen, wenn im Sinne von Kapitel 4 § 24 Abs. 2 Satz 3 VerfO ein Arzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfüge. Darüber hinaus würden jedoch neben dem zugelassenen Anwendungsgebiet auch weitere patientenrelevante Aspekte einer Arzneimitteltherapie in Betracht kommen, um zu begründen, dass ein im Versorgungsalltag zur Gewährleistung des medizinischen Standards erforderliches Arzneimittel nicht in eine Festbetragsgruppe eingruppiert werden könne. Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sei insoweit maßgeblich, dass mit dem Arzneimittel „besondere Patienten(innen)kollektive zu erschließen“ sind (BSG vom 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 54).

Die dargestellten Gründe, die Bimatoprost zu einer therapeutischen Verbesserung i. S. v. § 35 Abs. 1b SGB V machten, würden mangels therapeutischer Alternativen solche Gründe für eine Freistellung von Bimatoprost von der Festbetragsgruppierung gemäß § 35 Abs. 1 Satz 3 Hs. 1 SGB V darstellen.

### **Bewertung:**

In den zusammenfassend seitens des Stellungnehmers dargestellten „therapeutischen Stärken“ des Bimatoprost (stärkere IOD-Senkung, Dämpfung der IOD-Fluktuationen, bessere Responderraten, Wirkung bei Latanoprost-unempfindlichen Patienten/innen, keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion als systemische Nebenwirkung, positiver Einfluss auf okuläre

vaskuläre Parameter) hat sich im Einzelnen sich keine therapeutische Verbesserung gezeigt und diese führen somit auch nicht zu einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten.

**Einwand zur therapeutischen Verbesserung (Bimatoprost in der 0,1 mg/ml Formulierung)**

Das Arzneimittel Lumigan 0,1 mg/ml sei eine neue Formulierung des Wirkstoffs Bimatoprost und mit dem Ziel entwickelt, bei gleicher Wirksamkeit wie das bisherige normal konzentrierte 0,3 mg/ml Bimatoprost das Nebenwirkungsprofil zu verbessern. Mit einer 12-monatigen Studie sei gezeigt worden, dass Bimatoprost in der 0,1 mg/ml Formulierung eine vergleichbar gute Wirkung wie die 0,3 mg/ml Formulierung aufweise, dabei aber signifikant weniger Nebenwirkungen hervorrufe.

Aufgrund des bestehenden Patentschutzes für den Wirkstoff Bimatoprost sei Lumigan 0,1 mg/ml daher wegen der signifikant geringeren Nebenwirkungen als therapeutische Verbesserung von der geplanten Festbetragsgruppe auszunehmen.

**Nachweis: [45]**

**Bewertung:**

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich von Bimatoprost in der 0,1 mg/ml Formulierung mit der 0,3 mg/ml Formulierung oder zu anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe lässt sich nicht feststellen.

In der als Nachweis 45 vorgelegten Studie "**Twelve-month, randomized, controlled trial of Bimatoprost 0.01%, 0.0125%, and 0.03% in patients with glaucoma or ocular hypertension**"; **Katz LJ; Cohen JS; Batoosingh AL; Felix C; Shu V; Schiffman RM (2010)** werden unterschiedliche Häufigkeiten von Nebenwirkungen beschrieben. Statistisch signifikante Unterschiede betrafen dabei nur die Hyperämie der Bindehaut, Hauthyperpigmentierung und das Jucken der Augen. Nicht signifikant waren das Auftreten von Augenlid-Erythem, Wimpernwachstum, Keratitis punctata, Reizungen oder Fremdkörpergefühl.

Ein Vergleich der Fachinformationen zu diesen Nebenwirkungen zeigt, dass sich ein Unterschied zwischen Lumigan 0,01 mg/ml und Lumigan 0,03 mg/ml lediglich für das Jucken der Augen ergibt (Lumigan 0,01 mg/ml > häufig; Lumigan 0,03 mg/ml > sehr häufig), welches aber auch unter Travatan und Taflotan „nur“ häufig auftritt.

Nebenwirkung	Lumigan 0,01	Lumigan 0,03	Travatan	Taflotan	Taflotan sine	Xalatan
Hyperämie der Bindehaut	sehr häufig	sehr häufig	sehr häufig	sehr häufig	häufig	sehr häufig
Hauthyperpigmentierung	häufig	häufig	häufig	gelegentlich	gelegentlich	selten
Jucken der Augen	häufig	sehr häufig	häufig	häufig	häufig	sehr häufig

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

### **Einwand zur therapeutischen Verbesserung (fehlende Differenzierung hinsichtlich der Konservierungsmittelhaltigkeit)**

Bimatoprost stehe dem/der Patienten/in sowohl als konservierungsmittelhaltige Tropfenflasche wie auch als konservierungsmittelfreie Einzeldosispipette zur Verfügung. Dieser Tatsache würde jedoch mit dem geplanten Zuschnitt der Festbetragsgruppe keine Rechnung getragen, da hier die Wirkstoffe ohne Unterscheidung hinsichtlich der konservierungsbezogenen Galenik zugeordnet seien. Die mangelnde Differenzierung verstoße dabei unter mehreren Aspekten gegen das Festbetragsrecht:

Zunächst verstoße die fehlende Differenzierung bereits gegen die Anforderung der pharmakologischen Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V, in deren Zusammenhang die galenik-bedingten pharmakokinetischen Eigenschaften zu berücksichtigen seien (vgl. 4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 1 VerfO).

Sodann würde durch die fehlende Unterscheidung entgegen § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 1 SGB V nicht gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt würden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stünden. Nach der Rechtsprechung des BSG sei insoweit maßgeblich, dass mit dem Arzneimittel „besondere Patientenkollektive zu erschließen“ seien (BSG vom 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 54). Hier wären mit einer konservierungsmittelfreien Galenik andere Patientenkollektive zu erschließen, so dass gemäß 4. Kapitel § 24 Abs. 1 Satz 2 VerfO aufgrund der unterschiedlichen (konservierungsbezogenen) Galenik getrennte Festbetragsgruppen gebildet werden müssten.

Schließlich liege damit für die Eingruppierung der konservierungsmittelfreien Ophthalmika ein Ausschlussgrund vor, da diese eine therapeutische Verbesserung gegenüber den konservierungsmittelhaltigen Lösungen bedeuten würden.

Im Einzelnen:

#### 1. Therapeutische Verbesserung wegen Nebenwirkungen

Grundsätzlich komme es bei der Bestimmung der therapeutischen Verbesserung nicht darauf an, dass der höhere Nutzen im Wirkstoff selbst angelegt sei. Stattdessen sei das Arzneimittel in seiner konkreten Darreichungsform der richtige Bezugspunkt für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung. Dass eine therapeutische Verbesserung über einen bloßen Wirkstoffvergleich hinaus zu bestimmen sei, ergäbe sich aus dem Wortlaut der gesetzlichen und untergesetzlichen Vorgaben: Sowohl § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V als auch 4. Kapitel § 25 Abs. 1 Satz 1 VerfO würden Arzneimittel (mit patentgeschützten Wirkstoffen), die eine therapeutische Verbesserung bedeuteten, von der Gruppenbildung ausnehmen. Ebenso bestimmten § 35 Abs. 1b Satz 1 SGB V und 4. Kapitel § 25 Abs. 3 Satz 1 VerfO, dass eine therapeutische Verbesserung vorliege, wenn ein Arzneimittel einen therapieerlevanten höheren Nutzen habe als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe. Zu vergleichen seien also nicht allein die wirksamen Substanzen, sondern das Arzneimittel als Ganzes, mit hin insbesondere dessen Galenik.

## 2. Nebenwirkungen von Konservierungsmitteln

Konservierungsmittel wären für Ophthalmika in Mehrfachdosisbehältnissen gesetzlich vorgeschrieben, wenn die Lösung selbst keine keimtötenden Wirkstoffe enthalte. Dabei seien quaternäre Ammoniumbasen wie Benzalkoniumchlorid (BAK) das häufigste in Ophthalmika verwendete Konservierungsmittel. Sie verstärkten die korneale Penetration und erleichterten damit das Eindringen des Wirkstoffes in das Auge. Konservierungsmittel schützten den Nutzer zuverlässig vor einer Kontaminierung der steril produzierten Augentropfenlösung. Allerdings stünden diesen nutzbaren Eigenschaften auch negative Eigenschaften gegenüber, die sich insbesondere in der Langzeitanwendung zeigen:

- In-vitro- und In-vivo-Studien zeigten übereinstimmend, dass BAK epitheltoxische Effekte auf der Augenoberfläche hervorrufe und bei Glaukomapatienten/innen ein trockenes Auge verursachen oder verstärken könne.
- In der Langzeittherapie könnten BAK-haltige Augentropfen zu Veränderungen im Trabekelmaschenwerk führen. Dort könne BAK in-vitro oxidativen Stress, Wachstumsverlangsamung, Zelltod und Fibronektinproduktion verursachen. Eine Anreicherung von BAK im Trabekelmaschenwerk erscheine auch beim menschlichen Auge wahrscheinlich.
- Dabei korrelierten die Symptome mit der Anwendungsdauer und der Anzahl der angewandten Behandlungen.

### **Nachweise: [46-49]**

Auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lumigan 0,3 mg/ml Augentropfen weist in den Abschnitten Gegenanzeigen („LUMIGAN 0,3 mg/ml ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen zuvor eine Nebenwirkung von Benzalkoniumchlorid vermutet wurde, die zu einem Behandlungsabbruch geführt hat.“) und besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung („Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid, welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. Da LUMIGAN Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung von Patienten mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.“) darauf hin.

Konservierungsmittel wie BAK könnten somit im Rahmen der (Langzeit-)Therapie schädliche und unerwünschte Reaktionen und mithin Nebenwirkungen im Sinne des 4. Kapitel § 26 Abs. Satz 1 Verfo hervorrufen. Diesem Befund würde dadurch Rechnung getragen, dass Bimatoprost sowohl konservierungsmittelhaltig als auch in einer innovativen konservierungsmittelfreien Lösung für empfindliche Patienten/innen zur Verfügung steht.

### **Nachweis: [50]**

## 3. Therapierelevanter höherer Nutzen

Unkonserviertes Bimatoprost sei eine Alternative für verschiedene relevante Patienten(innen)gruppen im Sinne des § 35 Abs. 1b Satz 1 SGB V und bei diesen regelmäßig als zweckmäßige Therapie vorzuziehen. Dazu zählten:

- Patienten/innen mit Allergie oder Überempfindlichkeit auf BAK,
- Patienten/innen, bei denen bereits ein trockenes Auge diagnostiziert sei, z. B. Patientinnen nach der Menopause,
- Patienten/innen, bei denen die Sicca-Symptomatik durch BAK-Einfluss verschlimmert würde,

- Patienten/innen, bei denen ein späterer drucksenkender operativer Eingriff offen gehalten werden sollte,
- Kinder.

Konservierungsmittelfreie Antiglaukomatosa wären bei diesen Patienten(innen)gruppen besser verträglich und verhinderten mögliche Schädigungen der Augenoberfläche, insbesondere bei hyperevaporativen Formen der Keratokonjunktivitis sicca.

Regelmäßig sei die topische Glaukomtherapie ausreichend für eine gute IOD-Einstellung. In manchen Fällen, die zu Beginn der Therapie noch nicht identifizierbar wären, sei jedoch eine spätere Operation erforderlich. Dabei könnten BAK-haltige Augentropfen durch Gewebsveränderungen operative Eingriffe am Auge erschweren bzw. komplizieren. In diesen Fällen biete die konservierungsmittelfreie Galenik einen weiteren therapierelevanten höheren Nutzen, da es die therapeutische Option einer späteren Operation offenhalten würde.

Der therapeutisch höhere Nutzen von konservierungsmittelfreiem Bimatoprost bestimme sich somit durch:

- die bessere Verträglichkeit bei sensiblen Patienten/innen,
- die Verhinderung möglicher Schäden der Augenoberfläche,
- das Erleichtern späterer ggf. notwendiger operativer Eingriffe.

Der so beschriebenen therapeutischen Verbesserung stehe andererseits kein Nachteile der unkonservierten Variante hinsichtlich Wirksamkeit oder Stabilität gegenüber. Belegt sei, dass konservierungsmittelfreie Bimatoprost-Augentropfen den IOD genauso stark wie Bimatoprost mit BAK senkten. In einer Studie mit 597 Patienten/innen reduzierte unkonserviertes Bimatoprost den IOD zwischen 7,5 mm Hg und 5,9 mm Hg ab; Bimatoprost mit BAK bewirkte 7,8 mm HG bis 6,1 mm Hg Drucksenkung. Die Differenzen der IOD-Senkung durch die beiden Darreichungen wären im schlechteren Auge zu allen Zeitpunkten unter 0,4 mm Hg und statistisch oder klinisch nicht signifikant.

#### **Nachweis: [18]**

Auch die Verträglichkeit der konservierten und der unkonservierten Galenik von Bimatoprost sei insgesamt vergleichbar. Die Inzidenz für Fremdkörpergefühl und konjunktivale Hyperämie sei sogar in der unkonservierten Form geringer. Ebenfalls wären für die Stabilität der unkonservierten Galenik von Bimatoprost keine zusätzlichen sonstigen Bestandteile (Hilfsstoffe) erforderlich.

Demgegenüber würden jedoch Hilfsstoffe benötigt, um die unkonservierte Form von Latanoprost (Monoprost®) in Einmaldosen stabil zu halten. Dies bedeute eine zusätzliche Belastung der Augenoberfläche besonders empfindlicher Patienten/innen mit potentiell allergenen/irritierenden Substanzen.

#### **Nachweis: [34]**

Der höhere Nutzen der konservierungsmittelfreien Galenik spiegele sich auch in den therapeutischen Empfehlungen wider. So empfehle die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bei Langzeitbehandlungen mit Ophthalmika die bevorzugte Anwendung von konservierungsmittelfreien Präparaten. In ihrem Public Statement von 2009 heiße es:

*“Ophthalmic preparations without preservatives are needed for those patients who do not tolerate eye drops with preservatives. In addition, for long term treatment, formulations without preservatives are considered to be valuable alternatives. Ophthalmic preparations without preservatives are strongly recommended for use in paediatric patients, especially neo-*

*nates. Therefore, pharmaceutical companies should develop preparations without preservatives wherever possible in order to cater for the diversity of patients' needs."*

Auch von der European Glaucoma Society (EGS) würde die Bedeutung unkonservierter Glaukombehandlungen betont und ihr Einsatz empfohlen.

Aufgrund des therapierelevanten höheren Nutzens der konservierungsmittelfreien Variante von Bimatoprost gegenüber konservierungsmittelhaltigen Prostaglandin-Analoga verbietet sich somit eine gemeinsame Festbetragsgruppe ohne Berücksichtigung der verschiedenen konservierungsmittelbezogenen Galenik. Aufgrund der Rechtswidrigkeit der so zugeschnittenen Festbetragsgruppe erübrigen sich weitere Ausführungen zur Unzweckmäßigkeit.

### **Bewertung:**

Die fehlende Differenzierung zwischen konservierten und unkonservierten Arzneimitteln bei der Festbetragsgruppenbildung verstößt nicht gegen die Anforderung der pharmakologischen Vergleichbarkeit im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V, in deren Zusammenhang die galenik-bedingten pharmakokinetischen Eigenschaften zu berücksichtigen sind (vgl. 4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 1 VerfO). Entsprechend 4. Kapitel § 20 Abs. 1 Nr. 1 VerfO finden pharmakokinetische Eigenschaften, durch Wirkstoff und/oder Galenik bedingt, u. a. Ausdruck in der Bioverfügbarkeit (absolute Bioverfügbarkeit, gemessen gegen eine intravenöse Applikation), aber auch z. B. in einer unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeit und Wirkungsdauer. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit, Eliminationshalbwertszeit oder Wirkungsdauer werden aber vom Stellungnehmer nicht geltend gemacht.

Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers führt die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung auch nicht dazu, dass Therapiemöglichkeiten eingeschränkt würden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen nicht zur Verfügung stehen. Dies erfordert, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung einen Rückschluss darauf zulässt, dass ausschließlich mit einem Arzneimittel der Wirkstoffgruppe besondere Patienten(innen)kollektive zu erschließen sind, was im vorliegenden Fall nicht zutrifft.

Es ist zwar richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. So wird z. B. in den Fachinformationen von LUMIGAN 0,1 mg/ml, das mit 200 ppm Benzalkoniumchlorid die 4-fach höhere Menge als LUMIGAN 0,3 mg/ml enthält, darauf hingewiesen, dass bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom, bei Patienten/innen mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten/innen, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt ist. Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation von LUMIGAN 0,1 mg/ml aber auch ein Hinweis auf Berichte von bakterieller Keratitis bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen mit topischen Ophthalmika, wonach diese Behältnisse von Patienten/innen „*versehentlich kontaminiert worden*“ waren und bei „*Patienten mit Riss des Epithels der Augenoberfläche [...] ein höheres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis*“ besteht.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von therapierelevanten Nebenwirkungen ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid allerdings nicht. Vielmehr kommt die vom Stellungnehmer vorgelegte Studie von **Day DG et. al „Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomised, double-masked trial; Day DG; et al. (2013) [18]** zu dem Ergebnis, dass in dem 12-wöchigen Vergleich für die konservierungsmittelfreien Bimatoprost Augentropfen die Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der IOD-Senkung gezeigt werden konnte und sich hinsichtlich der Sicherheit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Formulierungen gezeigt haben („*In the present study, bimatoprost 0.03% PF demonstrated non-inferiority and equivalence in IOP lowering when compared with bimatoprost 0.03%, with no significant between-group*

*differences in safety and tolerability. Bimatoprost 0.03% PF thus provides an efficacious IOP-lowering alternative for patients with sensitivity to preservatives.”).*

Auch die vom Stellungnehmer angeführten Patienten(innen)gruppen

- Patienten/innen mit Allergie oder Überempfindlichkeit auf BAK,
- Patienten/innen, bei denen bereits ein trockenes Auge diagnostiziert sei, z. B. Patientinnen nach der Menopause,
- Patienten/innen, bei denen die Sicca-Symptomatik durch BAK-Einfluss verschlimmert würde,
- Patienten/innen, bei denen ein späterer drucksenkender operativer Eingriff offen gehalten werden sollte,
- Kinder

beschreiben keine Situationen, in denen unkonservierte Augentropfen für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar wären. So ist das Auftreten von Allergien nicht spezifisch für Konservierungsmittel, sondern kann ebenso alle anderen Inhaltsstoffe betreffen. Auch das Vorliegen eines Sicca-Syndroms schließt den Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen nicht grundsätzlich aus, erfordert aber eine engmaschige Überwachung (vgl. z. B. Fachinformation LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen *„Da LUMIGAN Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung von Patienten mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.“*). Bei Kindern ist eine Anwendung von LUMIGAN unabhängig davon, ob mit oder ohne Konservierungsmittel, nicht vorgesehen, da laut Fachinformation die *„Sicherheit und Wirksamkeit von LUMIGAN bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren [...] bisher noch nicht erwiesen“* ist. In Bezug auf Patienten/innen, für die ggf. ein späterer drucksenkender operativer Eingriff vorgesehen wird, finden sich keine Hinweise in den Fachinformationen und es werden auch keine klinischen Studien zu dieser/n Patienten(innen)gruppen vorgelegt.

Es obliegt der Entscheidung des/r behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Darüber hinaus stehen in der vorliegenden Festbetragsgruppe mehrere konservierungsmittelfreie Arzneimittel zur Verfügung.

Zu den weiteren Nachweisen im Einzelnen:

#### **46 Kapitel Medikamentöse Augentherapie in Glaukom; Fechner PU, Teichmann KD (Ed). (2000)**

Bei dem vorgelegten Dokument handelt es sich um eine Kopie des Kapitels 1 „Pharmakokinetik von Medikamenten in der Augenheilkunde“, in dem zu Konservierungsmitteln ausgeführt wird, dass der Zusatz besonders nachteilig *„bei häufig und langfristig angewendeten Präparaten wie Tränenersatzmitteln“* sei, da es zum Symptom des trockenen Auges komme.

Anders als bei den Prostaglandin-Analoga, für die nur eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen ist, wurden bei den Filmbildnern aufgrund der mehrmals täglichen Anwendung getrennte Festbetragsgruppen (mit und ohne Konservierungsmittel) gebildet.

#### **47 "Morphological alterations induced by preservatives in eye drops"; Huber-van der Velden, KK; Thieme H; Eichhorn M (2012)**

In dem Übersichtsartikel werden Erkenntnisse aus in-vitro Studien, tierexperimentellen Studien sowie klinisch morphologischen Studien mit Konservierungsmitteln beschrieben. Für die Frage der therapeutischen Verbesserung sind klinische Studien relevant. Zu diesen wird ausgeführt, dass Veränderungen im konjunktivalen Bindegewebe hohe klinische Relevanz haben, „da eine direkte Korrelation zwischen Fibrosegrad und dem Misserfolg von filtrierenden Glaukomoperationen besteht“ [10]. Bei der zugrundeliegenden Quelle handelt es sich um *Broadway DC, Grierson I, O'Brien C et al (1994) Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. Arch Ophthalmol 112:1446–1454*. Broadway et al. haben in ihrer Studie untersucht, welchen Effekt unterschiedliche antiglaukomatöse Therapien (Betablocker allein, in Kombination mit Miotika oder in Kombination mit Miotika und Sympathomimetika) auf den Erfolg einer filtrierenden Glaukomchirurgie haben. Konservierungsmittel wurden dabei nicht betrachtet.

#### **49 "Preservatives in ophthalmology"; Messmer EM (2012)**

In der Veröffentlichung von **Messmer 2012** wird beschrieben, dass „ein gewisses Maß an Toxizität von Konservierungsmitteln unumgänglich [ist]. Ausschlaggebend für die okuläre Toleranz von Konservierungsmitteln sind deren Konzentration, Kombination, chemische Reinheit, die Häufigkeit der Anwendung und die Anwendungsdauer, der pathophysiologische Zustand der Hornhaut sowie der Zusatz von viskositätserhöhenden Stoffen. Konservierungsmittel, und hier vor allem BAC, wirken sich negativ auf den Tränenfilm und die Augenoberfläche aus.“ Es werden folgende „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“, benannt: ein manifester Augenoberflächenschaden, eine Tropffrequenz > 4-mal/Tag oder eine Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten, eine gesicherte Allergie auf Konservierungsmittel sowie das Tragen von Kontaktlinsen, die frühe postoperative Phase und eine geplante filtrierende Glaukomchirurgie.

Das Vorliegen einer Schädigung der Augenoberfläche schließt den Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen nicht grundsätzlich aus, erfordert aber eine engmaschige Überwachung (vgl. z. B. Fachinformation LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen). Auch das Tragen von Kontaktlinsen erfordert bei Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen lediglich ein Zeitraum von 15 min nach dem Einträufeln, bevor diese wieder eingesetzt werden können (vgl. z. B. Fachinformationen LUMIGAN® 0,3/0,1 mg/ml Augentropfen, Taflotan oder Travatan). Anders als bei den Filmbildnern, für die aufgrund der mehrmals täglichen Anwendung getrennte Festbetragsgruppen (mit und ohne Konservierungsmittel) gebildet wurden, ist bei den Prostaglandin-Analoga nur eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen. Das Auftreten von Allergien ist nicht spezifisch für Konservierungsmittel, sondern kann auch alle anderen Inhaltsstoffe betreffen. Ähnlich wie das Auftreten einer Allergie ist auch bei einer Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten (mit Konservierungsmitteln) nicht grundsätzlich, sondern nur im Einzelfall, mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Hinsichtlich der frühen postoperativen Phase und einer geplanten filtrierenden Glaukomchirurgie wird auf den Artikel von Velden in der gleichen Zeitschrift verwiesen, in dem ausgeführt wird, dass vor der Operation der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa reduziert oder 4 bis 6 Wochen darauf verzichtet werden sollte, wenn keine konservierungsmittelfreien Tropfen verwendet werden. Insofern stellen die von Messmer beschriebenen „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“ keine Situationen dar, in der unkonservierte Augentropfen für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar wären.

#### **48 "Preservatives in ophthalmic agents"; Krieglstein GK (2012)**

Der Artikel von Krieglstein verweist auf die Übersichtsarbeiten von Huber van der Velden et al. und Messmer (siehe oben).

## **50 Besonderheitenliste des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Dass entsprechend der Besonderheitenliste des BfArMs bestimmte Texte bei Benzalkoniumhaltigen Arzneimitteln in die Fach- und Gebrauchsinformation aufzunehmen sind, bzw. deren Fehlen bei konservierungsmittelfreien Formulierungen, ist kein Beleg für eine therapeutische Verbesserung. Die Texte dienen der sicheren Anwendung von Arzneimitteln und sollen die Patienten/innen auf mögliche Unverträglichkeiten oder allergische Reaktionen hinweisen.

## **34 Fachinformation MONOPROST 50 Mikrogramm/ml Augentropfen im Einzeldosisbehälter**

### **Einwände zur Vergleichsgrößenberechnung**

Vergleichsgrößen seien im Sinne der gesetzlichen Anforderungen „geeignet“, wenn die aufzuwendenden Arzneimittelkosten für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind (BSG, Urteil vom 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 84). Dabei müsse die Methodik der Vergleichsgrößenbildung sicherstellen, dass es nicht zu erheblichen Verzerrungen komme (BSG, Urteil vom 17.09.2013, Az. B 1 KR 54/12 R, Rn. 54 ff.). Wie im Folgenden dargestellt, würde dieses Kriterium der Eignung durch den vorliegenden Beschluss nicht erfüllt. Durch den Beschluss ergäben sich vielmehr Festbeträge, die bezogen auf das geforderte Kriterium eine erhebliche Verzerrung aufwiesen. Allergan Pharmaceuticals Ireland als Zulassungsinhaber von Bimatoprost bzw. die Pharm-Allergan GmbH als örtlicher Vertreter würden dadurch erheblich benachteiligt.

### **Einwand 1: Keine Eignung aufgrund unsachgerecht verzerrter Festbeträge**

Die Vergleichsgrößen seien durch den G-BA nach dem allgemeinen Berechnungsverfahren (§ 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO) bestimmt worden. Bei diesem Verfahren (Vergleichsgröße als ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke je Wirkstoff) würden die für die Packung angegebenen Wirkstärken als Eingabewerte verwendet.

Dass dieses Berechnungsverfahren im Allgemeinen dem Sinn und Zweck der Vergleichsgrößenbildung, Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen, gerecht würde, habe das BSG entschieden. Dennoch seien auch bei einer grundsätzlich richtigen Berechnungsmethode immer die Besonderheiten des Einzelfalls zu beachten, wenn ansonsten eine sachwidrige Gleichbehandlung betrieben würde (BSG, Urteil vom 17.09.2013, Az. B 1 KR 54/12 R).

Das zitierte Eignungskriterium des BSG ließe sich grundsätzlich erst nach Vorliegen der durch den GKV-SV beschlossenen Festbeträge überprüfen. Dazu würde für jede Packung der Festbetrag durch die Anzahl der Tage geteilt werden, die ein Patient/in mit der jeweiligen Packung behandelt werden kann. Die resultierenden Tagestherapiekosten müssten nach dem Eignungskriterium in etwa gleich hoch sein. Um schon zum jetzigen Zeitpunkt die Eignung der Vergleichsgrößen zu prüfen, seien die Festbeträge nach dem Verfahren des GKV-Spitzenverbands berechnet worden. Dabei sei für den Festbetrag der Standardpackung beispielhaft der kleinste nach § 35 Abs. 5 Satz 5 SGB V mögliche Wert (23,28 €) gewählt worden. Für das Verhältnis der Festbeträge der einzelnen Packungen untereinander und damit für die nachfolgend beschriebene Problematik sei diese konkrete Wahl allerdings irrelevant.

Die Reichweite einer Packung sei in dieser Gruppe jeweils durch die Haltbarkeit nach Öffnung und die Anzahl abgeteilter Einheiten begrenzt. Das in den Packungen enthaltene Volumen sei dagegen für alle Packungen ausreichend bemessen und stelle keinen limitierenden Faktor dar. Damit ergäbe sich beispielsweise für die 3 ml-Packung Lumigan Augentropfen eine Reichweite von 28 Tagen und für die Einzeldosisbehälter (30 Stück) eine Reichweite von 30 Tagen.

Mit den berechneten Festbeträgen würden sich die folgenden Arzneimittelkosten (auf ApU-Ebene) pro Tag ergeben:

Darreichungsform	Packungsgröße	Festbetrag (ApU-Ebene)	Reichweite in Tagen	Arzneimittelkosten pro Tag bei 28 Tagen pro abgeteilter Einheit
LUMIGAN 0,1 mg/ml Augentropfen	3 ml	5,25 €	28	0,19 €
LUMIGAN 0,1 mg/ml Augentropfen	3x3 ml	13,64 €	84	0,16 €
LUMIGAN 0,3 mg/ml Augentropfen	3 ml	16,82 €	28	0,60 €
LUMIGAN 0,3 mg/ml Augentropfen	3x3 ml	43,63 €	84	0,52 €
LUMIGAN 0,3 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbeh.	30x0,4 ml	56,01 €	30	1,87 €
LUMIGAN 0,3 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbeh.	90x0,4 ml	145,34 €	90	1,61 €
MONOPROST 50 Mikrogramm/ml Augentr. in Einzeldosen	90x0,2 ml	49,77 €	90	0,55 €
XALATAN 0,005% Augentropfen	2,5 ml	8,97 €	28	0,32 €
XALATAN 0,005% Augentropfen	3x2,5 ml	23,28 €	84	0,28 €
XALATAN 0,005% Augentropfen	6x2,5 ml	42,49 €	168	0,25 €
TAFLOTAN 15 Mikrogramm/ml Augentropfen	2,5 ml	8,97 €	28	0,32 €
TAFLOTAN 15 Mikrogramm/ml Augentropfen	3x2,5 ml	23,28 €	84	0,28 €
TAFLOTAN sine 15 Mikrogramm/ml Augentr.im Einzeldosisbeh.	30x0,3 ml	27,27 €	30	0,91 €
TAFLOTAN sine 15 Mikrogramm/ml Augentr.im Einzeldosisbeh.	90x0,3 ml	70,76 €	90	0,79 €
TRAVATAN 40 Mikrogramm Augentropfen	2,5 ml	8,97 €	28	0,32 €
TRAVATAN 40 Mikrogramm Augentropfen	3x2,5 ml	23,28 €	84	0,28 €

Die Kosten pro Tag unterschieden sich demnach erheblich zwischen den einzelnen Produkten, beispielsweise zwischen 0,16 € für Lumigan 0,1 mg/ml (Multidosen 3x3 ml) und 1,87 € für Lumigan 0,3 mg/ml (Einzeldosen 30x0,4 ml). Gegenüber dieser Verzerrung (Verzerrungsfaktor  $1,87 / 0,16 = 11.700 \%$ ) sei die zu erwartende Einsparung der Gruppe von 17 % (bei Anpassung aller Preise auf Festbetragsniveau) unbedeutend. Das Eignungskriterium des BSG sei somit nicht annähernd erfüllt.

### **Bewertung:**

Entsprechend § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO werden die Vergleichsgrößen als verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärken ermittelt. Sie basieren auf der Ist-Situation des zugelassenen Marktangebots und den aktuell verfügbaren Verordnungen (Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V). Die Vergleichsgrößen dienen dazu, die Wirkstoffgehalte der Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen in ein mathematisches Verhältnis zu setzen und diese so anhand ihrer jeweiligen Wirkstärkenausprägungen und deren Verordnungsgewicht innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen. Dass die Methodik der verordnungsgewichteten Wirkstärke zur Vergleichsgrößenbestimmung mit dem Zweck des § 35 Abs. 1 Satz 5 i. V. m. Abs. 3 SGB V in Einklang steht und im Grundsatz auch geeignet ist, wurde vom BSG bereits in seinen Entscheidungen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 7/10 R; B 1 KR 10/10 R und B 1 KR 13/10 R) sowie in der Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) bestätigt.

Das BSG hat sich in seinem Urteil vom 01.03.2011 (B 1 KR 7/10 R, Rn. 49) auch mit den Arzneimittelkosten befasst. Es fordert, dass sicherzustellen ist, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind. Dies bestätigt, dass es sachgerecht ist, auf die Wirkstärken abzustellen.

Dem BSG zu Folge können jedoch Zweifel an der Sachgerechtigkeit der Methode daraus erwachsen, dass *„die Anwendungsgebiete der in der Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel nicht deckungsgleich sind, für die unterschiedlichen Anwendungsgebiete die Therapie mit unterschiedlichen Wirkstärken erforderlich ist und die betroffenen Arzneimittel im erheblichen Umfang in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten verordnet werden“* (vgl. BSG-Urteil vom 17.09.2013, B 1 KR 54/12 R, Rn. 59). Die von dieser Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe sind ausschließlich für das gemeinsame Anwendungsgebiet „Senkung des erhöhten Augeninnendrucks“ zugelassen.

Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Abs. 3 SGB V nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

### **Einwand 2: Verzerrung zwischen 0,1 mg/ml Bimatoprost und 0,3 mg/ml Bimatoprost**

Bimatoprost würde in den Formulierungen 0,1 mg/ml und 0,3 mg/ml angeboten. Dabei seien beide Varianten gleich wirksam, da die niedrigere Konzentration durch eine verbesserte korneale Penetration ausgeglichen würde. Entsprechend würden beide Formulierungen gleich häufig verwendet, nämlich einen Tropfen/Tag (*„Es wird empfohlen, einmal täglich abends einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen“*).

**Nachweis: [1, 45, 52]**

Ausgehend von dem Kriterium des BSG, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sein sollten, müsste Lumigan in beiden Konzentrationen in etwa den gleichen Festbetrag erhalten. Jedoch liege der Festbetrag der Normkonzentration bei mehr als dem Dreifachen des Festbetrags der analogen niedrig konzentrierten Variante. Das Eignungskriterium sei also klar nicht erfüllt.

Das durch den G-BA verwendete Berechnungsverfahren berücksichtige nicht, dass die Wirkung von Bimatoprost durch das zugefügte Konservierungsmittel unterstützt oder verstärkt werden könne. Folglich würden in einem solchen Berechnungsverfahren verzerrte Ergebnisse erzielt und gleich wirksame Arzneimittel aufgrund unterschiedlicher Konzentrationen falsch bewertet.

Durch die berechneten Vergleichsgrößen würde fingiert, dass bei der Anwendung von Lumigan® 0,1 mg/ml eine dreifach höhere Tagesdosis als bei der Anwendung von Lumigan® 0,3 mg/ml benötigt würden. Da dies tatsächlich nicht der Fall sei, müsste das Berechnungsverfahren so angepasst werden, dass diese Verzerrung behoben würde.

### **Bewertung:**

Es ist richtig, dass sowohl Lumigan 0,3 mg/ml als auch Lumigan 0,1 mg/ml für das Anwendungsgebiet „Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker)“ und mit der gleichen Dosierungsempfehlung „Es wird empfohlen, einmal täglich abends einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung sollte nicht häufiger als einmal täglich erfolgen, weil eine häufigere Verabreichung die augeninnendrucksenkende Wirkung vermindern kann“ zugelassen sind.

Die Zulassung von Lumigan 0,1 mg/ml erfolgte als sog. Line-extension. Die EMA ist in ihrer Prüfung dabei zu der Einschätzung gelangt, dass die unterschiedlichen Formulierungen jeweils ihren spezifischen Platz in der Therapie haben: *“The MAH confirmed that Lumigan 0.1 mg/ml eye drops, solution will not constitute a replacement for Lumigan 0.3 mg/ml and both products will be retained in the European market, thus providing physicians with therapeutic options of two formulations – one with a reduced concentration of bimatoprost or one with a low benzalkonium chloride concentration.*

*The CHMP considered that both Lumigan 0.1 mg/ml and 0.3 mg/ml have a distinct place among IOP-lowering agents.*

*Allergan recognised that 200 ppm benzalkonium chloride even in a once day formulation may not be suitable for all patients, specifically, patients with evidence of corneal surface damage or where multiple BAK-containing medications are employed. Choice between two formulations will depend on the patient’s ocular status and ability to tolerate the product.”*

Da also nicht von einer identischen Wirkung der 0,1 mg/ml Formulierung im Vergleich zur 0,3 mg/ml Formulierung auszugehen ist, ist es gerechtfertigt, die Vergleichsgröße weiterhin als verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke je Wirkstoff zu berechnen.

### **1 Fachinformation Lumigan® 0,1 mg/ml Augentropfen**

### **52 Fachinformation Lumigan® 0,3 mg/ml Augentropfen**

Zu der als Nachweis 45 vorgelegten Studie **“Twelve-month, randomized, controlled trial of Bimatoprost 0.01%, 0.0125%, and 0.03% in patients with glaucoma or ocular hypertension”**; Katz LJ; Cohen JS; Batoosingh AL; Felix C; Shu V; Schiffman RM (2010) siehe oben.

Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Abs. 3 SGB V nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

### **Einwand 3: Verzerrung zwischen Multi- und Einzeldosispackungen**

Ausgehend von dem Kriterium des BSG, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sein sollten, müssten auch die Kosten auf Festbetragsebene pro Tag zwischen Einzel- und Multi-dosispackungen annähernd gleich sein.

Wie obige Berechnung zeige, würden die Tageskosten unter Festbetrag für Monoprost bei 0,55 € pro Tag und bei Xalatan (6x2,5 ml) bei 0,25 € liegen. Dies entspräche einem Verzerrungsfaktor von  $0,55 / 0,25 = 220$  % und damit einer erheblichen Verzerrung. Dies erschiene umso unverständlicher, als beide Packungen sogar den gleichen Wirkstoff (Latanoprost) in der gleichen Konzentration (50 Mikrogramm/ml) enthalten würden. Noch deutlicher sei die Verzerrung zwischen Taflotan (3x2,5 ml) und Taflotan Sine (30 Einzeldosen). Hier betrügen die Tageskosten 0,28 € bzw. 0,91 €. Dies entspräche einem Verzerrungsfaktor von 325 %.

#### **Bewertung:**

Vgl. Bewertung zu Einwand 1.

### **Einwand 4: Benachteiligung von Pharm-Allergan GmbH als örtlicher Vertreter von Bimatoprost**

In seinem Urteil vom 24.11.2004 (Az. B 3 KR 10/04 R) habe das BSG erläutert, dass eine erhebliche Benachteiligung im Wettbewerb eintreten würde, wenn ein Arzneimittel in der Weise unterbewertet sei, dass die erforderliche Tagesdosis im Vergleich zum Referenzarzneistoff nahezu verdoppelt würde, obwohl die Wirkstoffe gleich wirksam seien und in der ärztlichen Verordnungspraxis auch als gleich wirksam behandelt würden.

Nichts anderes dürfe gelten, wenn es sich um denselben Wirkstoff handelt, da auch hier zwei Arzneimittel bestünden, die in ihrer Zusammensetzung unterschiedlich seien, jedoch, wie bereits dargelegt, dieselbe Wirksamkeit besäßen.

Die Pharm-Allergan GmbH als örtlicher Vertreter von Bimatoprost würde durch diese nicht sachgerechten Festbeträge unverhältnismäßig benachteiligt.

#### **Bewertung:**

vgl. Bewertung zu Einwand 2.

### **Einwand 5: Vergleichsgrößen als Ursache der rechtswidrigen Verzerrung**

Die Festbeträge würden nach § 35 Abs. 3 SGB V auf der Grundlage der vom G-BA ermittelten Vergleichsgrößen festgesetzt. Das bedeute, dass, wenn eine ungeeignete Vergleichsgröße durch den G-BA ermittelt werden würde, dieser Fehler sich auch in den festgesetzten Festbeträgen widerspiegeln würde.

Im vorigen Abschnitt seien anhand einer Simulation der Festbetragsfestlegung dargestellt, dass die auf Basis der gewählten Vergleichsgrößen festgelegten Festbeträge verzerrt wür-

den und daher nicht sachgerecht wären. Um aufzuzeigen, wie es zu diesem Ergebnis komme, würde/wäre im Folgenden der mathematische Zusammenhang dargestellt.

Der GKV-SV beschließe, um die Festbeträge festzulegen, eine sogenannte Regressionsgleichung. Diese beschreibe den Festbetrag (FB) einer bestimmten Packung in Abhängigkeit der Wirkstärke (w) und Packungsgröße (pk). Die Regressionsgleichung habe die folgende Form:

$$FB = FB_{Std} \cdot a \cdot (w/VG)^b \cdot pk^c.$$

Dabei bestimme der GKV-SV die Werte a, b und c aus den Preisen im Markt durch die sogenannte Regression. Die Wirkstärke w und die Packungsgröße pk basiere auf der Einteilung, die der G-BA zu den Vergleichsgrößen beschließe (z. B. w als Wirkstärke der abgeteilten Darreichungsformen und pk als Zahl der abgeteilten Darreichungsformen pro Packung).

Alleine aus der Form der Regressionsgleichung und der Vergleichsgrößenfestsetzung des G-BA ergäbe sich die Relation des Festbetrags von 0,1 mg/ml-Lumigan zu 0,3 mg/ml-Lumigan. Drücke man das Verhältnis des Festbetrags zweier solcher Packungen durch das Verhältnis der Regressionsgleichungen aus, dann ergäbe sich nach dem Kürzen gemeinsamer Faktoren die Formel  $(0,1/0,3)^b$ . Der Exponent b liege typischerweise bei 1, so dass sich ein Verhältnis der Festbeträge von etwa 1 : 3 ergäbe und nicht 1 : 1, wie es sachgerecht wäre. Die nicht sachgerechten Festbeträge ergäben sich daher direkt aus der Festsetzung des G-BA in Verbindung mit dem Vorgehen des GKV-SV.

Die beschriebene Verzerrung könne prinzipiell entweder auf der Ebene des G-BA (Festlegen der Vergleichsgrößen) oder der Ebene des GKV-SV (Festlegen der Festbeträge) korrigiert werden. Die Regelung des § 35 Abs. 3 Satz 1 SGB V gäbe vor, dass der G-BA die Vergleichsgrößen ermittelt und der GKV-SV anhand dieser ermittelten Vergleichsgrößen einen Festbetrag festsetze. Damit sei es Aufgabe des G-BA, seine Vergleichsgrößenberechnung anzupassen, wenn aufgrund dieser für die Festbetragsfestsetzung ungeeignete Vergleichsgrößen entstünden. Dass die Anpassung des Vorgehens in den Aufgabenbereich des G-BA falle, habe dieser durch seine Verwaltungspraxis auch bereits bestätigt. In Sonderfällen, die eine Anpassung des Vorgehens nötig machten, würden in anderen Festbetragsgruppen die Anpassungen immer auf der Ebene des G-BA umgesetzt, indem die Wahl der Vergleichsgrößen entsprechend angepasst worden sei. Von daher läge es auch in dem hier vorliegenden Verfahren an dem G-BA, durch die Wahl der Vergleichsgrößen die Basis für sachgerechte Festbeträge zu legen.

Die vorliegend ermittelten Vergleichsgrößen erfüllten somit nicht das gesetzlich geforderte Kriterium der Geeignetheit im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 bzw. Abs. 3 Satz 1 SGB V.

### **Bewertung:**

vgl. Bewertung zu Einwand 1.

## **Stellungnahme der Firma Alcon Pharma GmbH**

Die Firma Alcon Pharma GmbH führt ihre Stellungnahme mit allgemeinen Ausführungen zum Krankheitsbild Glaukom und zum „typischen Glaukompatient/in“ sowie zu den Erkrankungen der Augenoberfläche bei Glaukompatienten/innen ein und kommt auf dieser Basis zu folgenden Schlussfolgerungen für die geplante Festbetragsgruppenbildung:

- durch die geplante Gruppenbildung würden die Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet eingeschränkt (§ 24 VerfO),
- Travatan® stelle eine therapeutische Verbesserung dar (§§ 25 - 27 VerfO),
- der geplante Festbetrag sei nicht geeignet, die Wirtschaftlichkeit der Versorgung sicherzustellen (§ 12 SGB V) und
- die Vergleichsgrößen wären nicht geeignet.

## **Einwand zur therapeutischen Verbesserung**

Die Firma Alcon Pharma GmbH führt aus, dass das Arzneimittel Travatan® als Konservierungsmittel nicht das gebräuchliche Benzalkoniumchlorid (BAC) verwende, sondern Polyquad® (PQ). Dieses Konservierungsmittel verursache in therapierelevantem Umfang weniger Nebenwirkungen als Benzalkoniumchlorid und stelle zudem für bestimmte Patienten(innen)gruppen das zu bevorzugende Mittel dar. Die Vorteile würden sich sowohl aus den unterschiedlichen Fachinformationen (FI) für die einzelnen Wirkstoffe als auch aus aussagekräftigen Studien ergeben.

Augentropfen in Mehrdosisbehältnissen müssten entsprechend den Vorgaben der European Medicine Agency (EMA) in angemessener Konzentration konserviert sein, um eine bakterielle Kontamination wie auch die Zersetzung der Wirkstofflösung in Multidosisflaschen zu verhindern (EMA 1995).

Konservierungsstoffe könnten aufgrund ihrer chemischen Klasse und/oder ihres Wirkmechanismus in folgende Subgruppen aufgeteilt werden:

1. Kationische Tenside (z. B. Benzalkoniumchlorid, BAC) (Freeman & Kahook 2009)
2. Polykationische Polymere (z. B. Polyquad®) (Hong & Bielory 2009)
3. Quecksilberhaltige Konservierungsstoffe (z. B. Thiomersal)
4. Alkoholische Konservierungsstoffe (z. B. Chlorobutanol) (Rahali et al. 2009)
5. Amidine (z. B. Chlorhexidin) (Kaur et al. 2009)

Die meisten der in Deutschland am Markt befindlichen Prostaglandin-Analoga enthielten den Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid (BAC), ein seit Jahrzehnten etabliertes Konservierungsmittel in Augentropfen, das sowohl antibakterielle als auch antivirale und fungizide Eigenschaften besitze. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften sei BAC in der Lage, Lipidstrukturen aufzubrechen und somit das Auge zu schädigen, da es sowohl die Lipidschicht des Tränenfilms, als auch die Lipidmembranen der okulären Epithelzellen von Bindehaut und Hornhaut angreifen könne.

Gerade in der Langzeittherapie einer chronischen Erkrankung wie dem Glaukom könne BAC die Augenoberfläche somit negativ beeinflussen.

Durch die Verminderung der Tränenfilmstabilität und des Durchsatzes („turnover“) des Tränenfilms (Pisella et al. 2000, Kuppens et al. 1995) sowie durch die Entstehung von Entzündungszellen (Noecker & Herrygers 2004) und Veränderungen in den Epithelzellen der Hornhaut besitze BAC einen direkten toxischen Effekt auf die Augenoberfläche (Baudouin 2008, Hong & Bielory 2009). BAC-haltige Medikamente, die den Augeninnendruck senken, würden

mit Nebenwirkungen und Erkrankungen der Augenoberfläche in Verbindung gebracht (De Saint Jean et al. 1999, Detry-Morel 2006).

Die Nebenwirkungen und entzündlichen Veränderungen an der Augenoberfläche korrelierten auch nach aktuellem Wissensstand mit der Dauer und der Häufigkeit der Anwendung BAC-haltiger Augentropfen (Detry-Morel 2006, Baudouin et al. 1999, Pisella et al. 2002, Garcia-Feijoo et al. 2012, Rasmussen et al. 2014).

Studien im Tiermodell belegten außerdem, dass BAC nicht nur hinsichtlich der Augenoberfläche äußerst kritisch betrachtet werden muss (Brignole-Baudouin et al. 2012). Damit lägen wissenschaftliche Hinweise vor, dass eine dauerhafte Behandlung mit BAC-haltigen Therapeutika für den/die Glaukompatienten/in ein unnötiges Risiko darstellen dürfte, wenn nachweislich vorteilhaftere Alternativen im Markt vorhanden sind.

Skalicky et al. (Skalicky et al. 2012) und Lester et al. (Lester et al. 2014) hätten belegen können, dass Augenoberflächenerkrankungen mit der Lebensqualität und der BAC-Belastung korrelieren. Nach Skalicky sei das Risiko zur Entstehung von Augenoberflächenerkrankungen umso höher, je höher die tägliche BAC-Dosis ist.

Eine längerfristige Therapie mit BAC-haltigen Augentropfen habe auch Auswirkungen auf den Erfolg eventuell anstehender Glaukomoperationen bei austerapierten oder Non-Compliance-Patienten/innen (Thieme & van der Velden 2012).

In der PESO-Studie (Boimer & Birt 2011) hätte gezeigt werden können, dass eine erhöhte präoperative Belastung mit BAC-konservierten Augentropfen ein Risikofaktor für das vorzeitige Versagen der chirurgischen Intervention sei, unabhängig von der Gesamtzahl der applizierten Medikationen.

Beeinträchtigungen des Visus und der Lebensqualität könnten eine verminderte Therapieadhärenz (Compliance) zur Folge haben (De Saint Jean et al. 1999, Detry-Morel 2006). In einem aktuellen Review-Artikel von Kastelan et al. (Kastelan et al. 2013) beschrieben die Autoren/innen, wie Augenoberflächenerkrankungen, hervorgerufen im Speziellen durch die Toxizität von BAC, das Ergebnis der Glaukomtherapie sowie Visus und Lebensqualität beeinträchtigen könnten und letztlich Non-Compliance respektive mangelhafte Therapieadhärenz die Folge sein könne.

Mangelbehandlung oder gar Nicht-Behandlung könnte zu einer ungewollten Progredienz der Glaukomerkrankung mit möglichen Folgeschäden bis hin zur Erblindung führen (IQWiG 2014).

Alcon Pharma GmbH habe eine neue Formulierung des Arzneimittels TRAVATAN® (Wirkstoff: Travoprost) entwickelt und den Konservierungsstoff BAC durch den Konservierungsstoff Polyquad® ausgetauscht. Ein ursprünglich in der Fachinformation enthaltener BAC-bezogener Warnhinweis zur möglichen Verursachung punktförmiger und/oder toxisch ulzerativer Keratopathien sowie entsprechend sorgfältiger Überwachungsnotwendigkeit sei nach Änderung der Formulierung und entsprechender Änderung der Zulassung durch die EMA ersatzlos entfallen.

Aufgrund seiner Molekülgröße und der fehlenden Detergenzeigenschaften sei PQ nicht in der Lage, Säugetierzellen zu penetrieren und BAC-vergleichbare zytotoxische Effekte hervorzurufen. Präklinische in vitro- und in vivo-Vergleichsstudien mit BAC könnten belegen, dass PQ keine signifikanten Veränderungen an den Epithelzellen der Augenoberfläche hervorrufe (Tripathi et al. 1992, Labbé et al. 2006, Ammar et al. 2010).

Auf die alternativen Konservierungsmöglichkeiten ginge auch die Dry Eye Workshop Study (DEWS)-Gruppe in ihrem Bericht aus dem Jahr 2007 ein: „*Weniger toxische Substanzen wie Polyquaternium-1 (Polyquad®), ... wurden als Konservierungsmittel eingeführt, um die Verwendung von Mehrfachdosis-Flaschen zu ermöglichen und die bekannte Toxizität BAC-haltiger Lösungen zu vermeiden.*“ (Pflugfelder 2007)

Konstas et al. (Konstas et al. 2012) fassten den Sachverhalt in einer Review-Arbeit zur BAC-freien Glaukomtherapie folgendermaßen zusammen: „*Thus, BAK-free treatments were developed, with the goal of IOP reduction without furthering ocular surface disease symptoms. [This] ... represents an important addition to glaucoma medication options and may fill an unmet need in this therapeutic arena*“.

Ammar et al. (Ammar et al. 2010) untersuchten die Effekte von BAC- und PQ-konservierten PGA-Augentropfen auf humane okuläre Epithelzellen. Travoprost mit PQ zeige signifikant höhere Werte an lebenden Bindehaut- und Hornhautzellen im Vergleich zu PGA-Lösungen, die mit BAC konserviert wären.

Eine Serie weiterer In-vitro- und In-vivo-Studien würde ebenfalls die geringere Zelltoxizität von PQ gegenüber BAC, an verschiedenen Zelltypen des menschlichen Auges (Ammar & Kahook 2011 [Lit:54], Brignole-Baudouin et al. 2011, Kim et al. 2013) belegen:

- humane Bindehautepithelzellen
- humane Trabekelmaschenwerkszellen
- nicht-pigmentierte Ziliarepithelzellen
- Bindehautfibroblasten

Dass sich diese grundlegenden Erkenntnisse auch in klinischen Untersuchungen zeigten, würden zwei kürzlich erschienene Arbeiten belegen.

1. Rolle et al. (Rolle et al. 2013):

Design: unverblindete Beobachtungsstudie über 6 Monate; 44 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension wurden von Latanoprost-Monotherapie (mit BAC) auf Travoprost mit PQ umgestellt.

Ergebnisse: Nach Umstellung von BAC-konserviertem Latanoprost auf PQ-konserviertes Travoprost sank der Ocular Surface Disease Index (OSDI) nach 6 Behandlungsmonaten von 16 auf 9 ( $p = 0,18$ ), gleichzeitig verbesserte sich die Tränenfilmaufreißzeit von 8 auf 10 Sekunden ( $p < 0,0001$ ). 70,5 % der Latanoprost-behandelten Patienten/innen hatten eine Keratitis punctata, unter Travoprost mit PQ verbesserte sich dieser Wert signifikant auf nur noch 29,5 % der Patienten/innen.

Schlussfolgerung der Autoren/innen: Im Studienzeitraum entwickelte keiner der Patienten/innen, die von Latanoprost mit BAC auf Travoprost mit PQ umgestellt wurden, eine Erkrankung der Augenoberfläche. PQ-konserviertes Travoprost ist ein effektives Medikament und sicher für den Augenoberflächenstatus.

2. Akcay et al. (Akcay et al. 2014):

Design: prospektive Vergleichsstudie mit 44 neu diagnostizierten Glaukompatienten/innen; jeweils 22 Patienten/innen wurden mit Travoprost mit BAC bzw. Travoprost mit PQ über 6 Monate behandelt; zur Untersuchung der Effekte auf die Augenoberfläche wurde zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach einem und sechs Monaten Behandlung eine konjunktivale Impressionszytologie (IC) durchgeführt und graduiert ermittelt; zusätzlich wurde der Ocular Surface Disease Index (OSDI)-Fragebogen, der Schirmer-Test und die Tränenfilmaufrisszeit (TBUT) untersucht.

Ergebnisse: Nach 6 Monaten war der IC-Grad sowie der OSDI-Score in der BAC-Gruppe signifikant höher als in der PQ-Gruppe; Schirmer-Test und Tränenfilmaufrisszeit zeigten in dieser Studie mit neu diagnostizierten Glaukompatienten/innen zwar deutliche Vorteile zugunsten von PQ, verfehlten aber knapp die Signifikanzschwelle.

Schlussfolgerung der Autoren/innen: PQ-konserviertes Travoprost war sicherer und besser verträglich als BAC-konserviertes Travoprost. Es führte zu einem besseren Augenoberflächenkomfort und daher einer besseren Patienten/innen-Wahrnehmung.

Eine weitere 6-Monats-Studie (NCT01664039) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von PQ-konserviertem Travoprost mit BAC-konserviertem Bimatoprost sei von Alcon in Slowenien durchgeführt worden. Sekundäre Studienendpunkte beinhalteten Veränderungen an der Augenoberfläche und bei Entzündungsbiomarkern gegenüber Baseline (ocular hyperemia grading, ocular surface disease index, tear film break up time, ocular staining). Die Ergebnisse dieser Studie seien zurzeit noch nicht verfügbar.

Des Weiteren sei eine Studie von Konstas et al. (Konstas et al. 2014) in der Indikation Glaukom publiziert, die die Wirkungen der Konservierungsstoffe BAC und Polyquad in unterschiedlichen Prostaglandinanaloga-Kombinations-Produkten untersuche und die Überlegenheit der BAC-freien Kombination Travoprost/Timolol gegenüber Latanoprost/Timolol mit BAC habe zeigen können:

- Design: prospektive, beobachtermaskierte, aktiv-kontrollierte, Cross-over-Studie; 42 Patienten/innen mit Offenwinkelglaukom wurden von Latanoprost-Monotherapie (mit BAC) im Cross-over-Design umgestellt auf die fixen Kombinationen Latanoprost/Timolol (mit BAC) bzw. Travoprost/Timolol (mit PQ) und jeweils für 3 Monate therapiert; 24-Stunden-Augeninnendruck-Studie (Messungen alle 4 Stunden nach dem jeweiligen 3-Monatsintervall).
- Ergebnisse: (1) stärkere 24-Stunden-Augeninnendrucksenkung der fixen Kombination Travoprost/Timolol gegenüber der fixen Kombination Latanoprost/Timolol (18,9 vs. 19,3 mm Hg,  $p = 0,004$ ). (2) Außerdem demonstrierte die Studie statistisch bessere Augenoberflächenparameter für Travoprost/Timolol mit PQ gegenüber dem BAC-konservierten Latanoprost/Timolol hinsichtlich der Parameter Tränenfilmaufreißzeit (5,15 vs. 4,65 sec), Schirmer-Test (9,9 vs. 9,2 mm) und Hornhautstippung (1,5 vs. 1,8); alle Parameter  $p < 0,01$ .
- Schlussfolgerung der Autoren/innen: Die mittlere 24-Stunden-Augeninnendrucksenkung von Travoprost/Timolol war signifikant stärker als von Latanoprost/Timolol; Messungen der Augenoberflächengesundheit und des Tränenfilmstatus favorisierten die BAC-freie Kombination Travoprost/Timolol gegenüber Latanoprost/Timolol mit BAC.

In den aktuellen Fachinformationen der BAC-haltigen Prostaglandin-Analoga (Lumigan®, Taflotan®, Xalatan®; siehe Anhang 2) würden sich explizite Warnhinweise bezüglich BAC finden. Beispielsweise heißt es im Kapitel 4.4 der Fachinformation für Lumigan® (Wirkstoff: Bimatoprost):

*„Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid, welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. Da LUMIGAN® 0,1 mg/ml 200 ppm Benzalkoniumchlorid enthält (...), ist bei Patienten mit Sicca-Syndrom, bei Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt. Solche Patienten müssen darüber hinaus bei längerer Anwendung überwacht werden.“*

In dem Kapitel 4.3 zu den Gegenanzeigen hieße es, dass Lumigan® bei Patienten/innen kontraindiziert ist, bei denen zuvor eine Nebenwirkung von BAC vermutet wurde, die zu einem Behandlungsabbruch geführt hat. Für die in der Fachinformation genannten Patienten(innen)gruppen erweise sich somit der Wirkstoff Bimatoprost mit den Konservierungsmittel BAC laut Fachinformation nicht als Mittel der ersten Wahl. In der Fachinformation der wei-

teren Präparate (Taflotan®, Xalatan®) fänden sich analoge Angaben zu Gegenanzeigen (Kapitel 2 der jeweiligen FI; Anhang 2) und zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Kapitel 4.4 der FI; Anhang 2).

Aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der schädigenden Effekte von Benzalkoniumchlorid an der Augenoberfläche, habe die EMA im Rahmen der gegenwärtigen Revision der Richtlinie “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use” (EC 2003) eine Verschärfung des für Benzalkoniumchlorid in der Gebrauchsinformation zu nennenden Warnhinweises vorgeschlagen. In einem aktuell zur Diskussion stehenden „Questions and answers“-Dokument zu Benzalkoniumchlorid (EMA CHMP 2014) formuliere die EMA die bestehenden Bedenken bezüglich des Sicherheitsprofils von Benzalkoniumchlorid wie folgt: *“Some clinical studies showed that benzalkonium chloride may increase conjunctival inflammation and may affect the cornea but these results were not consistent across studies. However, especially for long term use (e.g. **glaucoma patients**) subpopulations with abnormal tearing and/or ocular surface diseases, alternative preservative compounds or preservative-free formulations have been proposed as a precaution.”*

Die EMA schlage daher vor, den Text in der Gebrauchsinformation für BAC-haltige Augentropfen zukünftig wie folgt zu ändern:

„Benzalkonium chloride	Current information for the Package Leaflet	Proposed information for the Package Leaflet
	<p><i>May cause eye irritation.</i></p> <p><i>Avoid contact with soft contact lenses.</i></p> <p><i>Remove contact lenses prior to application and wait at least 15 minutes before reinsertion. Known to discolour soft contact lenses.</i></p>	<p><i>/name of product/ contains the preservative benzalkonium chloride (... mg/ml), which may be absorbed by soft contact lenses and may discolour them.</i></p> <p><i>Contact lenses should be removed prior to instillation and may be reinserted 15 minutes following administration.</i></p> <p><i>Benzalkonium chloride has been reported to cause eye irritation, dry eyes and may affect the corneal surface. /name of product/ should be used with caution in dry eye patients and in patients where the cornea may be compromised. In addition, monitoring is required with prolonged use in such patients.”</i></p>

Für eine adäquate Glaukombehandlung stünden zusätzlich zu den Mehrdosisbehältnissen auch unkonservierte Augentropfen in Einzeldosisbehältnissen zur Verfügung. Aufgrund der nur einmaligen Anwendung nach Anbruch aus den zur Verfügung stehenden Behältnissen sei eine lange Stabilität gesetzlich nicht erforderlich. Diese unkonservierten Einzeldosisbehältnisse würden allerdings nur eingeschränkt eine Alternative zu den Prostaglandin-Analoga mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid darstellen.

Diese Verpackungsformen setzten eine gute Koordinationsfähigkeit der Bewegung des/der Patienten/in voraus, wie Lanzl und Kaercher (Lanzl & Kaercher 2012) konstatieren.

Diese könne jedoch gerade bei älteren, oft multimorbiden Patienten/innen durch vielfältige Symptome beeinträchtigt sein. Chronische meist altersbedingte Erkrankungen, die mit Tremor, Arthrose in den oberen Extremitäten oder einem schlechten Visus einhergingen, könnten so den sicheren Umgang mit den kleinen Einzeldosisbehältnissen behindern und die Compliance herabsetzen, was der täglichen Einnahme, die für die erfolgreiche Behandlung erforderlich ist, entgegensteht.

Dietlein et al (Dietlein et al. 2008) hätten bei älteren Glaukompatienten/innen (> 80 Jahre) ermittelt, dass bereits das Öffnen der Einzeldosen Schwierigkeiten bereitet: Nur 34 % konnten die Einzeldosen ohne Hilfe und Erklärung öffnen, 27 % bekämen keine Tropfen aus dem Behältnis, 43 % träfen beim Tropfen nicht das Auge (Hornhaut, Bindehaut). In 68 % der Fälle hätten die Untersucher beobachtet, dass die Patienten/innen mit der Tropfspitze entlang der Hornhaut oder Bindehaut kratzten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der durch den/die Patienten/in abgerissenen Tropfspitze bei Einzeldosen belegten das erhöhte Risiko einer Verletzungsgefahr durch unregelmäßige, scharfkantige Abrisskanten (Nelson 1987; Macdonald et al. 2010).

Die Verwendung unkonservierter Einzeldosen stelle daher vor allem ältere Patienten/innen sowohl aufgrund der erschwerten Handhabung als auch durch die erhöhte Verletzungsgefahr vor größere Herausforderungen. Dagegen stelle die einfachere Anwendung von Mehrfachdosenbehältnissen gerade die in der Glaukomtherapie erforderliche Daueranwendung sicher.

Darüber hinaus würden Mehrfachdosenbehältnisse bereits jetzt schon, d. h. vor Festbetragsgruppenbildung, auch die wirtschaftlichere Versorgungsform im Vergleich zu Einzeldosenbehältnissen darstellen.

Die Tagestherapiekosten der Einzeldosenbehältnisse lägen unter Berücksichtigung der Apothekenverkaufspreise und der enthaltenen Tagesdosen der jeweils größten verfügbaren Packungsgrößen deutlich über den Tagestherapiekosten der Mehrfachdosisbehältnisse.

Wirkstoff	Produkt	PZN	AVP [€]	Tagesdosen	Preis der Tagesdosis [€]	Multidosis [M] / Einzeldosis [E]
Bimatoprost	Lumigan 0,1mg/ml®	05900530	73,60	84	0,87	M
Bimatoprost	Lumigan 0,3mg/ml®	02422389	73,60	84	0,87	M
Bimatoprost	Lumigan 0,3mg/ml®	02667168	90,11	90	<b>1,00</b>	<b>E</b>
Travoprost	Travatan®	01466189	69,14	84	0,82	M
Tafloprost	Taflotan®	06707060	61,07	84	0,72	M
Tafloprost	Taflotan®	06707048	94,43	90	<b>1,05</b>	<b>E</b>
Latanoprost	Xalatan®	04385089	126,40	168	0,74	M

Die in der vorliegenden Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe (Stufe 2) seien zwar für die gleiche Indikation zugelassen und erreichten aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung vergleichbare drucksenkende Effekte. Allerdings unterschieden sich die Produkte aufgrund der enthaltenen, unterschiedlichen Konservierungsmittel erheblich in ihrem Nebenwirkungs-

profil und seien daher hinsichtlich ihres langfristig erreichbaren Therapieeffektes nicht vergleichbar.

So bewirke BAC, das am längsten verwendete Konservierungsmittel in der Ophthalmologie und in circa Dreiviertel der für die Festbetragsgruppe vorgesehenen Produkte enthaltene, am Auge z. T. erhebliche zytologische und histologische Veränderungen, wie in-vitro-, in-vivo- und klinische Studien aufzeigten. Wie dargelegt, könnten diese durch BAC-haltige Therapeutika hervorgerufenen Nebenwirkungen zu einer herabgesetzten Adhärenz respektive Compliance der Patienten/innen führen und damit den Erfolg der Glaukomtherapie torpedieren.

Hingegen weise das Konservierungsmittel Polyquad® im Vergleich zu BAC ein günstigeres Nebenwirkungsprofil für Augengewebe auf und sei somit insbesondere für Patienten/innen mit Langzeittherapie, wie dies die EMA ausführt (EMA CHMP 2014), bei der Behandlung mit Prostaglandin-Analoga-haltigen Augentropfen vorzuziehen.

Somit gefährde der durch die Festbetragsbildung riskierte Wechsel von einem mit PQ konservierten Produkt auf ein mit BAC konserviertes Produkt den Therapieerfolg. Dies sei umso bedeutender, da eine konsequente tägliche Anwendung durch den/die Patienten/in erforderlich sei, um die Progredienz der Erkrankung bis hin zur Erblindung zu verhindern.

Die Alternative der konservierungsmittelfreien Augentropfen sei jedoch nur in Form von recht kleinen, für die meist älteren Patienten/innen schwierig zu handhabenden, Einzeldosisbehältnissen verfügbar.

Auch wenn der Wechsel eines der für die Festbetragsgruppe vorgesehenen Produkte in einem Mehrdosisbehälter auf ein unkonserviertes Produkt im Einzeldosisbehälter therapeutisch vergleichbar wäre, sei durch die dargestellten Faktoren der Handhabung mit erhöhter Verletzungsgefahr, sowie der bereits durch die Langzeitbehandlung der meist älteren Patienten/innen herabgesetzten Adhärenz respektive Compliance ein vergleichbarer Therapieerfolg nicht mehr gegeben. Jedenfalls für folgende Patienten(innen)gruppen würden Präparate mit dem Konservierungsmittel Polyquad® eine nach den Fachinformationen und den vorliegenden Studien zu bevorzugende Therapieoption darstellen:

- Vorschädigung (bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom, bei Patienten/innen mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten/innen, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden)
- Überempfindlichkeit auf Benzalkoniumchlorid
- Patienten/innen mit Kontraindikation, bei denen zuvor eine Nebenwirkung von Benzalkoniumchlorid vermutet wurde, die zu einem Behandlungsabbruch geführt hat.
- Ältere Patienten/innen mit herabgesetzter Compliance aufgrund chronisch degenerativer Erkrankungen (cardial, cognitiv, orthopädisch)
- Ältere Patienten/innen mit Bewegungs- und Koordinationsstörungen insbesondere der oberen Extremitäten aufgrund chronisch degenerativer Erkrankungen (arteriosklerotisch, cardinal, cognitiv, orthopädisch)
- Jüngere Patienten/innen, die eine Langzeittherapie benötigen

Die anhand der Fachinformationen und Studien belegten therapielevanten Unterschiede stünden einer Gruppenbildung unter Einbeziehung des Wirkstoffes Travoprost entgegen.

Gerade bei einer chronischen, unheilbaren Krankheit, die eine regelmäßige Medikamenteneinnahme erforderlich mache, sei die Adhärenz der Patienten/innen von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg. Beim Glaukom, das bei den überwiegend älteren Patienten/innen in der Regel mit Augentropfen behandelt würde, die den Augeninnendruck senken sollen, sei die regelmäßige Applikation der Tropfen essenziell, um eine Progression der Schädigung des Sehnerven und damit eine mögliche Erblindung zu vermeiden.

Bedingt durch die Besonderheiten des Krankheitsbildes mit erhöhtem Risiko einer Verschädigung, selbst bei unbehandelten Patienten/innen sowie mit einem dadurch erhöhten Risiko von Nebenwirkungen durch die in den dauerhaft regelmäßig zu applizierenden Augentropfen enthaltenen Konservierungsstoffe, stelle die Glaukombehandlung eine besondere Situation dar, in der verschiedene Faktoren, unabhängig von den für die Therapie gewählten Wirkstoffen den Erfolg der Behandlung beeinflussen.

Diese therapierelevanten Unterschiede der genutzten eingesetzten Konservierungsstoffe, die in mehreren vergleichenden klinischen Studien nachgewiesen seien, und das daraus resultierende günstigere Nebenwirkungsprofil von Polyquad – konservierten Prostaglandinanaloga-Produkten bedeuteten eine therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 SGB V und stünden der Gruppenbildung entgegen.

### **Bewertung:**

Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Für den Wirkstoff Travoprost wurde ein Patentschutz nicht geltend gemacht, weshalb dieser grundsätzlich nicht wegen einer therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, von der Gruppenbildung auszunehmen ist.

Es ist richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. So wird z. B. in den verschiedenen Fachinformationen darauf hingewiesen, dass bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom, bei Patienten/innen mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten/innen, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt ist. Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation von LUMIGAN 0,1 mg/ml aber auch ein Hinweis auf Berichte von bakterieller Keratitis bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen mit topischen Ophthalmika, wonach diese Behältnisse von Patienten/innen „*versehentlich kontaminiert worden*“ waren und bei „*Patienten mit Riss des Epithels der Augenoberfläche [...] ein höheres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis*“ besteht.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzgl. Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid nicht. Ein Vergleich der Fachinformationen zu dieser Nebenwirkung zeigt, dass für Travatan (Wirkstoff Travoprost) mit dem Konservierungsmittel Polyquad und Xalatan (Wirkstoff Latanoprost) mit BAK die Häufigkeit einer Keratitis mit „gelegentlich“ angegeben wird. Auch in der Fachinformation von Taflotan sine wird wie für Taflotan mit BAK die Häufigkeit der Keratitis mit „häufig“ angegeben.

Nebenwirkung	Lumigan 0,01	Lumigan 0,03	Travatan	Taflotan	Taflotan sine	Xalatan
Keratitis punctata (superficialis)	häufig	häufig	gelegentlich	häufig	häufig	gelegentlich

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt darüber hinaus ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Die vorgebrachten Argumente, dass die Verwendung des Konservierungsmittels Polyquad anstelle von Benzalkoniumchlorid in Travatan® zu therapierelevanten Unterschieden führe, die einer Einbeziehung des Wirkstoffes Travoprost in Festbetragsgruppe entgegenstehen würden, sind insofern nicht nachvollziehbar.

Auch dass die zur Verfügung stehenden unkonservierten Augentropfen in Einzeldosisbehältnissen, trotz der vom Stellungnehmer selbst angenommenen therapeutischen Vergleichbarkeit,

mit einer durch die Handhabung bedingten erhöhten Verletzungsgefahr einhergehen würden, kann vor dem Hintergrund der bestehenden Zulassung der Produkte, die auch eine Prüfung der Behältnisse im Hinblick auf eine sichere Anwendung umfasst, nicht nachvollzogen werden.

### **Einwand zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten**

Nach § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V müssten die Festbetragsgruppen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stünden. Nach § 24 Abs. 1 Satz 2 VerfO solle beispielsweise Abweichungen in der Galenik Rechnung getragen werden, wenn diese für die Therapie bedeutsam seien. Bei den unterschiedlichen Konservierungsstoffen handele es sich um einen therapierelevanten Unterschied in der Galenik, wodurch den Bedürfnissen unterschiedlicher Patienten(innen)gruppen Rechnung getragen werde.

Sei die Anwendung eines an sich wirksamen und verträglichen Arzneimittels zur Anwendung am Auge durch die erforderlichen Konservierungsstoffe erheblich eingeschränkt, könne eine wesentliche Verbesserung bei vorgegebenem Arzneimittel nur über eine Optimierung der Galenik erreicht werden. Durch die innovative Weiterentwicklung der Formulierungskonzepte der zur Diskussion stehenden Augentropfen mit Umstellung auf den besser verträglichen Konservierungsstoff Polyquad® könne insgesamt eine therapeutische Verbesserung erzielt werden.

Wie dargestellt, sei die therapeutische Verbesserung sowohl in klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen als auch auf der Basis der arzneirechtlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie aufgrund der Ausführungen der EMA.

Diese therapeutische Verbesserung bestehe vor allem in der Verringerung von Nebenwirkungen, die sowohl quantitativ (Verringerung der Häufigkeit, entsprechend der FI) als auch qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen, entsprechend der FI sowie der publizierten Studienergebnisse) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufwiesen.

Die galenischen Unterschiede wären für die Therapie der Glaukompatienten/innen sowie den zu erzielenden Therapieerfolg sehr bedeutsam, weshalb die Zusammenführung der Arzneimittel mit unterschiedlichen Konservierungsmitteln in einer Festbetragsgruppe nicht zielführend sei.

Die Herausnahme der PQ-konservierten Arzneimittel aus der Festbetragsgruppe trage den Bedürfnissen der beschriebenen Patienten(innen)gruppen Rechnung, die durch die alternativen Therapiemöglichkeiten mit BAC-konservierten Augentropfen erheblich eingeschränkt wären.

### **Bewertung:**

Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von mit Polyquad-konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen neben den mit BAC konservierten Augentropfen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen zur Verfügung (s. o.).

## **Einwände zu Einzel- und Mehrfachdosen bei der Vergleichsgrößenberechnung**

Die Firma Alcon Pharma GmbH hält die Eingruppierung von Einzel- und Mehrfachdosen in einer Festbetragsgruppe für nicht zielführend. Während Mehrfachdosen bei der in der Regel beidäugigen Glaukombehandlung (BVA / DOG 2006) komplett aufgebraucht würden, könnten Einzeldosen nur partiell aufgebraucht werden und enthielten zwangsläufig einen Verwurf, der bis zu 75 % betragen könne.

Dieser Verwurf würde jedoch komplett mit in die Berechnung der Packungsgrößen einbezogen und verzerre somit das Verhältnis zu den Packungsgrößen der Mehrfachdosen.

So entspräche hinsichtlich der tatsächlich genutzten Menge beispielsweise die 3 x 3 ml Mehrfachdosis von Lumigan® der 90 x 0,4 ml Einzeldosis. Dementsprechend müssten beide Packungen denselben Festbetrag bekommen. In dem vorliegenden Vorschlag zur Bildung der Festbetragsgruppe entspräche die Packungsgröße der 90 x 0,4 ml dem Vierfachen der Packungsgröße der 3 x 3 ml Mehrfachdosis.

Eine Simulation der zu erwartenden Festbetragshöhen auf Basis des G-BA-Beschlusses zur Festbetragsgruppenbildung der Prostaglandin-Analoga Stufe 2 zeige, dass die resultierenden Festbetragshöhen der Einzeldosis-Behältnisse ausgehend vom aktuellen Preisniveau um bis zu 130 über dem aktuellen Preisniveau liegen würden. Die Folge wäre, dass nach § 130a Abs. 3a Satz 1 Halbsatz 2 SGB V die Preise der Einzeldosen nach Festbetragsfestsetzung sogar angehoben werden könnten und das Preisniveau dadurch stark verzerrt würde. Die Einzeldosen würden erheblich teurer, während eine Vielzahl der Mehrfachdosen gleichzeitig ihr Preisniveau auf Festbetrag stark absenken müsste, um eine Patientenzahlung zu vermeiden. Begründet sei dieses Ergebnis durch die Systematik der Festbetragsberechnung, die lediglich die Füllmengen der Präparate und nicht deren therapeutisch zum Einsatz kommende Menge berücksichtige. Der bei den Einzeldosen vorhandene Verwurf von bis zu 75 % finde keine korrigierende Beachtung, sondern würde durch die Festbetragslogik subventioniert.

Die Simulation zeige, dass auch das einzige BAC-freie Prostaglandin-Analogon in Mehrfachdosis-Behältnissen in der Festbetragsgruppe (Travatan® (Travoprost 0,04 mg/ml)) von der signifikanten Absenkung des Erstattungspreises nach Festbetragsfestsetzung betroffen sei. Bezogen auf den aktuellen Preis sei von einer Absenkung des Erstattungsbetrages um -50 % auszugehen.

Die Berechnung der Festbetragshöhe erfolge zwar erst in einem weiteren Verfahrensschritt durch den GKV-SV. Da die Vergleichs- und Packungsgrößenberechnung des G-BA jedoch einen maßgeblichen Einfluss auf die späteren Festbeträge hat, sollte diese Problematik bereits in diesem Verfahrensschritt angesprochen und seitens des G-BA berücksichtigt werden.

Sollte es dem Gesamtkonzern Alcon nicht möglich sein, den Preis von Travatan® in Deutschland auf Festbetragsniveau abzusenken, würde dies für Patienten mit vorliegender BAC-Unverträglichkeit und damit bestehender Notwendigkeit einer Fortführung der BAC-freien Therapie entweder eine Zuzahlung durch den Patienten oder eine Umstellung auf un-konservierte Einzeldosen bedeuten. Durch Umstellung auf Einzeldosen könnten der GKV ungleich höhere Kosten entstehen, bedingt durch Preiserhöhungen bei Einzeldosenbehältnissen. Dieses Argument gewinne im Vergleich zu früheren Verfahren zur Festbetragsgruppenbildung von Augentropfen an Bedeutung, da zusätzlich zu den BAC-freien Einzeldosen, seit 2011 Multidose-Behältnisse mit dem Konservierungsmittel Polyquad® zur Verfügung stehen würden.

Abschließend würde sich feststellen lassen, dass durch die Zusammenfassung von Einmal- und Mehrfachdosen in einer Festbetragsgruppe eine starke Verzerrung des Preisniveaus entstünde. Dies sei der wirtschaftlichen Verordnung von Prostaglandin-Analoga nicht zweckdienlich, denn die durch die Bildung der Festbetragsgruppe erwünschte Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven würde durch die Umstellung auf Einzeldosisbehältnisse, den da-

mit einhergehenden, hohen Verwurfsraten und die zu erwartende Preisanhebung der Einzeldosisbehältnisse letztlich ad absurdum geführt.

Der nach § 35 Abs. 5 SGB V erwünschte wirksame Preiswettbewerb, der zu einer Ausschöpfung der Wirtschaftlichkeitsreserven führen sollte, sei durch die oben beschriebenen Auswirkungen der Berechnung der Festbetragshöhe zugrunde liegenden Systematik nicht mehr gegeben.

Die allein auf die Füllmenge abstellende Festbetragsbildung verstoße gegen den Gleichbehandlungsgrundsatz, weil die Mehrdosenbehältnisse systematisch benachteiligt würden. Richtigerweise müsste bei den Einzeldosenbehältnissen berücksichtigt werden, dass ein Einzeldosisbehältnis nur an einem einzigen Tag verwendet werden könne und danach verworfen werden müsse. Demzufolge enthält eine Einzeldosenpackung mit 30 x 0,4 ml nutzbar nicht etwa 12 ml, sondern nur 3 ml, nämlich 30 Tages-Anwendungen. Das reine Abstellen auf Füllmengen sei daher ein sachwidriges Differenzierungskriterium. Daher sei auch die rein nach Wirkstoffen differenzierende Vergleichsgröße fehlerhaft, da sie den Umstand nicht abbilde, dass sich die tatsächlichen Substanzverbräuche behältnisbezogen ganz wesentlich unterscheiden. Ein rein substanzbezogener Vergleich sei daher keine „geeignete“ Vergleichsgröße i. S. d. § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V.

Von den von der Festbetragsgruppenbildung betroffenen Produkten sei nach aktueller Lauer-Taxe bereits eine große Zahl bundesweit unter Rabattvertrag gestellt und damit wirtschaftlich. Dieser Anteil würde durch weitere Rabattverträge, die ab 01.02.2015 auch Alcon Pharma GmbH mit einer Vielzahl gesetzlichen Krankenkassen schließen werde, größer werden.

Die bereits existierenden Rabattverträge würden durch die zu erwartenden Festbeträge konkurrenzlos. Aktuell würden in dem Markt der Prostaglandin-Analoga bereits hohe und in Zukunft noch vermehrt Wirtschaftlichkeitsreserven ausgeschöpft; eine Doppelregulierung in Form einer Festbetragsgruppe erübrige sich deshalb.

### **Bewertung:**

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V hat der G-BA die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke festgelegt. Diese wird nach Maßgabe der in Anlage I der VerfO festgelegten Methodik ermittelt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird hierbei als Einzelwirkstärke der Wirkstoffgehalt in Mikrogramm pro 1 Milliliter herangezogen. Dies entspricht auch den Angaben in den Fachinformationen zur Wirkstärke.

Soweit auf den Verwurf verwiesen wird, ist festzustellen, dass sich ein solcher auch bei den Mehrdosenbehältnissen möglich ist.

Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Abs. 3 SGB V nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens. Festbeträge sind Erstattungshöchstgrenzen, zu denen die Krankenkassen die Kosten für verordnete Arzneimittel übernehmen. Die Kostenübernahme erfolgt für Fertigarzneimittel unabhängig möglicher Verwürfe oder tatsächlicher Verbräuche.

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen. Im Rahmen der Festbetragsregelung werden Wirtschaftlichkeitsreserven auf der Gruppenebene und nicht produktspezifisch realisiert. Dabei dient die Festbetragsfestsetzung einer für die Versicherten allgemeinverbindlichen Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen. Vor diesem Hintergrund behindert das Bestehen von Rabattverträgen auch nicht eine Festbetragsgruppenbildung.

### **Einwand zur Vergleichsgrößenberechnung**

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfo sei als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel Verfo beschriebenen Methodik bestimmt.

Nach § 43 Arzneimittel-Richtlinie seien die vom G-BA ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Verordnungsdaten nach § 35 Abs. 5 Satz 7 SGB V gemäß § 35 Abs. 5 Satz 3 SGB V zu aktualisieren. Daher würde die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie unter der einschlägigen Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße (Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo) um die Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ ergänzt.

In der Berechnung seien auch 2 Darreichungsformen von Lumigan® enthalten:

Produkt	Wirkstoff	PZN	Dosierung
Lumigan® 0,3 mg/ml	Bimatoprost	02422372	Multidosierung/Flasche
Lumigan® 0,3 mg/ml	Bimatoprost	02422389	Multidosierung/Flasche

Das Unternehmen Allergan habe die deutschen Augenärzte vor kurzem schriftlich informiert, seine Produkte Lumigan® 0,3 mg/ml (PZN 02422372 und PZN 02422389) ab dem 31.12.2014 im deutschen Markt nicht mehr anzubieten. Somit stehe ab dem Januar 2015 diese Dosierung von 0,3 mg/ml Bimatoprost nur noch in Einzeldosisbehältnissen für die Patienten(innen)versorgung zur Verfügung.

Das bedeute, dass die Vergleichsgrößenberechnung für den Wirkstoff Bimatoprost auf Daten basiere, die zum Zeitpunkt eines möglichen zukünftigen Inkrafttretens der Festbetragsgruppe ein unzutreffendes Bild der Marktsituation abgeben würden:

Die Vergleichsgröße von Bimatoprost laut Anhörungsvorschlag betrage 189,1.

Führe man die Berechnung der Vergleichsgröße ohne die Verordnungsanteile der vom Marktrückzug betroffenen Darreichungsformen von Bimatoprost (Tabelle 8) durch, ergäbe sich eine Vergleichsgröße von 125,7.

Diese Produkte müssten aus der Vergleichsgrößenberechnung genommen werden und diese wäre korrekterweise unter Berücksichtigung aktueller Daten neu vorzunehmen.

### **Bewertung:**

Die Vergleichsgrößenberechnung erfolgt stichtagsbezogen. Grundsätzlich ist die stichtagsbezogene Ermittlung von Daten als Basis für sich anschließende mathematisch-statistische Berechnungen ein wissenschaftlich anerkanntes Verfahren und garantiert auch für die Vergleichsgrößenberechnungen valide Ergebnisse. Zur Berechnung der Vergleichsgrößen werden jeweils die zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V herangezogen. Diesem Gruppenbildungsbeschluss liegen deshalb zum Preis- und Produktstand 01.09.2014 die Verordnungsdaten des Jahres 2013 zugrunde. Im Übrigen unterliegt der Arzneimittelmarkt auf Grund von Neueinführungen oder Marktaustritten ständigen Veränderungen.

## Stellungnahme der Firma ratiopharm GmbH und Firma OmniVision GmbH

Die Firma ratiopharm GmbH und die Firma OmniVision GmbH weisen eingangs ihrer Stellungnahmen darauf hin, dass sich die Neubildung von Festbetragsgruppen an drei wesentlichen Kriterien ausrichten müsse, nämlich der gesetzlichen Grundlage nach § 35 SGB V, den Entscheidungsgrundlagen des G-BA zur Festbetragsgruppenbildung sowie der aktuellen Rechtsprechung (unter Verweis auf das Urteil des BSG vom 17.09.2013 (B 1 KR 54/12 R)).

Die Fachinformation sei somit die Basis jeder Festbetragsgruppenbildung.

Gleiches sei mit Gleichem zu vergleichen.

Es gelte also bei der Gruppenbildung immer zu prüfen, ob wesentliche Punkte der Fachinformation „gleich“ oder „ungleich“ seien.

Aus den zitierten BSG-Verweisen könne man zweifelsfrei ableiten, dass gravierende Unterschiede in der Fachinformation, insbesondere wenn es sich um Anwendungsgebiete, unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) oder unterschiedliche Bioverfügbarkeiten handele, vom G-BA bei der Gruppenbildung zu beachten seien.

Das Tatbestandsmerkmal von „Nebenwirkungen“ ist dabei aufgrund des Sachzusammenhangs zu § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V ("medizinisch notwendige Verordnungsalternativen") dahingehend auszulegen, dass *"...ein Arzneimittel wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Präparaten unterschiedlichen Nebenwirkungen, die „für die Therapie bedeutsam sind“, nicht eingruppiert werden kann, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist..."*

In eine gemeinsame Festbetragsgruppe könnten also nur solche Arzneimittel einbezogen werden, die untereinander gleichwertig ersetzt werden können. Eine solche Ersetzbarkeit müsse innerhalb einer Festbetragsgruppe vorliegen, da durch die Festbetragsgruppenbildung und die nachfolgende Festsetzung des Festbetrages die Erstattungsfähigkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel auf den Festbetrag begrenzt werde.

## Einwand zur therapeutischen Verbesserung / Einschränkung von Therapiemöglichkeiten

In den jetzt vorgesehenen Festbetragsgruppen Prostaglandin-Analoga bzw. Prostaglandin-Analoga mit Timolol unterschieden sich die einbezogenen Arzneimittel dadurch, dass sie mit und ohne Konservierungsstoffe angeboten würden.

Die Darreichungsformen mit Konservierungsstoffe hätten Nebenwirkungen, die es einer definierten Patienten(innen)gruppe unmöglich mache Prostaglandin-Analoga mit Konservierungsstoffen zu verordnen.

Nach dem zur Anhörung vorliegenden Vorschlag des G-BA sollten bei Prostaglandin-Analoga bzw. Prostaglandin-Analoga mit Timolol alle Formen und somit die mit und ohne dem Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe zusammengefasst werden.

Benzalkoniumchlorid könnte Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen und Verfärbungen von Kontaktlinsen verursachen. Die Firma OmniVision GmbH verweist diesbezüglich auf das **Fortbildungstelegramm Pharmazie 2013** und eine Veröffentlichung von **Messmer 2012**.

In den jeweiligen Fachinformationen seien die Konservierungsstoffe dokumentiert und die damit verbundenen Nebenwirkungen in Form eines Warnhinweises vermerkt:

Augentropfen mit Konservierungsmittel wären für Träger von Kontaktlinsen nicht geeignet. Unter Punkt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) sei in der Fachinformation extra vermerkt.

Die Arzneimittel ohne Konservierungsstoffe enthielten gerade nicht die obigen Warnhinweise in der Fachinformation und seien somit als eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 SGB V anzusehen.

Einmaldosierungen (z. B. Pipetten) ohne Konservierungsmittel könnten nicht in die Containerfestbetragsgruppen Prostaglandin-Analoga bzw. Prostaglandin-Analoga mit Timolol (jeweils mit den Arzneimitteln mit Konservierungsstoffen) integriert werden.

Während alle Augentropfen in Behältnissen für die Mehrfachentnahme grundsätzlich Konservierungsstoffe enthielten, unterschieden sich die konservierungsfreien Darreichungsformen dadurch, dass sie als Einzeldosen (z. B.: in Pipetten) abgefüllt werden. Eine Mehrfachverwendung sei nicht möglich und durch die geringe Menge der enthaltenen Gesamtfülligkeitsmenge determiniert.

In Deutschland gäbe es 3,2 Mio. Personen die Kontaktlinsen tragen. Der in den jetzt vorgesehenen Festbetragsgruppen Prostaglandin-Analoga bzw. Prostaglandin-Analoga mit Timolol (Augentropfen) enthaltene Konservierungsstoff greife die Kontaktlinsen an. Wenn diese Personen einen erhöhten Augeninnendruck hätten, könne man ihnen nicht zumuten, dass sie Augentropfen nehmen und 15 Minuten nach der Therapie ihre Kontaktlinsen nicht nutzen könnten und somit keine Sehkraft hätten. Kontaktlinsenträger mit erhöhtem Augeninnendruck benötigten daher zwingend Arzneimittel ohne Konservierungsstoffe in Form von Darreichungsformen zur einmaligen Dosierung.

Die Firma ratiopharm GmbH und die Firma OmniVision GmbH schlagen jeweils vor, die vorgesehenen Festbetragsgruppen zu unterteilen in

- Prostaglandin-Analoga mit Timolol (mit Konservierungsstoffen)
- Prostaglandin-Analoga mit Timolol (ohne Konservierungsstoffe)
- Prostaglandin-Analoga (mit Konservierungsstoffen)
- Prostaglandin-Analoga (ohne Konservierungsstoffe)

Unter diesen Voraussetzungen entspräche diese Gruppenbildung den gesetzlichen Kriterien und der aktuellen Rechtsprechung.

### **Bewertung:**

Es ist richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. So wird z. B. in den Fachinformationen von LUMIGAN 0,1 mg/ml, das mit 200 ppm Benzalkoniumchlorid die 4-fach höhere Menge als LUMIGAN 0,3 mg/ml enthält, darauf hingewiesen, dass bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom, bei Patienten/innen mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten/innen, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt. Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation von LUMIGAN 0,1 mg/ml aber auch ein Hinweis auf Berichte von bakterieller Keratitis bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen mit topischen Ophthalmika, wonach diese Behältnisse von Patienten/innen „*versehentlich kontaminiert worden*“ waren und bei „*Patienten mit Riss des Epithels der Augenoberfläche [...] ein höheres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis*“ besteht.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzgl. Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis sowie Verfärbungen von Kontakt-

linsen ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid nicht. Ein Vergleich der Fachinformationen zu dieser Nebenwirkung zeigt, dass für Travatan mit dem Konservierungsmittel Polyquad und Xalatan mit BAK die Häufigkeit einer Keratitis mit „gelegentlich“ angegeben wird. Auch in der Fachinformation von Taflotan sine wird wie für Taflotan mit BAK die Häufigkeit der Keratitis mit „häufig“ angegeben.

Nebenwirkung	Lumigan 0,01	Lumigan 0,03	Travatan	Taflotan	Taflotan sine	Xalatan
Keratitis punctata (superficialis)	häufig	häufig	gelegentlich	häufig	häufig	gelegentlich

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt darüber hinaus ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Im **Fortbildungstelegramm Pharmazie 2013** zum Thema „Austauschbarkeit von Augentropfen zur Glaukomtherapie“ behandelt u. a. „Unverträglichkeiten durch Formulierung“ und „Besondere Darreichungsformen“. Darin wird beschrieben, dass Patienten/innen bei längerfristigem Gebrauch von z. B. mit BAC konservierten Augentropfen häufig über trockene Augen klagten und die Veröffentlichung von Messmer 2012 als Beleg angeführt. Allerdings wird neben den konservierungsmittelfreien Einzeldosisbehältnissen auch die Möglichkeit des Einsatzes von Multidosenbehältnissen ohne Konservierung hingewiesen.

Zur Veröffentlichung von **Messmer 2012** siehe oben.

### **Einwand zur Vergleichsgrößenberechnung / Festbetragshöhe**

Auch wenn der G-BA nicht ursächlich für die Festbetragsbestimmung verantwortlich sei, gehen die Firma ratiopharm GmbH und die Firma OmniVision GmbH davon aus, dass man die Bestimmung der Festbetragshöhe nicht gänzlich von der Gruppenbildung trennen könne. Die Festsetzung eines Festbetrags und die Festbetragsgruppenbildung würden sich wechselseitig bedingen.

Bei der Bestimmung des Festbetrags durch den GKV-SV sei zu befürchten, dass die jetzt vorgesehenen Festbetragsgruppen für Prostaglandin-Analoga bzw. Prostaglandin-Analoga mit Timolol im Ergebnis dazu führen würden, dass in diesen Festbetragsgruppen Darreichungsformen ohne Konservierungsstoffe nicht mehr zum Festbetrag zur Verfügung stehen würden. Für Patienten/innen mit Kontaktlinsen führe dies zu erheblichen finanziellen Zusatzbelastungen.

Ein Festbetrag beziehe sich immer auf den Preis pro mg Wirkstoff, die Art des Behältnisses bliebe beim Festbetrag völlig unberücksichtigt.

Es sei selbstsprechend und müsse nicht weiter ausgeführt werden, dass die Herstellung einer Pipette zur Einmaldosierung pro mg Wirkstoff erheblich teuer sei als Augentropfen in einer Mehrfachentnahmeflasche.

### **Bewertung:**

Die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Abs. 3 SGB V ist nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

## Stellungnahme der Firma Hexal AG

### Einwand zur therapeutischen Verbesserung / Einschränkung von Therapiemöglichkeiten

Die in die beiden Festbetragsgruppen einbezogenen Wirkstoffe seien zweifellos jeweils pharmakologisch vergleichbar und haben auch über die arzneimittelrechtliche Zulassung im Anwendungsgebiet „Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension“ eine gewisse therapeutische Vergleichbarkeit. Es lägen jedoch therapierelevante Unterschiede vor, die eine Gruppentrennung nahelegten, vom G-BA jedoch derzeit nicht berücksichtigt würden.

Die Glaukomtherapie als eine im Allgemeinen lebenslängliche Behandlung habe erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten/innen. Eine dauerhafte Behandlung setze eine kontinuierliche Compliance voraus, welche unter anderem von der Verträglichkeit der eingesetzten Therapie abhängig sei. Die Minimierung der durch Hilfsstoffe ausgelösten Nebenwirkungen sei dabei eine wichtige Option zur Verbesserung von Compliance bzw. Adhärenz.

Augentropfen in Mehrdosisbehältnissen müssten entsprechend dem Deutschen Arzneibuch sowie nach den Vorgaben der EMA in angemessener Konzentration konserviert sein, um eine bakterielle Kontamination wie auch die Zersetzung der Wirkstofflösung in Multidosisflaschen zu verhindern. Benzalkoniumchlorid (BAC) sei ein seit Jahrzehnten etabliertes Konservierungsmittel in Augentropfen, das sowohl antibakterielle als auch antivirale und fungizide Eigenschaften habe.

Die meisten der in Deutschland am Markt befindlichen Prostaglandin-Analoga enthielten den Konservierungsstoff BAC. Des Weiteren verfüge der Markt über unkonservierte Einzeldosisbehältnisse für den einmaligen Gebrauch nach Öffnung.

Allerdings besitze BAC zytotoxische Eigenschaften, wie in vielen Studien habe gezeigt werden können. Unter anderem würden daher **Lanzl und Kaercher (2012)** empfehlen: „*Um schädigende Effekte für die Augenoberfläche zu vermeiden, sind BAC-freie Präparate angeraten.*“

Aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der schädigenden Effekte von BAC an der Augenoberfläche habe die EMA im Rahmen der gegenwärtigen Revision der Richtlinie „Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use“ (CPMP/463/00) eine Verschärfung des für BAC in der Gebrauchsinformation zu nennenden Warnhinweises vorgeschlagen. Im „Questions and answers“-Dokument formuliere die EMA die bestehenden Bedenken bezüglich des Sicherheitsprofils von BAC wie folgt: *“Some clinical studies showed that benzalkonium chloride may increase conjunctival inflammation and may affect the cornea but these results were not consistent across studies. However, especially for long term use (e.g. glaucoma patients), subpopulations with abnormal tearing and/or ocular surface diseases, alternative preservative compounds or preservative-free formulations have been proposed as a precaution.”*

Die EMA würde daher vorschlagen, BAC-haltige Augentropfen zukünftig mit einem Hinweis in der Gebrauchsinformation zu versehen.

Um eine langfristige Belastung mit BAC zu vermeiden, sind in der Glaukomtherapie verschiedene Optionen möglich:

- unkonservierte Einzeldosen für den einmaligen Gebrauch nach dem Öffnen
- alternative Konservierungssysteme, wie z. B. Polyquad

Einzig die beiden Präparate TRAVATAN (Wirkstoff: Travoprost) und DUOTRAV (Wirkstoffe: Travoprost und Timolol) der Alcon Pharma GmbH enthielten eine auf Polyquad basierte Alternative zur Konservierung von Mehrfachdosisbehältnissen für die Glaukomtherapie.

Polyquad sei aufgrund seiner Moleküleigenschaften nicht in der Lage, Säugetierzellen zu penetrieren und dem BAC vergleichbare, zytotoxische Effekte hervorzurufen. Diese grundsätzlichen toxikologischen Erkenntnisse würden nicht nur durch tierexperimentelle Studien untermauert, sondern konnten mittlerweile auch in klinischen Untersuchungen am Menschen bestätigt werden (**Rolle 2013; Konstas 2014**).

Zusätzlich zu möglichen Folgeschäden im Bereich der Cornea sei die Compliance der Patienten/innen bei einer Dauermedikation mit einem zu Unverträglichkeit führenden BAC-haltigen Präparat erheblich beeinträchtigt. Die daraus resultierende Mangelbehandlung oder gar Nicht-Behandlung könne dann zu einer ungewollten Progredienz der Glaukomerkrankung mit möglichen Folgeschäden bis hin zur Erblindung führen. Nach **Stewart (1993)** seien mindestens 10 % der Gesichtsfeldausfälle bei Glaukompatienten/innen auf mangelnde Compliance zurückzuführen.

In Anbetracht der dargestellten erheblichen und vor allem therapie relevanten Unterschiede in der Verträglichkeit seien die für die beiden im Stellungnahmeverfahren befindlichen Festbetragsgruppen (Prostaglandin-Analoga, Prostaglandin-Analoga in Kombination mit Timolol) vorgesehenen Präparate nur pharmakologisch, nicht jedoch therapeutisch vergleichbar. Innerhalb der vorgesehenen Festbetragsgruppen stünde für die BAC-freien Produkte mit den BAC-konservierten Produkten gerade keine geeignete Verordnungsalternative im Multidosissegment zur Verfügung (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V).

Für eine adäquate Glaukombehandlung stünden zusätzlich zu den Mehrdosisbehältnissen auch unkonservierte Augentropfen in Einmaldosisbehältnissen zur Verfügung. Aufgrund der nur einmaligen Anwendung nach Anbruch aus den zur Verfügung stehenden Behältnissen sei eine lange Stabilität gesetzlich nicht erforderlich.

Diese Verpackungsformen, die für die Mono- wie auch für die Kombinationstherapie mit Prostaglandinanaloga im Markt angeboten würden, setzten allerdings eine gute Koordinationsfähigkeit der Bewegung des Patienten/innen voraus, wie **Lanzl und Kaercher (2012)** konstatieren.

Personenbezogene Faktoren der – wie bereits erläutert – oft multimorbiden, älteren Glaukompatienten/innen wie Tremor, Arthrose, Schulterprobleme oder ein schlechter Visus stellen wichtige Aspekte der täglichen Tropfherausforderungen dar.

Die Verwendung unkonservierter Einmaldosen stelle vor allem ältere Patienten/innen vor größere Herausforderungen als die Mehrfachdosisbehältnisse. **Dietlein et al. (2008)** hätten bei älteren Glaukompatienten/innen (> 80 Jahre) ermittelt, dass bereits das Öffnen der Einmaldosen Schwierigkeiten bereite: Nur 34 % konnten die Einmaldosen ohne Hilfe und Erklärung öffnen, 27 % bekamen keine Tropfen aus dem Behältnis, 43 % trafen beim Tropfen nicht das Auge (Hornhaut, Bindehaut). In 68 % der Fälle beobachteten die Untersucher/innen, dass die Patienten/innen mit der Tropfspitze entlang der Hornhaut oder Bindehaut kratzten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der durch den/die Patienten/in abgerissenen Tropfspitze bei Einmaldosen belegten das erhöhte Risiko einer Verletzungsgefahr durch unregelmäßige, scharfkantige Abrisskanten (**Nelson 1987; Macdonald et al. 2010**).

Die Compliance der Patienten/innen sei gerade bei einer dauerhaften Behandlung erheblichen Störfaktoren ausgesetzt. Vielen Menschen fiele es schwer, über Jahre ein- oder mehrmals täglich Augentropfen zu verwenden, vor allem, wenn sie keine sofortige Wirkung verspüren.

Eine Zusammenlegung der aktuell im Markt befindlichen Prostaglandinanaloga für die topische, antiglaukomatöse Mono- wie Kombinationstherapie sei weder zweckmäßig im Sinne einer patientenorientierten Behandlung noch zielführend hinsichtlich einer auf den Therapieerfolg und die Lebensqualität des Patienten/innen abzielenden Behandlung.

Aufgrund der dargestellten grundlegenden therapie relevanten Unterschiede sieht die Firma Hexal AG keine hinreichende Grundlage, die im Markt befindlichen Antiglaukomatosa in ge-

meinsame Festbetragsgruppen einzuordnen, da dadurch weder eine hinreichende Arzneimittelauswahl noch eine in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleistet werden könne.

Die genutzten Konservierungsstoffe verhinderten die therapeutische Vergleichbarkeit der Produkte und würden darüber hinaus ein ernst zu nehmendes Risiko für die Arzneimitteltherapiesicherheit der Patienten/innen darstellen. Gerade bei älteren Patienten/innen sei diese auch durch die Verwendung von in der Handhabung erschwerten Einmaldosisbehältnissen gefährdet. Der sinnvolle Austausch seitens des/der verordnenden Arztes/in auf ein vergleichbares und geeignetes Arzneimittel innerhalb der Festbetragsgruppe sei damit nicht möglich.

In Anbetracht der dargestellten erheblichen therapierelevanten Unterschiede in der Verträglichkeit würde bei Bildung der geplanten Festbetragsgruppe für die BAC-freien Produkte gerade keine geeignete Verordnungsalternative zur Verfügung stehen (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V), da alle anderen Produkte mit BAC konserviert seien oder aufgrund des erheblichen Verwurfs bei Verwendung von unkonservierten Produkten in Einmaldosisbehältnissen zu einer exzessiven Kostensteigerung mit erhöhter wirtschaftlicher Belastung der Versicherten-gemeinschaft führten.

Da durch die geplanten Festbetragsgruppen die Therapiemöglichkeiten eingeschränkt würden und sinnvolle und vor allem sichere medizinisch notwendige Verordnungsalternativen für einen Austausch nicht zur Verfügung stünden, wären die im § 35 SGB V festgelegten Kriterien zur Bildung von Festbetragsgruppen nach dem vorgestellten Zuschnitt nicht gegeben.

Darüber hinaus bestehe in Abhängigkeit von der Art und Weise der Ausgestaltung der Festbeträge das Risiko, dass einzelne Patienten(innen)gruppen nicht mehr zum Festbetrag mit den für sie notwendigen Arzneimitteln versorgt werden könnten.

### **Bewertung:**

Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Für den Wirkstoff Travoprost wurde ein Patentschutz nicht geltend gemacht, weshalb dieser grundsätzlich nicht wegen einer therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, von der Gruppenbildung auszunehmen ist.

Es ist richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. So wird z. B. in den verschiedenen Fachinformationen darauf hingewiesen, dass bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom, bei Patienten/innen mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten/innen, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt ist. Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation von LUMIGAN 0,1 mg/ml aber auch ein Hinweis auf Berichte von bakterieller Keratitis bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen mit topischen Ophthalmika, wonach diese Behältnisse von Patienten/innen „*versehentlich kontaminiert worden*“ waren und bei „*Patienten mit Riss des Epithels der Augenoberfläche [...] ein höheres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis*“ besteht.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzgl. Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid nicht. Ein Vergleich der Fachinformationen zu dieser Nebenwirkung zeigt, dass für Travatan (Wirkstoff Travoprost) mit dem Konservierungsmittel Polyquad und Xalatan (Wirkstoff Latanoprost) mit BAK die Häufigkeit einer Keratitis mit „gelegentlich“ angegeben wird. Auch in der Fachinformation von Taflotan sine wird wie für Taflotan mit BAK die Häufigkeit der Keratitis mit „häufig“ angegeben.

Nebenwirkung	Lumigan 0,01	Lumigan 0,03	Travatan	Taflotan	Taflotan sine	Xalatan
Keratitis punctata (superficialis)	häufig	häufig	gelegentlich	häufig	häufig	gelegentlich

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt darüber hinaus ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Die vorgebrachten Argumente, dass die Verwendung des Konservierungsmittels Polyquad anstelle von Benzalkoniumchlorid in Travatan® zu therapierelevanten Unterschieden führe, die einer Einbeziehung des Wirkstoffes Travoprost in Festbetragsgruppe entgegenstehen würden, sind insofern nicht nachvollziehbar.

Auch dass die zur Verfügung stehenden unkonservierten Augentropfen in Einzeldosisbehältnissen, trotz der vom Stellungnehmer selbst angenommenen therapeutischen Vergleichbarkeit, mit einer durch die Handhabung bedingten erhöhten Verletzungsgefahr einhergehen würden, kann vor dem Hintergrund der bestehenden Zulassung der Produkte, die auch eine Prüfung der Behältnisse im Hinblick auf eine sichere Anwendung umfasst, nicht nachvollzogen werden.

### **Einwand zur Vergleichsgrößenberechnung**

Die Firma Hexal AG hält das „Zusammenwerfen“ der nicht vergleichbaren Produktgruppen in je eine Festbetragsgruppe für Mono- und Kombinationspräparate nach den Vorgaben des SGB V für nicht gerecht. Darüber hinaus würden Produkte, die in einer Festbetragsgruppe zusammengefügt werden, über den Berechnungsmodus der konkreten Festbeträge durch den GKV-Spitzenverband auch wirtschaftlich verknüpft. Und dies mit der für die Versicherten untragbaren Folge, dass unter Umständen einzelne Produkte nicht mehr zum Festbetrag verfügbar sein würden.

In § 29 des 4. Kapitels, 3. Abschnitt der Verfo - Ermittlung der Vergleichsgrößen für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V - wird auf Anlage I zum 4. Kapitel - Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V - verwiesen. Laut § 1 dieser Anlage ist für Wirkstoffe mit vergleichbarer Applikationsfrequenz als geeignete Vergleichsgröße die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke je Wirkstoff zu bestimmen.

Aus den Unterlagen des G-BA zu den Tragenden Gründen des zur Anhörung stehenden Verfahrens zur Festbetragsgruppenneubildung geht hervor, dass offenbar nach folgendem Schema vorgegangen wurde:

#### **Ermittlung der jeweiligen Einzelwirkstärken je Wirkstoff**

Als Einzelwirkstärke wäre nicht die Wirkstärke (also nicht die Wirkstoffmenge pro einer Applikationseinheit) verwendet worden, sondern ausgehend von den Angaben zur Konzentration der Wirkstoffgehalt in Mikrogramm pro 1 Milliliter.

Unterschiedliche Füllmengen seien mit den jeweiligen Packungsgrößen „verrechnet“ worden. Insbesondere bei den Eindosispipetten ergäben sich so sehr große „Packungsgrößen“.

#### **Keine Berücksichtigung des Verwurfs bei den Eindosispipetten**

Bei seiner Wirkstärkenermittlung habe der G-BA jedoch völlig außer Acht gelassen, dass sich die in den geplanten Festbetragsgruppen zusammengefassten Darreichungsformen bezüglich der Wirkstärke stark unterschieden und nicht vergleichbar seien. Die Darrei-

chungsform der Eindosispipette zeichne sich dadurch aus, dass nur ein Bruchteil der Applikation, nämlich ein Tropfen, zur Anwendung komme. Der Rest des Inhalts jeder einzelnen Applikationseinheit verbleibe im Behältnis und sei laut Gebrauchsinformation zu verwerfen. Hingegen könnten die Mehrfachdosen-Behältnisse nahezu vollständig, buchstäblich „bis zum letzten Tropfen“, aufgebraucht werden.

Eine Berücksichtigung des Verwurfs sei seitens des G-BA nicht erfolgt. Ausgehend von der Vergleichsgrößenberechnung über die Wirkstoffmenge pro Milliliter und der dadurch bedingten „Erhöhung“ der Packungsgröße über die Ermittlung von Konzentration x Menge pro Applikation x Packungsinhalt würde die Problematik in den Bereich der Festbetragsberechnung über die Regressionsformel des GKV-SV verschoben.

Den grundlegenden Unterschieden der beiden Darreichungsformen in diesen Gruppen würde dieses Verfahren nicht gerecht.

Wie eine Analyse der einzelnen Fachinformationen der vom Anhörungsverfahren betroffenen Arzneimittel ergäbe, würde der Verwurf zwischen 33 % und 75 % des jeweiligen Inhalts einer einzelnen Eindosispipette betragen.

Das gewählte Vorgehen zur Vergleichsgrößenberechnung ist nach Auffassung der Firma Hexal AG methodisch falsch und nicht sachgerecht, d. h., es ist nicht geeignet, um die für die zur Eingruppierung in gemeinsame Festbetragsgruppen erforderliche Vergleichbarkeit der einzelnen Wirkstoffe der Gruppen über die Berechnung der Vergleichsgrößen adäquat herzustellen. Im Gegenteil führe dies zu einer eklatanten Spreizung der Festbeträge für die beiden verschiedenen Darreichungsformen, was wiederum zu einer Verzerrung des Preisgefüges führen würde.

Die Berechnung der Festbetragshöhe erfolge erst nach der Gruppenfestlegung in einem weiteren Verfahrensschritt durch den GKV-SV. Da die Vergleichsgrößenberechnung des G-BA jedoch einen bedeutenden, wenn nicht sogar den maßgeblichen Einfluss auf die Höhe der späteren Festbeträge hat, müsse diese Problematik bereits in diesem Verfahrensschritt angesprochen und seitens des G-BA auch berücksichtigt werden.

Die Festbeträge für Eindosispipetten würden in gemeinsamen Gruppen mit Mehrdosisbehältnissen über die falsch festgelegten Vergleichsgrößen zu hoch berechnet werden. Im Zuge des angewendeten Rechenverfahrens, insbesondere vor dem Hintergrund der sogenannten 20/20-Regel (Maßzahl 160 laut § 35 Abs. 5 SGB V), würde dies weiterhin dazu führen, dass die Festbeträge der Augentropfen im Gegenzug vergleichsweise zu niedrig festgesetzt werden. Die Preise der Einzeldosen könnten stark angehoben werden, während die Augentropfen teilweise nicht mehr zum Festbetrag erhältlich wären.

Das Ziel von Festbetragsgruppenbildung und Festbetragsfestsetzung laut § 35 Abs. 1 SGB V, nämlich Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, könne so nicht erreicht werden und würde ad absurdum geführt: Die geplanten Gruppenbildungen würden zur Förderung von hohen Verwurfraten, zur Umstellung auf Einzeldosisbehältnisse und zu Preisanhebungen eben dieser Einzeldosispipetten führen.

Gemäß den oben genannten Vorgaben zur Vergleichsgrößenberechnung müsse die Einzelwirkstärke einer Applikationseinheit verwendet werden. Aufgrund der Verwurfsthematik müsse die einfließende Wirkstärke zudem auf diejenige Wirkstoffmenge korrigiert, sprich reduziert werden, die im Auge des/der Patienten/in als wirksame Menge ankomme. Andernfalls seien die definierten Vorgaben sowohl des § 35 SGB V als auch der VerFO als nicht erfüllt.

Sollte eine Korrektur der Wirkstärke im Zuge der Vergleichsgrößenberechnung nicht erfolgen, bliebe dem G-BA nur der Ausweg, die Gruppen zu teilen und je zwei getrennte Festbetragsgruppen zu bilden: einmal nur mit Eindosis- und einmal nur mit Mehrdosisbehältnissen. Wobei in diesem Fall darauf hinzuweisen sei, wie an anderer Stelle dieser Stellungnahme bereits ausgeführt wurde, dass bei einer getrennten Gruppenbildung unbedingt die relevanten Unterschiede zwischen den verwendeten Konservierungsstoffen der einzelnen Präparate zu berücksichtigen wären. Andernfalls könnten nicht mehr für alle Patienten(innen)gruppen

die jeweils für sie relevanten Arzneimittel zum Festbetrag erhältlich sein. Auf der anderen Seite stelle sich außerdem die Frage, ob die Anzahl der Produkte für die Bildung einer „reinen Einzeldosisbehältnis-Gruppe“ dann überhaupt noch ausreichend wäre, oder ob auf diese Gruppenbildung nicht eher verzichtet werden müsste.

Nach den engen Vorgaben des § 35 SGB V bliebe dem GKV-SV relativ wenig Spielraum, was die Anpassung der Festbeträge an die besonderen Umstände in den beiden geplanten Gruppen beträfe (insbesondere mit der Problematik Verwurf und Vergleichsgrößenberechnung sowie mit der Problematik Produkte mit verschiedenen Konservierungsmitteln bzw. konservierungsmittelfreie Produkte in den Gruppen zusammengelegt). Der G-BA habe daher umso genauer schon bei seiner Entscheidung über die Gruppenbildung dem Anspruch der Versicherten Rechnung zu tragen: nämlich zu gewährleisten, dass alle Therapieoptionen zum Festbetrag erhältlich blieben.

### **Bewertung:**

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V hat der G-BA die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke festgelegt. Diese wird nach Maßgabe der in Anlage I der VerfO festgelegten Methodik ermittelt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird hierbei als Einzelwirkstärke der Wirkstoffgehalt in Mikrogramm pro 1 Milliliter herangezogen. Dies entspricht auch den Angaben in den Fachinformationen zur Wirkstärke. Soweit auf den Verwurf verwiesen wird, ist festzustellen, dass sich ein solcher auch bei den Mehrdosenbehältnissen möglich ist.

Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Abs. 3 SGB V nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens. Festbeträge sind Erstattungshöchstgrenzen, zu denen die Krankenkassen die Kosten für verordnete Arzneimittel übernehmen. Die Kostenübernahme erfolgt für Fertigarzneimittel unabhängig möglicher Verwürfe oder tatsächlicher Verbräuche.

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen. Im Rahmen der Festbetragsregelung werden Wirtschaftlichkeitsreserven auf der Gruppenebene und nicht produktspezifisch realisiert. Dabei dient die Festbetragsfestsetzung einer für die Versicherten allgemeinverbindlichen Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen. Vor diesem Hintergrund behindert das Bestehen von Rabattverträgen auch nicht eine Festbetragsgruppenbildung.

### **Einwand zur fehlenden Eingruppierung des Wirkstoffes Tafluprost + Timolol**

Am 01.01.2015 habe ein Produkt mit einer neuen Wirkstoffkombination den Markt betreten, nämlich Tafluprost + Timolol. Unabhängig vom Zuschnitt der Festbetragsgruppen wäre die neue Festbetragsgruppe der Prostaglandin-Analoga in Kombination mit Timolol in jedem Fall schon zum Zeitpunkt ihres Inkrafttretens überholt. Die Firma Hexal AG regt deshalb an, dieses Gruppenbildungsverfahren unter Berücksichtigung aller am Markt befindlicher Kombinationen neu zu starten.

### **Bewertung:**

Ein „Neustart“ des Gruppenbildungsverfahrens ist nicht erforderlich, da es sich bei der fixen Kombination Tafluprost + Timolol um ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff handelt, für das eine (frühe) Nutzenbewertung nach § 35a durchzuführen ist. Das weitere Vorgehen auch

im Hinblick auf eine mögliche Eingruppierung der Wirkstoffkombination in eine (bestehende) Festbetragsgruppe erfolgt entsprechend den diesbezüglichen Vorgaben in der VerFO.

### **Stellungnahme der Firma Santen GmbH**

#### **Einwand zur therapeutischen Verbesserung / Einschränkung von Therapiemöglichkeiten**

Die Firma Santen GmbH hält die Einordnung des Wirkstoffes Tafluprost in eine Festbetragsgruppe der Prostaglandin-Analoga dem Grunde nach für rechtmäßig.

Taflotan® sine sei als eine besonders nebenwirkungsarme Formulierung entwickelt worden und das erste Prostaglandin-Analoga, welches gänzlich ohne Konservierungsmittel auskomme.

Die wichtigste Nebenwirkung der Prostaglandin-Analoga seien Hyperämien, welche 2/3 der durch Nebenwirkungen bedingten Therapiewechsel bei Prostaglandin-Analoga bedingten. Taflotan® sine habe mit nur 4,1 % die mit Abstand niedrigste Hyperämierate von allen Produkten der geplanten Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1 in Stufe 2“.

Aus den Fachinformationen ergäben sich u. a. die folgenden Hyperämieraten:

- Taflotan® 13 %
- Taflotan® sine 4,1 %
- Xalatan® ≥ 10 %
- Monoprost® 21,4 %
- Travatan® ca. 20 %
- Lumigan® 0,1 mg/ml 29 %
- Lumigan® 0,3 mg/ml bis zu 44 %
- Lumigan® 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis 24 %

Diese bessere Verträglichkeit von Taflotan® sine führe zu einem erheblichen Vorteil in der therapeutischen Praxis. Prostaglandin-Analoga seien als Dauertherapie anzuwenden, so dass der Compliance der Patienten/innen eine besondere Bedeutung für den Therapieerfolg zukomme. Dafür seien Abbruchraten und die Zufriedenheit der Patienten/innen mit der Therapie als Endpunkte entscheidend. Die Hyperämie habe sich in klinischen Studien als maßgeblicher Abbruchgrund für Probanden/innen erwiesen.

Eine in Deutschland durchgeführte Anwendungsbeobachtung von Patienten/innen, die auf Taflotan® sine umgestellt worden wären, habe gezeigt, dass die Verträglichkeit von den Patienten/innen überwiegend als sehr gut (39,6 %) oder gut (46,3 %) beurteilt worden sei. Unter der Vortherapie hätten die entsprechenden Werte dagegen bei 1,3 % bzw. 8,3 % gelegen.

Dieser patientenrelevante und therapieerfolgsentscheidende Vorteil bedeute, dass Taflotan® sine eine medizinische notwendige Verordnungsalternative zu den anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe darstelle. Ohne die Verfügbarkeit von Taflotan® sine könnten Vertragsärzte/innen nicht auf Therapieabbrüche wegen anhaltender Hyperämie auf eine gleich wirksame, aber deutlich besser verträgliche Therapiealternative umstellen. Taflotan® sine sei jedoch auf Grund der höheren Herstellungskosten in Einzeldosisverpackungen zum vorausgerichtlichen Festbetrag nicht wirtschaftlich zu vertreiben.

Nach § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 1 SGB V müssten medizinisch notwendige Verordnungsalternativen weiterhin zur Verfügung stehen. Dies wäre bei der Einbeziehung von Taflotan®

sine in die geplante Festbetragsgruppe nicht gewährleistet. Daher erweise sich die Einbeziehung von Taflotan® sine in die geplante Festbetragsgruppe als rechtswidrig. Taflotan® sine sei daher von der Festbetragsgruppenbildung auszunehmen.

Zusammenfassend sei, im Hinblick auf die unter Punkt 1 vorgetragenen Argumente zu der geplanten Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1 in Stufe 2“ daher festzustellen, dass bei der Gruppenbildung eine Anpassung dieser Gruppe durch den G-BA vorzunehmen wäre.

**Bewertung:**

Es ist richtig, dass im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 1 SGB V medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen müssen. Dies wäre bei der Einbeziehung von Taflotan® sine in die geplante Festbetragsgruppe gewährleistet, da sich auch im Hinblick auf die Hyperämie keine therapeutische Verbesserung feststellen lässt. Ein Vergleich der Fachinformationen zu dieser Nebenwirkung zeigt zwar, dass die Hyperämie unter Taflotan sine „nur“ häufig auftritt, dafür aber z. B. die gelegentliche Hauthyperpigmentierung unter Xalatan selten unter Taflotoan sine aber gelegentlich (und damit häufiger) auftritt.

Nebenwirkung	Lumigan 0,01	Lumigan 0,03	Travatan	Taflotan	Taflotan sine	Xalatan
Hyperämie der Bindehaut	sehr häufig	sehr häufig	sehr häufig	sehr häufig	häufig	sehr häufig
Hauthyperpigmentierung	häufig	häufig	häufig	gelegentlich	gelegentlich	selten
Jucken der Augen	häufig	sehr häufig	häufig	häufig	häufig	sehr häufig

Die vom Stellungnehmer angeführten unterschiedlichen Prozentangaben zum Auftreten der Hyperämie beziehen sich auf einzelne in den Fachinformationen zitierte Studien.

So findet sich in der Fachinformation von Tafluprost sine folgende Aussage: *„In klinischen Studien wurden mehr als 1.400 Patienten mit konservierungsmittelhaltigem Tafluprost behandelt, entweder als Monotherapie oder als Zusatzbehandlung zu Timolol 0,5 %. Die am häufigsten berichtete behandlungsbedingte Nebenwirkung war okuläre Hyperämie. Sie trat bei etwa 13 % der Patienten auf, die an klinischen Studien mit konservierungsmittelhaltigem Tafluprost in Europa und den USA teilnahmen. Sie war meist leicht und führte bei durchschnittlich 0,4 % der Patienten, die an Pivotalstudien teilnahmen, zu einem Studienabbruch. In einer 3-monatigen Phase-III-Studie in den USA, in der die konservierungsmittelfreie Formulierung von Tafluprost mit der konservierungsmittelfreien Formulierung von Timolol verglichen wurde, trat bei 4,1 % (13/320) der mit Tafluprost TAFLOTAN® sine behandelten Patienten eine okuläre Hyperämie auf.“*

In der Fachinformation von Lumigan 0, 3 wird hierzu ausgeführt *„In klinischen Studien wurden mehr als 1800 Patienten mit LUMIGAN 0,3 mg/ml Augentropfen behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von LUMIGAN 0,3 mg/ml Augentropfen in Phase III als Monotherapie und als Zusatzmedikation am häufigsten berichteten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen waren: [...] Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und vermutlich von nichtentzündlicher Natur) bei bis zu 44 % im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Vorkommnisse auf 13 % im 2. Jahr und 12 % im 3. Jahr [...]“*

Für die Anerkennung von „geringeren Nebenwirkungen“ als therapeutische Verbesserung ist es gemäß 4. Kapitel § 26 Abs. 2 VerfO erforderlich, dass die Verringerung von Nebenwir-

kungen quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist. Vor dem Hintergrund, dass die beobachteten Hyperämien bei den Arzneimitteln der Festbetragsgruppe meist nur leicht sind und auch nur sehr selten zu einem Therapieabbruch führen, werden die in Studien erhobenen prozentualen Unterschiede in der Häufigkeit dieser nicht schwerwiegenden und meist vorübergehenden Nebenwirkung als nicht therapierelevant eingestuft.

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

## Fazit

Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit, der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel, wird von einem Teil der Stellungnehmer bestätigt. Die andererseits von Stellungnehmern vorgebrachten Argumente für eine Neuartigkeit (Bimatoprost) oder therapeutische Verbesserung einzelner Wirkstoffe (Bimatoprost, Travoprost) sind nicht tragfähig.

Vor dem Hintergrund der noch unklaren Abläufe auf zellulärer Ebene und der vergleichbaren physiologischen Abläufe über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wird weiterhin von der pharmakologischen Vergleichbarkeit von Bimatoprost und den weiteren Prostaglandin-Analoga ausgegangen.

Die auf der Grundlage der IOD-Senkung geführte Argumentation einer therapeutischen Verbesserung für Bimatoprost oder Travoprost kann nicht nachvollzogen werden. Bei der IOD-Senkung handelt es sich selbst nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt. Surrogatendpunkte können in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patienten(innen)population und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Dies ist nicht erfolgt. Zudem ist die klinische Relevanz bzw. das therapeutische Ausmaß der gefundenen Unterschiede in der IOD-Senkung unklar somit auch nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung bzw. eine sich daraus ergebende Einschränkung von Therapiemöglichkeiten zu zeigen.

Auch die vorgebrachten Einwände hinsichtlich einer Einschränkung der von Therapiemöglichkeiten aufgrund der Eingruppierung von Augentropfen mit und ohne Konservierung sind insgesamt nicht schlüssig. Einerseits wird auf die Nachteile von Konservierungsmittel hingewiesen andererseits auf die mögliche Verletzungsgefahr durch die konservierungsmittelfreien Eindosisbehältnisse. Letztlich sind die Vor- und Nachteile der verschiedenen Formulierungen/Behältnisse in Einzelfall patientenindividuell abzuwägen.

### 3.2 Auswertung der mündlichen Anhörung

In der mündlichen Anhörung wurde im Wesentlichen auf die Einwände der schriftlichen Stellungnahmen Bezug genommen.

Die Firma PharmAllergan GmbH hat ergänzend darauf hingewiesen, dass Bimatoprost neben den in der schriftlichen Stellungnahme erwähnten Eigenschaften und klinisch erzielten Ergebnissen auch ein wesentlich stabileres Molekül sei und im Vergleich mit den anderen Prostaglandinen Bimatoprost-Augentropfen zum Beispiel keine weiteren stabilisierenden Zusatzstoffe, keine Kühlung und keine Dunkellagerung erfordern würden. Diese Unterschiede stellen jedoch keine therapeutische Verbesserung im Sinne des 4. Kapitel § 27 VerfO dar.

Zudem wurde von der Firma PharmAllergan GmbH in der mündlichen Anhörung in Bezug auf die Festbetragsberechnung zusätzlich ausgeführt, dass der Logik der Festbetragsberechnung folgend, es zu folgenden Verzerrungen kommen würde: Die Arzneimittelkosten auf ApU-Ebene lägen für Lumigan 0,1 bei 30 Cent pro Tag, für Lumigan 0,3 in der Einzeldosenformulierung hingegen bei 1,30 Euro. Das entspräche einem Verzerrungsfaktor in Höhe von 433 %. Ausgehend von dem Kriterium des BSG, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten für die von jeder/m Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sein soll, müsste Lumigan in beiden Konzentrationen in etwa den gleichen Festbetrag erhalten. Jedoch liege der Festbetrag der niedrig konzentrierten konservierten 0,1er-Variante deutlich unter dem Festbetrag der analogen unkonservierten 0,3er-Normalkonzentration. Hierzu ist festzustellen, dass der G-BA als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke festgelegt hat und aus Gründen der Vergleichbarkeit hierbei als Einzelwirkstärke der Wirkstoffgehalt in Mikrogramm pro 1 Milliliter herangezogen wird. Die sich daraus ergebenden Festbeträge für die Arzneimittel sind Erstattungshöchstgrenzen, zu denen die Krankenkassen die Kosten für verordnete Arzneimittel übernehmen, und zwar unabhängig möglicher Verwürfe oder tatsächlicher Verbräuche. Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Abs. 3 SGB V nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

Die Firma Alcon Pharma GmbH ist in der mündlichen Anhörung darauf eingegangen, dass ihre Produkte, Travatan und DuoTrav Augentropfen, die beiden einzigen nicht mit Benzalkoniumchlorid, sondern mit Polyquad konservierten Mehrfachdosisbehältnisse seien. Polyquad besitze eine nachweislich bessere lokale Verträglichkeit an der Augenoberfläche als Benzalkoniumchlorid, weshalb Travatan und DuoTrav für die Langzeittherapie eines/r Glaukom-Patienten/in den benzalkoniumchloridhaltigen Mehrfachdosisbehältnissen vorzuziehen wären. Diesbezüglich hat die Firma Alcon Pharma GmbH auch auf die Warnhinweise in den Fachinformationen, dass Benzalkoniumchlorid Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann, verwiesen. Diese konkreten benzalkoniumchloridbezogenen Warnhinweise seien in den Fachinformationen von Travatan und DuoTrav ersatzlos gestrichen worden.

Zudem hat die Firma Hexal AG in der mündlichen Anhörung darauf hingewiesen, dass in Anbetracht der erheblichen therapierelevanten Unterschiede in der Verträglichkeit für die Benzalkoniumchlorid-freien Produkte keine geeigneten Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen würden, da alle anderen Produkte mit Benzalkoniumchlorid konserviert wären oder aber aus einem Einzeldosisbehältnis stammten, welches für viele Patienten/innen eine erschwerte Handhabung darstelle.

Tatsächlich zeigt die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Ein Vergleich der Fachinformationen ergibt, dass z. B. für Travatan (Wirkstoff Travoprost) mit dem Konservierungsmittel Polyquad und Xalatan (Wirkstoff Latanoprost) mit Benzalkoniumchlorid die Häufigkeit einer Keratitis jeweils mit „gelegentlich“ angegeben wird. Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzgl. Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis ergibt

sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid wie Travatan und DuoTrav nicht. Auch finden sich keine Hinweise für eine eingeschränkte Dauer der Anwendung konservierter Augentropfen.

Hinsichtlich der ebenfalls von den Firmen Alcon Pharma GmbH und Hexal AG angesprochenen Preisverzerrung und möglicher Kostensteigerungen bleibt festzustellen, dass der G-BA als geeignete Vergleichsgröße die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke festgelegt hat und aus Gründen der Vergleichbarkeit als Einzelwirkstärke der Wirkstoffgehalt in Mikrogramm pro 1 Milliliter herangezogen wird. Die Kosten für verordnete Fertigarzneimittel haben die Krankenkassen unabhängig möglicher Verwürfe oder tatsächlicher Verbräuche zu übernehmen.

Die Firma OmniVision GmbH hat in der mündlichen Anhörung einerseits ausgeführt, dass beide Arzneiformen, nämlich die konservierten Ophthalmologika wie auch die nicht konservierten, gebraucht würden. Andererseits müsse das Profil der Konservierungsmittelhaltigen und der sterilen nicht konservierten Ophthalmologika bei den Festbeträgen berücksichtigt werden, weil es im Sinne der Therapievelfalt für den/die Patienten/in erforderlich sei. Hierzu ist festzustellen, dass es durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen nicht zu einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten kommt und konservierungsmittelfreie Formulierungen zur Verfügung stehen.

Außerdem wurde von der Firma OmniVision GmbH im Rahmen der mündlichen Anhörung eine klinische und toxikologische Bewertung von Konservierungsmittelhaltigen und Konservierungsmittel-freien ophthalmologischen Lösungen zur Glaukomtherapie von Prof. Seibel als Berater der Firma OmniVision GmbH übergeben. In seinem Gutachten beschreibt Prof. Seibel die Notwendigkeit der Vermeidung einer mikrobiologischen Kontamination von Augentropfen, welche entweder durch Konservierungsmittel oder sterile Systeme erreicht werden könne. Es werden die Ergebnisse von in vitro - und vivo - Untersuchungen mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid (BAC) beschrieben. Darüber hinaus werden die Ergebnisse klinischer Untersuchungen zum Vergleich Konservierungsmittelhaltiger und Konservierungsmittel-freier Augentropfen angeführt, die hoch signifikante Unterschiede zugunsten Konservierungsmittel-freier Augentropfen zeigten.

Die einzelnen Kapitel und Aussagen werden wie folgt bewertet:

#### Zum 1. Kapitel „Benefit of preservatives in ophthalmic solution“:

Die beschriebenen Risiken einer mikrobiellen Kontamination von Augentropfen (**Baudouin et al. 2010; Kim et al. 2008**) stehen in keinem direkten Zusammenhang mit der geplanten Festbetragsgruppenbildung. Gleiches gilt für die angenommene Verbesserung einer Penetration verschiedener Wirkstoffe durch Benzalkoniumchlorid (**Baudouin et al. 2010**).

#### Zum 2. Kapitel „BAK and alternative preservatives“:

Bei den beschriebenen histopathologischen und entzündlichen Veränderungen auf der okulären Oberfläche durch die verschiedenen Konservierungsmittel wird auf die Ergebnisse von in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen (**Becquet et al. 1998, Baudouin et al. 2010**) verwiesen, die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet sind. Wie vom Gutachter selbst ausgeführt wird, sind diese Ergebnisse auch nicht konsistent mit denen klinischer Studien („*Although most in-vitro studies demonstrate significant ocular toxicity from BAK and to a lesser degree Polyquad and SofZia, it is not as clear and consistent in clinical trials*“).

### Zum 3. Kapitel „In vitro ocular toxicity of BAK“ und 4. Kapitel “In vivo toxicity of BAK to eyes in animals”:

Die Ergebnisse von in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen sind grundsätzlich nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

### Zum 5. Kapitel „Toxicity to human eyes”

Es ist richtig, dass Benzalkoniumchlorid (BAK oder BAC), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. So wird z. B. in den verschiedenen Fachinformationen darauf hingewiesen, dass bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom, bei Patienten/innen mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten/innen, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt ist und solche Patienten/innen zudem bei längerer Anwendung überwacht werden müssen. Darüber hinaus finden sich in den Fachinformationen der Konservierungsmittel-haltigen Präparate aber keine Hinweise für Einschränkungen hinsichtlich der Dauer der Anwendung oder bei geplanten operativen Maßnahmen.

Eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzgl. Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis ergibt sich für Arzneimittel ohne Benzalkoniumchlorid nicht. Ein Vergleich der Fachinformationen zu dieser Nebenwirkung zeigt beispielsweise, dass für Travatan (Wirkstoff Travoprost) mit dem Konservierungsmittel Polyquad und Xalatan (Wirkstoff Latanoprost) mit BAK die Häufigkeit einer Keratitis jeweils mit „gelegentlich“ angegeben wird. Auch in der Fachinformation von Taflotan sine wird wie für Taflotan mit BAK die Häufigkeit der Keratitis jeweils mit „häufig“ angegeben.

Die Gesamtschau der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel zeigt darüber hinaus ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Andererseits ist im Stellungnahmeverfahren und in der vorgelegten Literatur auf eine durch die Handhabung bedingte erhöhte Verletzungsgefahr des Auges durch Einzeldosisbehälter (ohne Konservierungsmittel) hingewiesen worden.

**Baudouin et al. 2010** kommen in ihrer Übersichtsarbeit über Konservierungsmittel in Augentropfen zu dem Ergebnis, dass für Patienten/innen mit bestehender Ocular Surface Disease (OSD), für Patienten/innen, die Kombinationen von 2 oder mehr Arzneimitteln erhalten oder bei denen das Risiko für eine Operation besteht, sowie für alle Patienten/innen, die über mehrere Jahrzehnte eine Behandlung benötigen, Konservierungsmittel-freie Formulierungen einen klinisch relevanten Vorteil bieten würden (*„Therefore, for patients who are highly sensitive to preservatives because of preexisting or concomitant ocular surface diseases, for patients receiving combinations of two or more drugs, for those who are at risk of undergoing surgery, and finally for all patients who will need treatments over several decades, preservative-free formulations would provide clinically relevant benefits and should become a gold standard in ocular pharmacology in the near future.“*). Für die Frage der therapeutischen Verbesserung sind insbesondere direkte Vergleichsstudien relevant. Im Kapitel „5. Clinical evidence of preservative involvement“ gehen Baudouin et al. darauf ein, warum nur wenige prospektive Studien die Frage einer Schädigung durch Konservierungsmittel untersucht haben (*“Only very few prospective studies have addressed the question of the deleterious role of the preservative, in part because of the current lack of preservative-free compounds and to a large extent because a normal ocular surface will experience weak toxic effects after a short duration of treatment, especially with a monotherapy, that is at a low BAK exposure rate.”*) Im Folgenden benannt werden die Studien von **Ishibashi et al. 2003**, **Baudouin und de Lunardo 1998**, **Rolando et al. 1991**, **Nuzzi et al. 1998**, **Nelson et al. 1983** und **Ciancaglini et al. 2008**. In diesen Studien wurde die Tränenfilmaufriszeit gemessen, der Schirmer I Test durchgeführt oder Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht und somit keine direkt patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Auch in der Beobachtungsstudie von **Yalvac et**

**al. 1995** wurde die Tränenfilmaufrisszeit gemessen, der Schirmer I Test durchgeführt und Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht.

Zu **Martone et al. 2009**, **Rolle et al. 2003**, **Pisella et al. 2002** und **Jaenen et al. 2007** siehe dort.

In den sog. Switching Studies von **Bron et al. 2003**, **Campagna et al. 1997**, **de Jong et al. 1994** und **Uusitalo et al. in press** handelt es sich um Vorher-Nachher-Vergleiche, die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet sind, weil sie ohne Vergleichsgruppe durchgeführt wurden.

**Rossie et al. 2013** untersuchten mögliche Risikofaktoren für eine Ocular Surface Disease bei Glaukompatienten/innen in einer Beobachtungsstudie und kommen zu dem Ergebnis, dass die Anzahl der Medikamente, die Dauer der Anwendung und die BAK-Exposition Risikofaktoren für die Entwicklung einer OSD darstellen (*„There is clinical evidence that the number of medications, their prolonged use, and the total BAK exposure are risk factors to develop OSD in patients with glaucoma. To prevent OSD onset, BAK exposure and the number of topical medications should be reduced.“*).

#### **Martone et al. 2009**

In dieser Studie wurden bei 84 Patienten/innen mit primärem Offenwinkelglaukom oder erhöhtem Augeninnendruck und 20 Gesunden verschiedene Surrogat-Parameter (Hornhautsensibilität, Schirmer I Test, Tränenfilmaufrisszeit) erhoben und eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonserverter Augentropfen zu belegen.

#### **Ishibashi et al. 2003**

Ishibashi et al. haben die kurzzeitigen Effekte (30 Minuten) 0,005%iger BAC-haltiger Augentropfen auf die Tränenfilmaufrisszeit und die korneale Fluorescein-Aufnahme an 20 Gesunden untersucht. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonserverter Augentropfen zu belegen.

#### **Miyake et al. 2001**

Miyake et al. haben die Effekte mit BAC konservierter Timolol-Augentropfen, mit BAC konservierter und unkonserverter Augentropfen (ohne Wirkstoff) jeweils in Kombination mit Diclufenac (konserviert mit Chlorobutanol) oder Fluorometholon (konserviert mit BAC) auf die Blut-Kammerwasserschanke sowie das Auftreten cystoider Makulaödeme bei Patienten/innen nach einer Katarakt-Operation untersucht. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe, die nur mit Augentropfen ohne Konservierungsmittel behandelt wurde, lassen sich aus der Studie keine Rückschlüsse in Bezug auf klinisch relevante Vorteile unkonserverter Augentropfen ableiten.

#### **Pisella et al. 2004**

Pisella et al. haben die zellulären Effekte von Latanoprost konserviert mit BAC, Timolol konserviert mit BAC, Timolol unkonserviert untersucht. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonserverter Augentropfen zu belegen.

### **Chung et al. 2006**

Bei der Studie von Chung et al. handelt es sich ebenfalls um eine in vitro Untersuchung, die nicht geeignet ist, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

### **Göbbels und Spitznas 1992**

Göbbels und Spitznas haben den Einsatz konservierter und nicht konservierter Tränenersatzflüssigkeit bei 40 Patienten/innen mit Sicca-Syndrom untersucht. Bei den Patienten/innen, die 6 bis 9 mal täglich künstliche Tränenflüssigkeit konserviert oder unkonserviert anwendeten, wurde zu Beginn und nach 6 Wochen die Permeabilität des Hornhautepithels gemessen. Da es sich hierbei nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

### Zum 6. Kapitel „Comparisons of preserved an unpreserved ophthalmic solutions in human glaucoma treatment“

Zu den Studien, in denen Unterschiede hinsichtlich subjektiver Symptome und objektiver Befunde zugunsten unkonservierter Darreichungsformen gefunden worden seien, ist Folgende festzustellen:

### **Pisella et al. 2002**

In der Studie von Pisella et al. wurden 4107 Glaukom-Patienten/innen im Rahmen eines routinemäßigen Termins zu ihrer Medikation und dem Auftreten okulärer Symptome befragt bzw. hierzu untersucht. 3469 Patienten/innen (89 %) wurden mit Konservierungsmittelhaltigen Augentropfen (P), 552 Patienten/innen (13 %) mit Konservierungsmittel-freien Augentropfen behandelt (PF). 3 % der Patienten/innen erhielten eine Kombination aus Konservierungsmittelhaltigen und Konservierungsmittel-freien Augentropfen. Patienten/innen, die mit Konservierungsmittelhaltigen Augentropfen behandelt wurden, berichteten signifikant häufiger belastende Symptome als Patienten/innen, die Konservierungsmittel-freie Augentropfen erhielten. Die Ergebnisse der Studie werden aufgrund des Studiendesigns als nicht ausreichend valide eingestuft.

### **Jaenen et al. 2007**

Jaenen et al. haben die Daten von 9658 Patienten/innen aus 4 verschiedenen Ländern (Italien, Frankreich, Belgien und Portugal), die mit Konservierungsmittelhaltigen oder -freien Augentropfen oder deren Kombinationen behandelt wurden, zusammengefasst. Hierbei sind auch die Ergebnisse von Pisella et al. 2002 mit eingeflossen. Patienten/innen, die mit Konservierungsmittelhaltigen Augentropfen behandelt wurden, berichteten signifikant häufiger belastende Symptome als Patienten/innen, die Konservierungsmittel-freie Augentropfen erhielten. Die Ergebnisse der Studie werden aufgrund des Studiendesigns als nicht ausreichend valide eingestuft.

### **Martone et al. 2009**

Siehe oben.

## Zum 7. Kapitel „Switches from preserved to unpreserved ophthalmic solutions in glaucoma treatment“

Zu den Studien, die belegen sollen, dass der Wechsel von einer Konservierungsmittelhaltigen zu einer Konservierungsmittel-freien Glaukomtherapie eine signifikanten Rückgang unerwünschter subjektiver und objektiver Symptome innerhalb von 6 bis 12 Wochen zeige, lässt sich feststellen, dass es sich nicht um direkte Vergleichsstudien handelt. Dabei haben **Uusitalo et al. 2002** sowie **Renieri et al. 2010** nur Patienten/innen mit bestehender Unverträglichkeit, die zugleich auch auf einen anderen Wirkstoff umgestellt wurden, in ihren Studien betrachtet. Hieraus lässt sich kein klinisch relevanter Vorteil unkonservierter Augentropfen in der Weise ableiten, die eine Bildung getrennter Festbetragsgruppenbildung der Prostaglandin-Analoga sowie der Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol erforderlich machen würde.

Zudem ist festzustellen, dass die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung nicht dazu führt, dass Therapiemöglichkeiten eingeschränkt würden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen, wie z. B. Konservierungsmittel-freie Augentropfen aus der Gruppe der Prostaglandin-Analoga, nicht zur Verfügung stehen.

### **De Jong et al. 1994**

De Jong et al haben bei 21 Patienten/innen mit Offenwinkel-Glaukom oder okulärer Hypertension die Permeabilität des Hornhautepithels und Autofluoreszenz der Hornhaut bei Anwendung konservierter Timolol-Augentropfen und 2 Wochen nach dem Wechsel zu unkonservierten Timolol-Augentropfen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe mit Randomisierung sowie fehlende Verblindung) und da keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht wurden, ist die Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

### **Uusitalo et al. 2002**

In der Studie von Uusitalo et al. wurde bei 158 Patienten/innen mit okulären Symptomen (Reizung/Brennen/Stechen, Fremdkörpergefühl, Tränenfluss, Juckreiz, trockenes Auge) die Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Wechsels von konservierten Latanoprost-Augentropfen zu unkonservierten Tafluprost-Augentropfen nach 6 sowie 12 Wochen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe mit Randomisierung sowie fehlende Verblindung) ist diese Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

### **Renieri et al. 2010**

Renieri et al haben in einer prospektiven, offenen, nicht vergleichenden und nicht interventionellen Studie bei 2298 Patienten/innen mit BAC-Unverträglichkeit die Wirksamkeit und Verträglichkeit von unkonservierten Dorzolamid/Timolol-Augentropfen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe mit Randomisierung sowie fehlende Verblindung) ist diese Studie nicht geeignet, einen klinisch relevanten Vorteil unkonservierter Augentropfen zu belegen.

## Zum 8. Kapitel „Detrimental effects of preserved ophthalmological solutions in QoL”

Zu den Studien, die gezeigt hätten, dass durch trockene Augen und BAC sich die, auf die Sehfähigkeit bezogene, Lebensqualität verschlechtere:

### **Nordmann et al. 2003**

Nordmann et al. untersuchten die auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität bei Glaukom-Patienten/innen. Angaben dazu, ob die Patienten/innen mit konservierten oder unkonservierten Augentropfen behandelt wurden, finden sich nicht. Es wird nicht in Frage gestellt, dass Nebenwirkungen einer Glaukomtherapie die Lebensqualität beeinflussen können. Die Ergebnisse der Studie stehen aber in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

### **Pisella et al. 2002**

Siehe oben.

### **Miljanovic et al. 2007**

Miljanovic et al. untersuchten die auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität bei Patienten/innen mit Sicca-Syndrom im Vergleich zu solchen ohne. Es wird nicht in Frage gestellt, dass das Sicca-Syndrom Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Die Ergebnisse der Studie stehen aber in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

### **Baudouin 2008**

Es handelt sich um eine unsystematische Übersichtsarbeit, die die Ergebnisse verschiedener Studien beschreibt und zusammenfasst. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass unkonservierte Augentropfen für Patienten/innen mit Unverträglichkeit oder bestehender Augenoberflächenerkrankung sowie für Patienten/innen, die 2 oder mehr Augentropfen anwenden sowie für Patienten/innen, die möglicherweise an den Augen operiert werden, sowie für alle Patienten/innen, die eine dauerhafte Therapie benötigen, einen Vorteil bieten würden. Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet. Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung.

### **Pouyeh et al. 2012**

Pouyeh et al. untersuchten die auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität bei US-amerikanischen Veteranen in augenärztlicher Behandlung. Es wird nicht in Frage gestellt, dass Erkrankungen der Augenoberfläche Einfluss auf die Lebensqualität haben können. Die Ergebnisse der Studie stehen aber in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

### **Skalicky et al. 2012**

In die Querschnittsstudie von Skalicky et al. wurden 124 Patienten/innen mit Glaukom unterschiedlichen Schweregrads eingeschlossen. Der Grad einer möglichen Augenoberflächenerkrankung und die Lebensqualität wurden anhand von Fragebögen (OSDI und GQL-15) ermit-

telt. Ergebnisparameter der Studie waren u. a. der OSDI-Score, der GQL-15 Score, Anzahl und Art der Glaukommedikation und die tägliche Menge Benzalkoniumchlorid. Die Autoren/innen kommen u. a. zu dem Ergebnis, dass mehr als 3 Tropfen BAK-haltiger Augentropfen täglich einen abhängigen Prädiktor für den OSDI-Score darstellen.

### **Rossi et al. 2013**

Rossi et al. haben ebenfalls in einer Querschnittsstudie bei 233 Patienten/innen mögliche Risikofaktoren für eine Augenoberflächenerkrankung ermittelt. Bei den Patienten/innen wurden bzgl. Tränenfilmaufrisszeit und Keratitis punctata untersucht. Es kamen 2 Lebensqualitätsfragebögen (National Eye Institut-Visual Function Questionnaire NEI-VFQ und Glaucoma Symptoms Scale GSS) zum Einsatz und Angaben zur Medikation (Art und Anzahl, Tropfenzahl, tägliche Menge Benzalkoniumchlorid) wurden erhoben. Die Autoren/innen kommen zu dem Schluss, dass die Anzahl an Anitglaukomatosa, die Anwendungsdauer und die BAK-Exposition insgesamt (mind. 2000 mcg) im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Augenoberflächenerkrankung (Tränenfilmaufrisszeit < 10 Sekunden, oberflächliche Keratitis punctata) stehen.

### **Baudouin et al. 2013**

Baudouin et al. untersuchten die Prävalenz sowie Risikofaktoren für Augenoberflächenerkrankungen bei 516 Glaukom-Patienten/innen. Neben der Bestimmung des Schweregrads der Glaukomerkrankung wurden zur Medikation die Wirkstoffklasse, der Behandlungsbeginn sowie vorherige Therapien/Medikation und Therapiewechsel aufgrund von Unverträglichkeiten erhoben. Angaben dazu, ob die Patienten/innen mit konservierten oder unkonservierten Augentropfen behandelt wurden, finden sich nicht. Insofern stehen die Ergebnisse der Studie in keinem direkten Zusammenhang zur vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung.

### Zum 9. Kapitel „Detrimental effects of preservatives on patients’ adherence to glaucoma treatment”

Durch BAC verursachte subjektive und objektive Symptome verringerten die Adhärenz der Glaukomtherapie mit der offensichtlichen Konsequenz vermehrter unzureichender Behandlung mit schwerwiegenden Folgen für die spätere Sehfähigkeit der Patienten/innen.

### **Schwartz und Quigley 2008**

Schwartz und Quigley beschäftigen sich in ihrer Übersichtarbeit mit Fragen der Adhärenz und Persistenz in der Glaukomtherapie ohne Bezug auf die Verwendung Konservierungsmittel-haltiger oder auch Konservierungsmittel-freier Augentropfen.

### **Baudouin 2008**

s.o.

### **Pisella et al. 2002**

s.o.

### **Jaenen et al. 2007**

s.o.

### **Lanzl and Kercher 2012**

Lanzl und Kercher beschäftigen sich in ihrer Übersichtsarbeit mit der Frage „Konservierte Augentropfen und Adhärenz in der augenärztlichen Praxis“ und beschreiben unterschiedliche Arten der Nonadhärenz, deren Ursachen, Methoden zur Messung der Adhärenz sowie Möglichkeiten zu deren Verbesserung. Es wird allgemein ausgeführt, dass zur Vermeidung schädigender Effekte für die Augenoberfläche „Benzalkoniumchlorid-freie Präparate angeraten“ sind, ohne dies mit entsprechender Literatur zu belegen.

### **Rosin and Bell 2013**

Rosin und Bell berichten in einer unsystematischen Übersichtsarbeit zur Toxizität von BAK-haltigen Timolol-Augentropfen und kommen insgesamt zu dem Schluss, dass sich mit Konservierungsmittel-freien Augentropfen durch Konservierungsmittel ausgelöste Nebenwirkungen vermeiden lassen würden, was letztlich zu einer verbesserten Compliance führe. Es wird dabei aber auch auf mögliche Nachteile Konservierungsmittel-freier Augentropfen z. B. in der Handhabung hingewiesen, welche wiederum zu einer Verschlechterung der Compliance führen könnten. Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet. Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung.

### Zum 10. Kapitel „Effects of BAK on the trabecular system may result in aggravation of glaucoma“

Die im Zusammenhang mit einer möglichen Verschlechterung des Glaukoms durch BAK genannten in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen sind nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

### **Baudouin et al. 1999**

Es handelt sich um in vitro und tierexperimentelle Untersuchungen, die nicht zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung geeignet sind.

### **Baudouin et al. 2010**

Siehe oben.

### **Rasmussen et al. 2014**

Rasmussen et al. haben experimentell in einem Tiermodell die Hypothese untersucht, dass BAK ein Glaukom auslösen oder verschlechtern könnte. Tiermodelle sind nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung zu belegen.

## Zum 11. Kapitel „Less successful trabeculectomy after long term treatment with preserved eye drops“

Hinsichtlich der frühen postoperativen Phase und einer geplanten filtrierenden Glaukomchirurgie wird auf das im Artikel von van der Velden beschriebene Vorgehen verwiesen, dass vor der Operation der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa reduziert oder 4 bis 6 Wochen darauf verzichtet werden sollte, wenn keine konservierungsmittelfreien Tropfen verwendet werden.

### **Lanvin et al. 1990**

Lanvin et al haben den Einfluss von Vor-Therapien auf den Erfolg einer Trabulektomie untersucht. Betrachtet wurden 2 Gruppen von Patienten/innen. Eine Gruppe wurde vor der Trabulektomie bis zu 8 Wochen mit Pilocarpin- bzw. Timolol-haltigen Augentropfen behandelt, während die andere Gruppe über mind. ein Jahr verschiedene topische Antiglaukomatosa (Adrenalin, Guanethidin, Pilocarpin und Timolol) erhielt. Die Autoren/innen kommen zu dem Ergebnis, dass insbesondere die Anzahl topischer Medikamente und die Höhe des Augeninnendrucks Einfluss auf den Erfolg einer Trabulektomie hätten, wobei die Schwere der Erkrankung als möglicher Störfaktor nicht ausgeschlossen werden könne („*Our data suggest that previous medical therapy influences the outcome of subsequent trabeculectomy. However, the major question regarding our analysis is whether we have measured a confounding factor of disease severity, rather than a direct effect of numbers of topical agents.*“). Wenn die Autoren/innen darüber hinaus einen Zusammenhang mit den in den Augentropfen enthaltenen Konservierungsmitteln vermuten, kann dies aus der vorliegenden Studie so nicht geschlossen werden.

### **Pisella et al. 2002**

Siehe oben.

### **Baudouin 2012**

In seinem Artikel „Ocular Surface and External Filtration Surgery: Mutual Relationships“ beschreibt Baudouin mögliche Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Augenoberfläche und dem Erfolg operativer Massnahmen. Baudouin kommt zu dem Schluss, dass in Augentropfen enthaltene Konservierungsmittel zumindest teilweise für Veränderungen der Augenoberfläche mit verantwortlich sind („*As the preservative is at least in part responsible for such ocular surface changes, this compound should be avoided or reduced as much as possible in patients with severe glaucoma or requiring multiple therapy, most susceptible to undergo surgery, and those with clinically impaired ocular surface, like dry eye, allergic reactions, or blepharitis.*“). Diese unsystematische Übersichtsarbeit ist nicht zum Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet. Sofern auf eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen abgehoben wird, so stehen als Alternativen auch konservierungsmittelfreie Formulierungen bei der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung zur Verfügung.

### **Thieme und van der Velden 2012**

Thieme und van der Velden beschreiben in ihrem Artikel „Konservierungsmittel aus Sicht der Glaukomchirurgie“. Demnach scheint der langjährige Einsatz von (konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa) den Erfolg der Trabekulektomie negativ zu beeinflussen, weshalb der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa vor der Operation reduziert werden sollte. Vor einer Trabekulektomie würde in vielen Fällen zu einer völligen Karenz von 4 bis 6 Wochen vor der Operation geraten. Sinnvoller erscheint den Autoren/innen jedoch ein

kompletter Verzicht von Konservierungsmittelhaltigen Tropfen bei der langfristigen Behandlung von Glaukompatienten/innen. Hierdurch würde eine höhere Erfolgsrate für eine möglicherweise später notwendige Trabekulektomie gesichert.

### **Rosin and Bell 2013**

Siehe oben.

### **Boimer and Birt 2013**

Boimer und Birt haben in der sog. PESO-Studie retrospektiv den Einfluss von BAK auf das Versagen einer Trabekulektomie anhand von 128 Patienten(innen)akten untersucht. Die Autoren/innen weisen selbst auf die Limitationen einer solchen retrospektiven Studie mit geringen Patienten(innen)zahlen hin und regen die Durchführung einer prospektiven Studie an. („[...] *future work should prospectively evaluate surgical outcomes in patients receiving preserved versus BAK-free versus completely nonpreserved medical regimens preoperatively. Such a study would offer very strong evidence for the impact of BAK on surgical success, without the biases inherent in retrospective, smaller studies. We recognize that this study is limited by its retrospective nature. [...] This study identifies BAK specifically as the most likely etiologic agent.*“).

### **Rasmussen et al. 2014**

Siehe oben.

### Zum 12. Kapitel „Recommendations not to use preserved ophthalmic solutions“

Es wird auf die verschiedenen Empfehlungen möglichst auf Konservierungsmittel in Augentropfen zu verzichten hingewiesen.

Hierzu im Einzelnen:

### **Huber-van der Velden et al 2012**

In dem Übersichtsartikel werden Erkenntnisse aus in-vitro Studien, tierexperimentellen Studien sowie klinisch morphologischen Studien mit Konservierungsmitteln beschrieben. Für die Frage der therapeutischen Verbesserung sind klinische Studien relevant. Zu diesen wird ausgeführt, dass Veränderungen im konjunktivalen Bindegewebe hohe klinische Relevanz haben, „*da eine direkte Korrelation zwischen Fibrosegrad und dem Misserfolg von filtrierenden Glaukomoperationen besteht [10].*“ Bei der zugrundeliegenden Quelle handelt es sich um *Broadway DC, Grierson I, O'brien C et al (1994) Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. Arch Ophthalmol 112:1446–1454.* Broadway et al. haben in ihrer Studie untersucht, welchen Effekt unterschiedliche antiglaukomatöse Therapien (Betablocker allein, in Kombination mit Miotika oder in Kombination mit Miotika und Sympathomimetika) auf den Erfolg einer filtrierenden Glaukomchirurgie haben. Konservierungsmittel wurden dabei nicht betrachtet.

### **Anwar et al. 2013**

Anwar et al. fassen in ihrer Übersichtsarbeit den derzeitigen Stand der Literatur sowie von Empfehlungen zur Glaukomtherapie und zu Augenoberflächenerkrankungen zusammen. Für Patienten/innen mit Erkrankungen der Augenoberfläche wird im Ergebnis folgendes Vorgehen vorgeschlagen: Verwendung künstlicher Tränenflüssigkeit, ggf. Erwägen einer kurzfristi-

gen Corticosteroid- oder Cyclosporin-Gabe, bei Versagen dieser Behandlung besteht Verdacht auf eine allergische Reaktion und die Wirkstoffklasse sollte gewechselt werden, bei weiterbestehenden Problemen nach Wechsel der Wirkstoffklasse besteht Verdacht auf eine BAK-Allergie und Konservierungsmittelfreie Augentropfen sollten eingesetzt werden (*“Patients with OSD need to be addressed with a stepladder approach. After recognition of the problem, use of artificial tears is essential with lubricating gel and ointment added if needed. Short-term use of mild corticosteroids should be considered, although being watchful for steroid-induced elevation in IOP. Use of topical 0.05% cyclosporine should also be considered although not well studied in patients with glaucoma related OSD. When treatment of OSD is not showing clinical improvement, there must be a high index of suspicion for ocular allergy that should be treated with discontinuation and subsequent trial of a different class of active compound, keeping in mind cross-reactivity. Allergy to BAK should be suspected when there is documented intolerance of multiple medication classes, and, in these cases, a BAK-free or preservative-free medication prescribed.”*).

Das Ergebnis spricht nicht gegen die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung, da es durch die Einbeziehung von konservierten Augentropfen nicht zu einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten kommt und konservierungsmittelfreie Formulierungen zur Verfügung stehen.

## **Messmer 2012**

In der Veröffentlichung von Messmer 2012 wird beschrieben, dass *„ein gewisses Maß an Toxizität von Konservierungsstoffen unumgänglich [ist]. Ausschlaggebend für die okuläre Toleranz von Konservierungsmitteln sind deren Konzentration, Kombination, chemische Reinheit, die Häufigkeit der Anwendung und die Anwendungsdauer, der pathophysiologische Zustand der Hornhaut sowie der Zusatz von Viskositätserhöhenden Stoffen. Konservierungsstoffe, und hier vor allem BAC, wirken sich negativ auf den Tränenfilm und die Augenoberfläche aus.“* Es werden folgende „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“, benannt: ein manifester Augenoberflächenschaden, eine Tropffrequenz > 4-mal/Tag oder eine Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten, eine gesicherte Allergie auf Konservierungsstoffe sowie das Tragen von Kontaktlinsen, die frühen postoperativen Phase und eine geplante filtrierende Glaukomchirurgie.

Das Vorliegen einer Schädigung der Augenoberfläche schließt den Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen nicht grundsätzlich aus, erfordert aber eine engmaschige Überwachung (vgl. z. B. Fachinformation LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen). Auch das Tragen von Kontaktlinsen erfordert bei Einsatz konservierungsmittelhaltiger Augentropfen lediglich einen Zeitraum von 15 min nach dem Einträufeln, bevor diese wieder eingesetzt werden können (vgl. z. B. Fachinformationen LUMIGAN® 0,3/0,1 mg/ml Augentropfen, Taflotan oder Travatan). Anders als bei den Filmbildner, für die aufgrund der mehrmals täglichen Anwendung getrennte Festbetragsgruppen (mit und ohne Konservierungsmittel) gebildet wurden, ist bei den Prostaglandin-Analoga nur eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen. Das Auftreten von Allergien ist nicht spezifisch für Konservierungsmittel, sondern kann auch alle anderen Inhaltsstoffe betreffen. Ähnlich wie das Auftreten einer Allergie ist auch bei einer Kombinationstherapie von 2 oder mehr Medikamenten (mit Konservierungsmitteln) nicht grundsätzlich, sondern nur im Einzelfall, mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Hinsichtlich der frühen postoperativen Phase und einer geplanten filtrierenden Glaukomchirurgie wird auf den Artikel von van der Velden in der gleichen Zeitschrift verwiesen, in dem ausgeführt wird, dass vor der Operation der Einsatz von konservierungsmittelhaltigen Antiglaukomatosa reduziert oder darauf 4 bis 6 Wochen verzichtet werden sollte, wenn keine konservierungsmittelfreien Tropfen verwendet werden. Insofern stellen die von Messmer beschriebenen „Befunde, die eine unkonservierte Lokalthherapie nahelegen“ keine Situationen dar, in der unkonservierte Augentropfen für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar wären.

### **Baudouin et al. 2010**

Siehe oben.

### **Rosin and Bell 2013**

Siehe oben.

### **Bagnis et al. 2011**

Bagnis et al. kommen in ihrer Übersichtsarbeit zu der generellen Aussage, dass BAK-freie Augentropfen für Patienten/innen mit Sicca-Syndrom oder Erkrankungen der Augenoberfläche, Patienten/innen die mit mehrfachen Augentropfen behandelt werden, für die eine dauerhafte über mehrere Jahre andauernde topische oder eine operative Glaukom-Behandlung erwartet wird, eingesetzt werden sollten (*„As a general rule, preservative-free eyedrops could be particularly beneficial to patients with the following characteristics (Baudouin, 2008 and Bagnis et al., 2011; European Glaucoma Society, 2008a, European Glaucoma Society, 2008b and European Glaucoma Society, 2008c):*

- *pre-existing or concomitant dry eye/ocular surface disease*
- *those receiving a multidrug topical treatment*
- *those whose treatments are expected to last over several years/decades*
- *those who are about to undergo glaucoma surgery.*

*Patients showing one or more of these features are likely to benefit from BAK-free formulations as well as from minimizing the exposure to BAK by the use of fixed combined preparations.“)*

### **Alm 2014**

Diese Übersichtsarbeit befasst sich insbesondere mit dem Einsatz von Latanoprost in der Glaukomtherapie. In der vergleichenden Betrachtung mit den anderen Prostaglandin-Analoga kommt der Autor zu dem Schluss, dass Latanoprost eine vergleichbare Effektivität zu Bimatoprost (*„In summary, the considerable amount of data available indicates that latanoprost is equally effective as bimatoprost.“*) und Travoprost (*„The overall results from randomized studies therefore show that latanoprost is as effective as travoprost.“*) sowie Tafloprost (*„Overall, the relatively restricted amount of data suggests no clinically difference“*) aufweist. Insofern sprechen die Ergebnisse von Alm für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der Prostaglandin-Analoga. Hinsichtlich des Einsatzes von Konservierungsmitteln wird auf die Studien von **Pisella et al. 2002**, **Jaenen et al. 2007**, **Bron et al. 2003** und **Rouland et al. 2011** Bezug genommen.

Zu **Pisella et al. 2002** und **Jaenen et al. 2007** siehe dort.

Die Studie von **Bron et al. 2003** liegt nicht im Volltext vor; dem Titel nach vergleicht diese aber eine 2mal tägliche Timolol Anwendung mit einer 1mal täglichen Anwendung eines Konservierungsmittel-freien Betablockers und ist somit nicht auf die Fragestellung übertragbar. Die CARAT-Studie von **Rouland et al. 2011** befasst sich mit der Anwendung von Konservierungsmittel-freien Betablockern und liegt ebenfalls nicht im Volltext vor.

### Zum 13. Kapitel „Preservative induced toxicity causing secondary sequelae and costs“

Es wird ausgeführt, dass durch die Toxizität von Konservierungsmitteln verursachte gesundheitliche Probleme mit zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden seien.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung nicht dazu führt, dass Therapiemöglichkeiten eingeschränkt würden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen, wie z. B. Konservierungsmittel-freie Augentropfen aus der Gruppe der Prostaglandin-Analoga, nicht zur Verfügung stehen.

#### **Servat and Bernadino 2011**

In ihrer Übersichtsarbeit kommen Servat und Bernadino zu dem Ergebnis, dass Ärzte/innen bei der Wahl einer antiglaukomatösen Therapie deren mögliche Effekte auf das Augenlid und die Augenoberfläche berücksichtigen sollten. Es wird geschlussfolgert, dass sowohl ein Wechsel der Wirkstoffklasse, der Einsatz von Corticosteroiden, die häufige Befeuchtung der Augen und eine Reduktion der Konservierungsmittel-Exposition möglicherweise Nebenwirkungen vermeidet und die Adhärenz der Patienten erhöht (*„Changing the topical medication to a different class, use of corticosteroids, frequent lubrication, and reducing exposure to preservatives may reduce adverse events, which could lead to better tolerability, fewer treatment discontinuations and higher levels of adherence in patients treated with antiglaucoma medications. This in turn would improve outcomes for these patients, in terms of both glaucoma management and quality of life, which may contribute to reducing the costs of long-term glaucoma complications.“*)

#### **Baudouin et al. 2010**

Siehe oben.

### Zum 14. Kapitel „Expenditures for the development and production of preservative free eye drops“

Angaben zu Ausgaben für Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln stehen in keinem direkten Zusammenhang zu den Voraussetzungen einer Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V.

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung  
der Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Festbetragsgruppenbildung  
Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2  
Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit  
Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. November 2015  
von 12:39 Uhr bis 13:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alcon Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hoffmann  
Herr Dr. Raber

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Hexal AG:**

Herr Dr. Vermeer  
Frau Geiger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **OmniVision GmbH:**

Frau Hoffmann  
Herr Dr. Hofer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pharm-Allergan GmbH:**

Herr Dr. Jahn  
Herr Maier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santen GmbH:**

Herr Ernst  
Herr Dr. Schmöller

Beginn der Anhörung: 12.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst einmal bitte ich ganz herzlich um Verständnis, dass es ein bisschen länger gedauert hat. Aber Schilddrüsenkarzinom und nicht kleinzelliges Lungenkarzinom haben uns etwas länger in Anspruch genommen.

Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu zwei Festbetragsgruppenbildungen, zum einen eine Gruppenbildung Gruppe 1 in Stufe 2, Prostaglandin-Analoga, und dann eine Gruppe 1 in Stufe 3, Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren eine ganze Reihe von Einwendungen erhalten, zum einen von Alcon Pharma GmbH gegen die Stufe 2, von OmniVision GmbH gegen die Festbetragsgruppe Stufe 2 und Stufe 3, von Pharm-Allergan GmbH auch gegen beide Stufen, von Santen GmbH gegen die Stufe 2, von Hexal AG betreffend die Stufen 2 und 3 und von ratiopharm GmbH auch betreffend die Stufen 2 und 3.

Ich begrüße heute zur mündlichen Anhörung als Vertreter von Alcon Herrn Dr. Hoffmann und Herrn Dr. Raber, für Hexal Herrn Dr. Vermeer und Frau Geiger, von OmniVision Frau Hoffmann und Herrn Dr. Hofer, von Pharm-Allergan Herrn Dr. Jahn und Herrn Maier, von Santen Herrn Ernst und Herrn Dr. Schmöller. Die Firma ratiopharm hat sich für den heutigen Termin entschuldigt. Sie verweist auf ihre schriftlich vorgetragene Bedenken und bittet darum, das entsprechend im Protokoll zu vermerken. Das ist hiermit geschehen.

Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte, wenn Sie sich zu Wort melden, jeweils entsendetes Unternehmen und Ihren Namen angeben und das Mikrofon benutzen.

Wir haben querbeet alle Arten von Einwendungen gegen die Festbetragsgruppenbildungen, die hier vorgesehen sind. Mein Vorschlag wäre, dass Sie, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenfassen, was Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen haben. Dann könnten wir, wenn es notwendig ist, noch die eine oder andere Rückfrage stellen. Ohne dass ich das Ergebnis in irgendeiner Form antizipieren will, sage ich: Das sind im Prinzip die Einwendungen, die üblicherweise vorgetragen werden. Wir haben es einmal mit der Fragestellung mit und ohne Konservierungsmittel zu tun, dann mit der Frage, wie es mit der Bioverfügbarkeit aussieht, dann, wie es mit anderen Alleinstellungsmerkmalen einzelner Produkte aussieht. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, wird man es am Ende auf zwei, drei Komplexe zusammenführen können. Wer möchte beginnen? – Bitte schön.

**Herr Maier (Allergan):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Einführung und die Möglichkeit, unsere mündliche Stellungnahme abzugeben und mit Ihnen zu diskutieren. Wir freuen uns, hier zu sein, zumal die Firma Allergan zum ersten Mal im Rahmen eines Festbetragsverfahrens an einer Anhörung beteiligt ist. Zu Beginn möchte ich uns kurz vorstellen. Mein Name ist Thomas Maier. Ich arbeite als Reimbursement and Access Manager für Allergan Deutschland. Neben mir sitzt Herr Dr. Norbert Jahn, Manager Regional Scientific Services bei Allergan Deutschland.

Im Rahmen der heutigen Anhörung sind uns drei Aspekte wichtig, die wir im Weiteren kurz darstellen wollen: erstens die Differenzierung zwischen Prostaglandinen und Prostanoiden,

insbesondere vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Moleküleigenschaften, zweitens die Fragen einer Langzeitanwendung von konservierten Augentropfen versus unkonservierten Formulierungen, auch im Hinblick auf die Versorgung, und drittens eine durch die aktuell geplante Festbetragsgruppenbildung bedingte erhebliche Verzerrung der Festbeträge. Diese Aspekte gelten sowohl für die Festbetragsgruppe der Prostaglandin-Analoga als auch für die Festbetragsgruppe der Kombinationen mit Timolol.

Lassen Sie mich zunächst kurz mit dem Punkt der Differenzierung beginnen, insbesondere vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Moleküleigenschaften. Wie bereits in unserer schriftlichen Stellungnahme dargestellt, gibt es zwischen den topisch angewandten Prostaglandin-Analoga, das heißt Prostaglandinen und Prostamiden, relevante Unterschiede. Bimatoprost als bisher einziger Vertreter der Wirkstoffklasse der Prostamide bietet den Patienten nicht nur eine äußerst effektive IOD-Senkung, das Prostagamid Bimatoprost hat auch aufgrund seiner Molekülstruktur entscheidende Vorteile gegenüber Prostaglandinen. Neben den vielen in unserer schriftlichen Stellungnahme erwähnten Eigenschaften und klinisch erzielten Ergebnissen ist Bimatoprost auch ein wesentlich stabileres Molekül. Dies bedeutet, verglichen mit der Wirkstoffklasse der Prostaglandine, zum Beispiel kein Erfordernis weiterer stabilisierender Zusatzstoffe, keine Notwendigkeit einer Kühlung der Bimatoprost-Augentropfen, keine Lichtempfindlichkeit, das heißt keine Dunkellagerung erforderlich.

Für die Patientenversorgung bietet Allergan Bimatoprost-Augentropfen sowohl in konservierter als auch in unkonservierter Formulierung an. Dies lässt mich gleich zum zweiten versorgungsrelevanten Punkt kommen, einer konservierte und unkonservierte Therapie der Glaukom-Patienten vor dem Hintergrund der Langzeitanwendung. Nutzen, Bedeutung, Notwendigkeit konservierungsmittelfreier Glaukom-Therapeutika für den Patienten, insbesondere mit Blick auf die Langzeittherapie und mögliche Langzeitfolgen für die Augenoberfläche, wurden meines Wissens zuletzt im Rahmen des AMNOG-Verfahrens für die Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol vor diesem Gremium ausführlich diskutiert und auch vom G-BA anerkannt. Es gibt mehrere Studien, die belegen, dass unkonservierte Prostaglandin-Analoga gegenüber ihren konservierten Formulierungen eindeutige Vorteile in der Langzeittherapie bei Glaukom-Patienten bieten. Das sind zum Beispiel weniger Symptome von Ocular Surface Disease, das heißt weniger Langzeitschäden an der Augenoberfläche, Stabilisierung des Tränenfilms und damit eine signifikante Verbesserung der Breakup Time, das heißt weniger Schäden des Tränenfilms, verbesserte Regeneration geschädigter Zellen, zum Beispiel Becherzellen, Corneazellen etc., Rückgang von Entzündungsmarkern und Sauerstoffradikalen. Auch die europäische Arzneimittelbehörde EMA fordert für die Langzeittherapie mit Augentropfen, die unkonservierten Formulierungen zu bevorzugen. Dies wird durch die European Glaucoma Society, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, DOG, sowie von renommierten deutschen Glaukomexperten, zum Beispiel Professor Erb, Professor Pfeiffer, Professor Baudouin – um nur ein paar zu nennen –, ebenfalls unterstützt.

Als letzten und wichtigsten Punkt möchte ich noch auf eine durch die aktuell geplante Festbetragsgruppenbildung zu erwartende erhebliche Verzerrung der Festbeträge eingehen. Wenn man die Festbetragsgruppe in ihrer jetzigen Form bilden würde, käme es zu erheblichen Verzerrungen in der Höhe der Festbeträge. Ich möchte dies kurz erläutern. Das Prostagamid Bimatoprost wird von Allergan in den Formulierungen 0,1 mg/ml konserviert und 0,3 mg/ml unkonserviert angeboten. Dabei sind beide Varianten gleich wirksam. Da die niedrigere 0,1er-Konzentration durch eine verbesserte corneale Penetration, bedingt durch das

Konservierungsmittel, ausgeglichen wird. Entsprechend werden beide Formulierungen gleich häufig verwendet, nämlich ein Tropfen pro Tag.

Weder die Vergleichsgrößen des G-BA noch das durch den GKV-Spitzenverband verwendete Berechnungsverfahren berücksichtigen leider, dass die Wirkung von Bimatoprost durch das zugefügte Konservierungsmittel unterstützt oder verstärkt wird. Folglich werden, wenn man konservierte und unkonservierte Formulierungen, wie hier geschehen, in einer einzigen Festbetragsgruppe zusammenfasst, gleich wirksame Arzneimittel aufgrund unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen falsch bewertet. Wenn wir aktuell der Logik der Festbetragsberechnung folgen würden, käme es zum Beispiel zu folgenden Verzerrungen. Die Arzneimittelkosten, jetzt auf ApU-Ebene, pro Tag für Lumigan 0,1 lägen bei 30 Cent, für Lumigan 0,3, wenn ich die Einzeldosenformulierung 30 mal 0,4 ml nehme, hingegen bei 1,30 Euro. Das entspricht einem Verzerrungsfaktor in Höhe von 433 Prozent. Ausgehend von dem Kriterium des Bundessozialgerichts, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sein soll, müsste Lumigan in beiden Konzentrationen in etwa den gleichen Festbetrag erhalten. Jedoch liegt der Festbetrag der niedrig konzentrierten konservierten 0,1er-Variante deutlich unter dem Festbetrag der analogen unkonservierten 0,3er-Normalkonzentration. Das Eignungskriterium des Bundessozialgerichts ist also nicht annähernd erfüllt.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Aus den vorgetragenen Gründen dürfen weder Prostaglandine noch Prostaglandine noch konservierte und unkonservierte Formulierungen dieser Wirkstoffe in eine gemeinsame Festbetragsgruppe eingruppiert werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Stellungnahme. Mit dem Verzerrungsfaktor, mit der Rechtsprechung des BSG und den daraus zu ziehenden Konsequenzen werden wir uns sicherlich noch intensiver zu beschäftigen haben. – Frau Hoffmann, bitte.

**Frau Hoffmann (OmniVision):** Herzlich willkommen, liebe Damen und Herren, Gemeinsamer Bundeauschuss! Ich vertrete die OmniVision GmbH. Wir sind ein mittelständiges ophthalmologisches Unternehmen. Das Meeting für heute ist sehr wichtig. Wir hatten Ihnen bereits eine schriftliche Stellungnahme eingereicht. Es ist so, dass wir starken Fokus auf die unkonservierten Formen legen. Wie der Kollege bereits geschildert hat: Unkonservierte Antiglaukomata sind deswegen so wichtig, weil wir eine Langzeittherapie haben. Eine Langzeittherapie – das kann uns alle treffen – mit einem Konservierungsmittel, zum Beispiel Benzalkoniumchlorid, kann zur Epitheltoxizität führen. Deswegen haben wir als Unternehmen - ich spreche gerne im Rahmen der Pharmaindustrie – den Fokus auf unkonservierte Formen gelegt, sowohl in Einzeldosisbehältnissen – die kennen Sie sicher alle, das sind die Plastikeinmaldosen – als auch in Multidosisbehältnissen. Es ist allerdings so: Arzneimittelrechtlich bedarf es eines großen Aufwandes. Gerade für die Zulassung müssen wir intensive pharmakologische, toxikologische und klinische Daten erheben. Das ist sehr teuer. Wir können als Unternehmen diesen Mehrwert für den Patienten langfristig nur aufrechterhalten, wenn das im Rahmen separierter Festbeträge gerechtfertigt ist und nicht nur ein separierter Festbetrag für Prostaglandine und Prostaglandin/Timolol-Kombinationen, sondern hier auch – da möchte ich Sie, liebe Damen und Herren, herzlich bitten – ein höherer Festbetrag festgesetzt wird. Nur damit können wir es langfristig sicherstellen.

Im § 35 SGB V Abs. 1 Nr. 2 Satz 2 steht explizit, dass es unterschiedliche alternative Therapiemöglichkeiten unterschiedlicher Wirkstoffprofile und Nebenwirkungsprofile geben soll. Gerade deswegen, weil wir Produkte mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil am Markt aufrechterhalten wollen, liegt uns weiterhin die unkonservierte Form so am Herzen. Deswegen möchte ich explizit darum bitten, eine separierte Festbetragsgruppe für konservierte und unkonservierte Prostaglandin-Analoga zu bilden. Ich habe Ihnen zur Anschauung eine unkonservierte Form mitgebracht. Die kann ich gerne herumgehen lassen, damit Sie die sehen, es sind sehr hohe Kosten. Auch wenn wir von Generika sprechen, sprechen wir von einem enormen Investment, das man für diese klinischen Studien machen muss. Deswegen möchte ich Sie explizit um eine separierte Behandlung bitten, und bitte nehmen Sie auch einen höheren Festbetrag für die unkonservierten Formen. – Vielen Dank an Sie alle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hoffmann.

**Frau Hoffmann (OmniVision):** Entschuldigung, wir haben noch einen Experten, den Herrn Dr. Hofer, für die medizinisch-wissenschaftlichen Aspekte. Wenn es recht ist, Herr Professor Hecken, würde ich gerne weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen wir. Bitte schön, Herr Hofer.

**Herr Dr. Hofer (OmniVision):** Ich versuche es sehr kurz zu machen; denn einiges wurde schon berichtet. Ich wollte nur noch auf zwei Dinge hinweisen. Das eine ist: Natürlich brauchen wir beide Arzneiformen, nämlich die konservierten Ophthalmologika wie auch die nicht konservierten. Wir wissen alle, dass es verschiedene Konservierungsmittel gibt. Wir haben es hier aber hauptsächlich mit Benzalkoniumchlorid zu tun, das, wie alle wissen, sehr vielfältig – von in vitro, in vivo, am Tier bis hin zu am Auge des Menschen und in klinischen Prüfungen – untersucht wurde. Ich möchte darauf hinweisen, dass sicherlich Schwierigkeiten zu erwarten sind, gerade bei der Langzeittherapie, durch die Langzeitanwendung, infolge der möglichen Nebenwirkungen. Die Langzeitanwendung führt sogar so weit, dass wirklich Beeinträchtigungen des Patienten stattfinden, dass die „adherence“ des Patienten natürlich höchst gefährdet ist, weil er aufgrund der Nebenwirkungen seinem Produkt die Therapie-treue nicht hält. Wir wissen auch, dass es Spätfolgen gibt, die sogar spätere Operationen wie Trabekulektomien nötig machen, wenn zu viel Konservierungsmittel über lange Zeit angewendet wurde. Was ich noch besonders erwähnen wollte, ist, dass die Zulassungsbehörden explizit – insbesondere hat die EMA Stellungnahmen bereits seit 2009 herausgegeben – darauf hinweisen, dass es gerade für bestimmte Patientengruppen notwendig ist, konservierungsmittelfreie Arzneimittel anzubieten.

Zusammenfassend: Wir haben das Profil der konservierungsmittelhaltigen und der sterilen nicht konservierten Ophthalmologika bei den Festbeträgen zu berücksichtigen, weil es im Sinne der Therapievelfalt für den Patienten erforderlich ist. Es ist auch dargestellt; das ist bereits durch Zulassungsverfahren geschehen. Sie kennen alle die entsprechenden unterschiedlichen – der Kollege hat es bereits gesagt – Fachinformationen oder Gebrauchsinformationen, die genau das in Form von Warnhinweisen oder entsprechenden positiven Hinweisen widerspiegeln. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Hofer. – Herr Hoffmann, bitte.

**Herr Dr. Hoffmann (Alcon):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, mein Kollege Herr Dr. Raber, Medical Affairs Deutschland, und ich, zu der geplanten Festbetragsgruppenbildung Stellung zu nehmen. Wir werden uns einerseits auf die wirtschaftlichen und andererseits auf die medizinischen Aspekte konzentrieren. Zu den medizinischen Aspekten übergebe ich an Herrn Dr. Raber.

**Herr Dr. Raber (Alcon):** Besten Dank auch von meiner Seite für die Möglichkeit, einige Aspekte aus unserer schriftlichen Stellungnahme hier vorzutragen. Ich habe mir, wie die Kolleginnen und Kollegen, die jetzt schon vorgetragen haben, einige Notizen gemacht. Viele Punkte sind schon angesprochen worden. Um das nicht x-fach zu wiederholen, werde ich auf das mein Augenmerk legen, was für uns als Firma Alcon mit unseren Produkten im Markt relevant ist. Die Rolle der Konservierungsmittel wurde schon mehrfach angesprochen und wird wahrscheinlich weiterhin noch Diskussionspunkt sein.

Die beiden Produkte von Alcon, Travatan und DuoTrav Augentropfen, sind die beiden einzigen nicht mit Benzalkoniumchlorid konservierten Mehrfachdosisbehältnisse in diesem Prostaglandin-Bereich. Das in ihnen verwendete Konservierungssystem Polyquad kennen vielleicht einige hier im Raum auch aus dem Konservierungsmittelbereich für Kontaktlinsenpflegemittel, also etwas, was man über den Tag sehr viel und sehr lange am Auge trägt. Es besitzt eine nachweislich bessere lokale Verträglichkeit an der Augenoberfläche als das Benzalkoniumchlorid. Deshalb sind Travatan und DuoTrav aus unserer Sicht gerade für die Langzeittherapie eines Glaukom-Patienten den benzalkoniumchloridhaltigen Mehrfachdosisbehältnissen vorzuziehen. Aus unserer Sicht stellen sie gegenüber benzalkoniumchloridkonservierten Mehrfachbehältnissen dadurch einen theoretischen Mehrwert dar.

Angesprochen wurden eben schon die Warnhinweise, die zu Benzalkoniumchlorid in offiziellen Texten wie Fachinformationen vorliegen. Vielleicht nur kurz zitiert, wenn es nicht jedem bekannt ist: Benzalkoniumchlorid, welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmologika eingesetzt wird, kann Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen. Da die Substanzen mit Benzalkoniumchlorid konserviert sind, ist bei Patienten mit Sicca-Syndrom – also trockenen Augen –, bei Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten, die mehrere BAC-haltige Augentropfen anwenden – was in der Praxis sehr oft notwendig ist – Vorsicht angezeigt. Solche Patienten müssen darüber hinaus bei längerer Anwendung überwacht werden. Das geht teilweise bis hin zu Kontraindikationen in den Fachinformationen für solche Patienten, bei denen Nebenwirkungen durch Benzalkoniumchlorid vermutet wurden bzw. bei denen ein Abbruch der früheren Therapie aufgrund von Benzalkoniumchloridunverträglichkeit stattgefunden hat. Bei den Produkten von Alcon Pharma, Travatan und DuoTrav Augentropfen, wurde vor einigen Jahren das Benzalkoniumchlorid im Mehrfachdosisbehältnis durch Polyquad ersetzt. Der konkrete benzalkoniumchloridbezogene Warnhinweis in den Fachinformationen konnte ersatzlos gestrichen werden und entfiel.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme verschiedene Studien vorgelegt, klinische Studien am Menschen, die übereinstimmend signifikante Verbesserungen an Augenoberflächenparametern und auch an benzalkoniumchloridtypischen Nebenwirkungen zeigen, gerade auch Beispiele, in denen Studien gezeigt haben, dass sich bei Umstellung von benzalkoniumchloridhaltigen Prostaglandin-Augentropfen auf zum Beispiel Travoprost mit Polyquad

diese Parameter signifikant verbessert haben, beispielsweise in einem Zeitraum von sechs Monaten.

Die Meinung zur europäischen Zulassungsbehörde wurde gerade angesprochen. Auch hier wird Benzalkoniumchlorid zunehmend kritischer gesehen.

Als Fazit möchte ich sagen: Aufgrund der in den letzten Jahren zunehmend vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie der aktuellen formalen Gegebenheiten – Fachinformationen, Bestrebungen der EMA zur Verschärfung der BAC-Warnhinweise – liegen aus unserer Sicht relevante und auch berechtigte pharmazeutische Bedenken vor. Es ist unserer Einschätzung nach im Sinne des Patienten weder zielführend noch sachgerecht, BAC-haltige und BAC-freie Prostaglandin-Präparate in einer Festbetragsgruppe zusammenzuführen. – Danke.

**Herr Dr. Hoffmann (Alcon):** Danke, Thomas. – Ich möchte noch zwei Aspekte ergänzen, und zwar die wirtschaftlichen Aspekte und die Preisverzerrung, die eben schon angesprochen wurde, und die wirtschaftlichen Folgen für die gesetzlichen Krankenkassen daraus.

Wie kommt es zu dieser Preisverzerrung? Wenn Sie eine Einmaldosisphiole von 0,4 ml nehmen, landen davon nur 0,1 ml im Auge. Die anderen 0,3 ml werden verworfen, laut Fachinformation. Dieser Verwurf wird aber voll in die Berechnung des Festbetragspreises einbezogen. Dadurch erhalten die Einmaldosen systematisch einen höheren Festbetragspreis, bezogen auf die Tagestherapiekosten, als die Mehrfachdosen.

Was sind die Implikationen dafür, welche Marktdynamik wird das haben? Erstens. Die Unternehmen, die Einmaldosen haben, werden einen verstärkten Fokus auf die Einmaldosen legen. Der Marktanteil dieser Einmaldosen wird steigen. Die Einmaldosen sind schon heute in der Regel teurer als die Mehrfachdosen.

Zweitens. Wenn Alcon für DuoTrav und Travatan den Preis nicht senken kann, kommt es zu einer Zuzahlung der Patienten. Aber wir wissen auch, dass der Faktor heißt: Mehrheitlich wird es zu einer Umstellung der Patienten auf Einmaldosen kommen, was wiederum den Effekt der Erhöhung des Anteils der Einmaldosen verstärken wird.

Drittens. Bedingt durch diese Systematik, können die Unternehmen den Festbetragspreis, den Preis ihrer Packungen bei Einmaldosen, erhöhen. Ich möchte das an einem konkreten Beispiel verdeutlichen. In der Gruppe der Prostaglandin-Analoga gibt es ein Einmaldosispräparat 90 mal 0,4 ml. Das hat heute einen Preis, AVP, von 90 Euro. Nach der aktuellen Logik käme ein Preis von 201 Euro heraus. Das Unternehmen könnte den Wert um mehr als das Doppelte erhöhen. – Das zum Thema Preisverzerrung.

Die wirtschaftlichen Folgen möchte ich an einem konkreten Beispiel darlegen. Gehen wir von einem Behandlungszeitraum von drei Monaten aus, dann gibt es zum Beispiel in der Gruppe der Kombinationen, also der Prostaglandin-Analoga mit Timolol, einmal die Option DuoTrav. Die andere Option wäre ein Einmaldosisbehältnis. Die Preisdifferenz heute beträgt für diese beiden Optionen 26 Euro. Wir haben von DuoTrav an die gesetzlichen Krankenkassen circa 200 000 Packungen im letzten Jahr verkauft. Wenn es zu einer Umstellung kommt, heißt das letztendlich, dass es zu Mehrkosten von 5 Millionen Euro für die gesetzlichen Krankenkassen kommen wird, wenn die Logik so beibehalten wird, und das pro Jahr. Wir wissen auch, Glaukom bedeutet eine Dauertherapie. Das heißt, wir reden nicht von einem Jahr, wir reden von Jahren und Jahren. Bei 10 Jahren sind wir bereits bei 50 Millionen Euro, und das, ohne

dass dieses Unternehmen, das die Einmaldosen anbietet, seinen Preis auf das Festbetragspreisniveau erhöhen würde. De facto könnte es den Preis von 100 Euro auf 153 Euro erhöhen. Die Mehrkosten betrügen dann 16 Millionen Euro. Im Gegensatz hierzu liegen die erwarteten theoretischen Einsparungen in dieser Festbetragsgruppe zwischen 8 und 9 Millionen Euro. Das Fazit ist also ziemlich klar: Wenn es zu dieser Umstellung kommt, sind die Einsparpotenziale aus unserer Sicht sehr schnell aufgezehrt.

Zusammenfassend möchte ich daher zwei Punkte festhalten. Erstens. Aus medizinischen Gründen ist es nicht zielführend und nicht sachgerecht, BAC-haltige und BAC-freie Prostaglandin-Analoga in einer einzigen Festbetragsgruppe zusammenzuführen. Zweitens ist aus unserer Sicht dringend notwendig, einen Korrekturfaktor einzuführen, um dieser möglichen Kostensteigerung vorzubeugen. – Danke

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Hoffman. – Wer möchte als nächstes sprechen? – Herr Vermeer, bitte schön.

**Herr Dr. Vermeer (Hexal):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bin Mitarbeiter der medizinisch-wissenschaftlichen regulatorischen Abteilung. Zur Unterstützung ist Frau Bettina Geiger vom Market Access mit angereist. Zunächst vielen Dank für die Einladung und die Gelegenheit, dass wir nach dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren in dieser mündlichen Anhörung unsere Argumente vortragen.

In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir dem G-BA gegenüber dargelegt, dass wir die Bildung einer gemeinsamen Festbetragsgruppe für die Prostaglandin-Analoga und die Kombination aus Prostaglandin-Analoga und Timolol für unsachgemäß halten. Hier sind wir auf zwei Argumentationsstränge eingegangen, einerseits auf die fehlende Beachtung der therapeutisch relevanten Unterschiede zwischen einzelnen Arzneimitteln der geplanten Festbetragsgruppen und andererseits auf die methodisch falsche Vorgehensweise bei der Berechnung der Vergleichsgrößen. Beide Argumente wurden von unseren Vorrednern bereits dezidiert behandelt. Deshalb möchte ich nur noch auf die zwei wichtigsten Punkte hinsichtlich der therapeutisch relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe eingehen.

Die Zusammensetzung der im Markt befindlichen Prostaglandin-Analoga und der Kombination unterscheidet sich teilweise bei der Verwendung von Konservierungsstoffen. Entweder wird Benzalkoniumchlorid oder Polyquad oder kein Konservierungsstoff verwendet. Hierdurch treten therapierelevante Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen den einzelnen Arzneimitteln auf, die wiederum für die Compliance und die Verträglichkeit der Patienten bei der Langzeittherapie eine wichtige Rolle spielen. Durch die unterschiedlich genutzten Konservierungsstoffe wird somit die therapeutische Vergleichbarkeit der Produkte verhindert. In Anbetracht der dargestellten erheblichen therapielevanten Unterschiede in der Verträglichkeit würde bei Bildung der geplanten Festbetragsgruppe nach dem im Stellungnahmeverfahren vorgestellten Zuschnitt für die BAC-freien Produkte gerade keine geeignete Verordnungsalternative zur Verfügung stehen, da alle anderen Produkte mit Benzalkoniumchlorid konserviert sind oder aber aus einem Einzeldosisbehältnis stammen, welches für viele Patienten eine erschwerte Handhabung darstellt. Die unterschiedliche Anwendung und Handhabung des Tropfbehältnisses hat erhebliche Auswirkungen auf verschiedene Patientengruppen. Form oder Material der Tropfbehältnisse – Mehrverpackungen – der betroffenen Arz-

neimittel setzen oft unterschiedliche Anforderungen der Koordinationsfähigkeit voraus. In Studien an unkonservierten Einmaldosen wurde gezeigt, dass das Tropfbehältnis der Einmaldosen für ältere Patienten schwerer zu handhaben ist als Tropfbehältnisse von Mehrfachdosen. Aufgrund dessen sind Einzeldosisbehältnisse nicht für alle Patienten geeignet. Gerade ältere Glaukom-Patienten haben nicht selten aufgrund von personenbezogenen Begleiterkrankungen wie Tremor, Arthrose oder auch aufgrund mangelnder Kraft in den Fingern eine eingeschränkte Koordinationsfähigkeit. Durch Rückmeldung von Patienten erfahren wir die Unterschiede in der Handhabung von Tropfbehältnissen und die hohe Bedeutung, die einer einfachen und sicheren Handhabung beigemessen wird.

Ein sehr wichtiger Punkt ist der Verwurf bei Einzeldosisbehältnissen, ein großes Thema. Man mag meinen, dass das Thema Verwurf von untergeordneter Bedeutung sei, da dieser schließlich auch bei den Mehrfachdosisbehältnissen der Augentropfen auftreten könne. Das ist im Grundsatz zwar zutreffend, jedoch erreicht der Verwurf bei Eindosispipetten im ophthalmologischen Bereich eine deutlich höhere und keinesfalls mehr zu vernachlässigende Dimension. Wie eine Analyse der einzelnen Fachinformationen der vom Anhörungsverfahren betroffenen Arzneimittel ergibt, beträgt der Verwurf zwischen 33 und 75 Prozent des jeweiligen Inhalts einer einzelnen Eindosispipette. Aufgrund des erheblichen Verwurfs führt die Verwendung von unkonservierten Produkten in Einmaldosisbehältnissen bei der Berechnung der Festbetragsgruppe zu einer eklatanten Spreizung der Festbeträge, die wiederum in der Umsetzung der Festbeträge zu einer Kostensteigerung und Belastung der Versichertengemeinschaft führen kann.

Wie eingangs erwähnt, möchten wir unsere Argumente hinsichtlich der unserer Meinung nach methodisch falschen Vorgehensweise bei der Berechnung der Vergleichsgrößen nicht ausführen, allerdings möchten wir nochmals betonen, dass wir eine Korrektur hinsichtlich der Einzeldosisbehältnisse und der Verwurfsthematik in der angedachten Festbetragsgruppe für unerlässlich halten. Wir bitten um Berücksichtigung unserer medizinischen Argumente. Daher rege ich zu einer kritischen Bewertung der eingebrachten Verfahren zur Festbetragsgruppenbildung an. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Vermeer. – Herr Schmöller, bitte.

**Herr Dr. Schmöller (Santen):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bin bei der Santen GmbH Market Access Manager. Neben mir sitzt Herr Ernst. Auch er ist im Bereich Market Access Europe tätig.

Wir möchten uns bedanken, dass wir heute hier sein dürfen, dass wir mit Ihnen diskutieren können, auch mit unseren Kollegen hier. Es sind schon einige Themen aufgebracht und diskutiert worden, die wir auch ansprechen wollten. Deswegen halte ich mich kurz.

Es gibt zwei Punkte, die wir hervorheben wollten. Das eine geht um unseren Wirkstoff Tafluprost. Wir hatten in der schriftlichen Stellungnahme schon dargelegt, dass wir hier sehen, dass es tatsächlich größere Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen im Bereich der Prostaglandine gibt. Unser Tafluprost zeigt, wie wir dargelegt haben, im Bereich der Tolerabilität durchaus Vorteile auf, die nicht so einfach verglichen werden können, eben auch mit den Prostaglandinen, insbesondere im Bereich der Hyperämieraten.

Der zweite größere Punkt behandelt das Thema der einen Gruppe für konservierungsmittelfreie und konservierungsmittelhaltige Produkte, also Einzeldosisbehältnisse und Multidosishältnisse. Wir haben wie auch unsere Kollegen die Simulation durchgeführt. Zunächst einmal sind wir der Meinung, dass es zu keiner Steigerung kommen sollte, wenn es eine Gruppe mit den Einzeldosisbehältnissen und Multidosishältnissen gäbe, allein deswegen, weil die Preise durch das Preismoratorium nicht einfach erhöht werden können. Das heißt, ein Einsparpotenzial wäre auf jeden Fall da.

Gleichzeitig sehen wir uns insbesondere vor dem Hintergrund unserer Erfahrungen und unserer Diskussion hier in diesem Raum mit Ihnen im Rahmen unseres AMNOG-Verfahrens zur Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol daran erinnert, die Diskussion zu führen, was der Unterschied zwischen konservierungsmittelfrei und konservierungsmittelhaltig ist. Wir hatten damals ähnliche Argumente vorgebracht, wie sie jetzt vorgelegt wurden, haben es auch in einer systematischen Literaturrecherche gebracht. Diese Argumente wurden damals in der finalen Entscheidungsfindung zu unserem Produkt leider nicht berücksichtigt. Deswegen wollten wir daraufhin weisen, dass wir größtes Interesse haben, zu verstehen, wie die Methodik und auch die Entscheidungsfindung in diesem Gremium sind. Denn die Grundlagen für die Entscheidungsfindung sowohl im AMNOG-Prozess wie auch in dem jetzigen Prozess gründen zumindest auf der gleichen Basis, nämlich der Verfahrensordnung. Das heißt, insbesondere zum Thema der Grundlagen für die Gruppenbildung in der Festbetragsgruppenbildung haben wir jeweils die Nichtberücksichtigung von Evidenz. Gleichzeitig ist Basis immer der ATC-Code. Auch hier gibt es keine Unterscheidung zwischen Wirkstoffen, denen ein Konservierungsmittel zugefügt wurde, und solchen, denen keines zugefügt wurde. Von daher freuen wir uns sehr stark auf die weitere Diskussion und eben auch auf den Entscheidungsfindungsprozess. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich glaube, man kann jetzt herauskristallisieren: Jeder nimmt für sich eine therapeutische Verbesserung gegenüber anderen in Anspruch. Das ist, glaube ich, Standardargument. Der Haupteinwand ist, konservierungsmittelfreie und konservierungsmittelhaltige Lösungen können nicht in einer Gruppe einsortiert werden. Wie Sie zu Recht sagen, haben wir uns mit dieser Frage schon einmal beschäftigt. BAC-haltig und BAC-frei ist sehr breit ausgeführt worden. Für mich der Punkt, der sich durch alle Stellungnahmen gezogen hat und der mir eine gewisse Nachdenklichkeit auf die Stirn treibt, ist die Verzerrung, die möglicherweise eintreten kann, mit der Frage: Muss daraus ein Korrekturfaktor abgeleitet werden? Inklusierend stellt sich die Verwurfsproblematik, die wir haben. Das sind, glaube ich, die wesentlichen Punkte, wenn wir von den feinen Verästelungen absehen, die vorgetragen worden sind und die sicherlich in der weiteren Diskussion zu berücksichtigen sind. – Ich frage jetzt in Richtung der Bänke: Gibt es ergänzende Fragen dazu? – Keine. Okay.

Dann haben Sie noch einmal Ihre Einwände vorgetragen. Das waren die Punkte. Wir werden uns damit sehr intensiv beschäftigen müssen und werden uns insbesondere die Wirkungen anschauen müssen, die durch die 0,1er- und 0,3er-Konzentration eintreten können. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, in unseren Entscheidungsprozess einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Dann können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 13.15 Uhr