

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 19. Mai 2011

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	3
B	Bewertungsverfahren	4
1	Bewertungsgrundlagen	4
2	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	4
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme- verfahrens	5
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
1.1	Mündliche Anhörung	19
2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	21
3	Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung	22
4	Auswertung der Stellungnahmen	23
4.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	23
4.2	Würdigung der Stellungnahmen	23
4.2.1	Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit	23
4.2.2	Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit	28
4.2.2.1	Kombinationstherapie 5-ARI plus Alpha-Blocker vs. Monotherapie	31
4.2.2.2	Anwendungsgebiete	33

4.2.3	Sonstige Einwände	38
4.2.3.1	Krankheitsbild Benigne Prostatahyperplasie	38
4.2.4	Weitere Studien/Publicationen	39
4.3	Fazit	40

A Tragende Gründe und Beschluss

B Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 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 G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 27. Juli 2010 bis 27. August 2010 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA 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:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6 83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NMnr (Tranche 2010-05)

Datum:
27. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10586 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2010-05

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

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

27. August 2010

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

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

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

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 Halbsatz 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 eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) 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. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren 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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe: Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer

Wirkstoffe

Dutasterid

Finasterid

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Filmtabletten, Kapseln, Weichkapseln

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
 verschreibungspflichtig
 Filmtabletten, Kapseln, Weichkapseln

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Dutasterid	50,5	101	0,5
Finasterid	505	101	5

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
 verschreibungspflichtig
 Filmtabletten, Kapseln, Weichkapseln

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Dutasterid	0,5	1	0,5
Finasterid	5	1	5

APF = Applikationsfaktor

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2 Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Gruppe: 1 orale Darreichungsformen *

gemeinsames Anwendungsgebiet: **Behandlung und Kontrolle der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH),
Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt und operativen Eingriffen**

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Dutasterid	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt und operativen Eingriffen	kein Mustertext vorhanden		1	
Finasterid	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt und operativen Eingriffen	kein Mustertext vorhanden		1	

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
Preis- und Produktstand: 01.04.2010 / Verordnungen: 2009

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe: Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer

Wirkstoffe

Dutasterid

Finasterid

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Filmtabletten, Kapseln, Weichkapseln

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Preisübersicht zum Wirkstoff Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 440,6 (Basis 2009)
 Umsatz (in Mio. EURO): 33,1

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,0 FTBL				1,0 KAPS		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	30	50	98	100	30	50	90
Präparat										
DUTASTERID ACA GSK (DTSR)		0,00	100,00					46,92	75,45	116,81
DUTASTERID AXICORP GSK (DTSR)	0,20	0,05	100,00							116,86
DUTASTERID BERAG GSK (DTSR)	1,30	0,30	99,95					47,01		116,87
DUTASTERID CC GSK (DTSR)		0,00	99,66					46,99		116,86
DUTASTERID EMRA GSK (DTSR)	5,10	1,16	99,66					47,01	77,08	116,87
DUTASTERID EURIM GSK (DTSR)	5,70	1,29	98,50					47,01	77,08	116,87
DUTASTERID GERKE GSK (DTSR)	0,60	0,14	97,21					46,99	76,98	116,89
DUTASTERID GSK (DTSR)	37,80	8,58	97,07					50,56		125,40
DUTASTERID KOHL GSK (DTSR)	16,80	3,81	88,49					47,03	75,49	116,89
DUTASTERID WESTEN GSK (DTSR)	2,70	0,61	84,68						77,06	116,86
FINASTERID 1A (FNSR)	17,50	3,97	84,07	26,29	38,68		57,96			
FINASTERID ABZ (FNSR)	4,80	1,09	80,10		38,68		57,96			
FINASTERID ACA MSD (FNSR)	0,10	0,02	79,01	47,50	73,54		128,02			
FINASTERID ACIS (FNSR)	0,30	0,07	78,98	28,49	41,27		69,54			
FINASTERID ACTAVIS (FNSR)	47,60	10,80	78,92	29,65	42,61	69,97	75,39			
FINASTERID AL (FNSR)	33,00	7,49	68,11	26,29	38,68		57,96			
FINASTERID APOGEPHA (FNSR)	12,00	2,72	60,62	27,29	39,22		68,28			
FINASTERID BASICS (FNSR)	0,70	0,16	57,90	27,49	39,33		68,65			
FINASTERID BERAG MSD (FNSR)	0,30	0,07	57,74	47,59	73,64		128,10			
FINASTERID BETA (FNSR)	10,80	2,45	57,67	27,19	39,09		64,58			
FINASTERID BIOMO (FNSR)	2,10	0,48	55,22	26,29	38,68		57,96			
FINASTERID CC MSD (FNSR)		0,00	54,74	47,50	73,46		127,97			
FINASTERID CT (FNSR)	7,90	1,79	54,74	26,29	38,68		57,96			
FINASTERID ESPARMA (FNSR)	12,30	2,79	52,95	28,74	41,54		69,88			
FINASTERID EURIM MSD (FNSR)	1,00	0,23	50,16		73,61		128,10			
FINASTERID EURIM STADA (FNSR)	0,70	0,16	49,93				58,01			
FINASTERID HEUMANN (FNSR)	6,60	1,50	49,77	26,29	38,68		57,96			
FINASTERID HEXAL (FNSR)	42,30	9,60	48,28	29,65	42,61		75,39			
FINASTERID KOHL (FNSR)	1,40	0,32	38,67			125,60				
FINASTERID KOHL MSD (FNSR)	0,60	0,14	38,36	47,59	73,61		128,50			
FINASTERID MIBE (FNSR)	4,50	1,02	38,22	28,49	41,27		69,54			
FINASTERID MSD (FNSR)	5,80	1,32	37,20	55,99	86,63		143,50			
FINASTERID MTK MSD (FNSR)	0,20	0,05	35,88	47,59	73,61		128,50			
FINASTERID MYLAN (FNSR)	8,20	1,86	35,84	26,29	38,68		57,96			

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2010

Preisübersicht zum Wirkstoff Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 440,6 (Basis 2009)
 Umsatz (in Mio. EURO): 33,1

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,0 FTBL				1,0 KAPS		
				30	50	98	100	30	50	90
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.							
FINASTERID PFLEGER (FNSR)	30,80	6,99	33,98	28,60	41,38		69,65			
FINASTERID RATIO (FNSR)	31,30	7,10	26,99	29,65	42,61		75,39			
FINASTERID SANDOZ (FNSR)	12,90	2,93	19,88	29,65	42,61		75,39			
FINASTERID STADA (FNSR)	27,80	6,31	16,95	26,29	38,68	62,75	64,19			
FINASTERID TAD (FNSR)	20,40	4,63	10,64	29,71	39,21	67,08	68,25			
FINASTERID TEVA (FNSR)	0,80	0,18	6,01	26,29	38,68		57,96			
FINASTERID UROPHARM (FNSR)	5,30	1,20	5,83	28,50	41,26		69,56			
FINASTERID WESTEN MSD (FNSR)	0,40	0,09	4,63	47,58	73,61		128,09			
FINASTERID WINTHROP (FNSR)	20,00	4,54	4,54	29,65	42,61		75,39			
Summen (Vo in Tsd.)	440,60			11,30	25,90	2,90	330,30	4,10	1,20	64,90
Anteilswerte (%)				2,56	5,88	0,66	74,97	0,93	0,27	14,73

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2010

1.1 Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10696 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr
(Tranche 2010-05)

Datum:
8. März 2011

Mündliche Sachverständigen-Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 8. März 2011 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX und X bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2

- Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1 (Neubildung)

die nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen.

Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Die Anhörung findet statt

**am 12. April 2011
von 11:00 bis 11:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten **Teilnahmeerklärung bis zum 25. März 2011** per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. Eine nicht oder verspätet

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

abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss „Arzneimittel“ nicht zur Anhörung.

In der Anhörung am 12. April 2011 haben Sie die Gelegenheit, zu medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten mündlich Stellung zu nehmen, die aus Ihrer Sicht für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung **zu Ihrem o. g. einzugruppierenden patentgeschützten Wirkstoff** gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Dieses mündliche Statement ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme. Sie können deswegen auch davon ausgehen, dass die im Rahmen des schriftlichen Stellungsverfahren nach § 35 Abs. 2 SGB V eingereichten Stellungnahmen den Mitgliedern des Unterausschusses „Arzneimittel“ bereits bekannt sind und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sie sollten daher die mündliche Anhörung nutzen, in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren (Stellungnahmefrist 27. August 2010) ergeben haben.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) als auch per Fax (030 275838205) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Dr. Mahnecke.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Rückantwort bis spätestens 25. März 2011
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Teilnahmeerklärung

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Nina Mahnecke

Telefon: 030 275 838 218
Telefax: 030 275 838 205
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de
Datum: 8. März 2011

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von
Festbetragsgruppen, hier:

- Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1, Stufe 2
(Neubildung)

am 12. April 2011 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss.

Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:

Name in Blockschrift

Institution

Name in Blockschrift

Institution

Unterschrift

Name in Blockschrift

Institution/Stempel

2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	27.08.2010 (vorab per E-Mail 26.08.2010) und 30.09.2010 (vorab per E-Mail 28.09.2010) und 15.11.2010

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

3 Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
Es sind keine Anmeldungen Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
Es sind keine Anmeldungen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

4 Auswertung der Stellungnahmen

4.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

4.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren und die den Stellungnahmen beigefügten Literaturquellen durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

4.2.1 Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit

Einwand (1):

Dutasterid hemmt beide Isoenzyme mit einer 45-fach höheren Affinität zum Typ-1 und einer 2-fach höheren Affinität zu Typ 2 als Finasterid. Daraus ergibt sich eine wesentlich stärkere DHT-Senkung im Serum durch Dutasterid, nämlich 94,7 % versus 70,8 % durch Finasterid. Die stärkere DHT-Suppression ist ebenfalls intraprostatisch festzustellen.

Dies zeigt, dass durch die Hemmung beider Isoenzyme, die Dutasterid durch seine chemischen Eigenschaften bewirken kann und die dadurch bedingte stärkere Suppression des DHT-Spiegels es sowohl zu einem schnelleren Wirkungseintritt als auch zu einer stärkeren Prostatavolumenreduktion kommt.

Bewertung:

Mathers und Sommer, In: Fricke U, Klaus W (Ed). Neue Arzneimittel Fakten und Bewertungen von 2000-2003 zugelassenen Arzneimitteln Band 15, 2006, ist ein Buchkapitelauszug zum Wirkstoff Dutasterid. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Vielmehr wird von den Autoren selbst angegeben, dass direkt vergleichende Studien nicht vorliegen. Aus bisher vorliegenden placebokontrollierten Einzelstudien ergeben sich keine auffälligen Unterschiede in der klinischen Langzeitwirkung zwischen den beiden Wirkstoffen, so die Autoren. Weiterhin wird ausgeführt, dass es für den klinischen Alltag von Bedeutung ist, dass es keine eindeutige Korrelation zwischen Prostatavolumen und der klinischen Symptomatik (*Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS) gibt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

GSK Study ARIF 4012, <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/892.pdf>, Zugriff am 25.01.2011, ist ein 3-seitiger Registerbericht über eine im Januar 2004 beendete sechswöchige in Frankreich durchgeführte multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie zum Vergleich von Dutasterid (0,5 mg, n = 9) vs. Finasterid (5 mg, n = 12) bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH). Nach Angaben im Registerbericht ist die Studie bisher nicht publiziert worden. Die vorliegende 3-seitige Zusammenfassung erlaubt es nicht, eine abschließende valide Bewertung der Studie vorzunehmen. Unter anderem kann aufgrund der derzeit nicht vorliegenden Informationen nicht geprüft werden, ob die Methodik internationalen Standards entspricht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Wurzel et al., Prostate Cancer Prostatic Dis 2007, beschreiben eine multizentrische (sechs Zentren in den USA), doppelblinde Studie mit 43 Männern (≥ 50 Jahre), die eine BPH haben. Die Patienten erhielten 0,5 mg Dutasterid/Tag (n = 22) vs. Placebo (n = 21) über einen Zeitraum von drei Monaten. Im Anschluss an die dreimonatige Phase unterzogen sich die Patienten einer transurethralen Prostataresektion (TURP). Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei der fünf Autoren sind der Fa. GSK zugehörig.

Djavan und Mirone, European urology supplements 2006, beschreiben u. a. eine von Clark et al. (2004) veröffentlichte doppelblinde Phase-II-Studie, die eine Dosisfindungsstudie über einen Zeitraum von sechs Monaten darstellt: (0,01 bis 5 mg Dutasterid) vs. Finasterid 5 mg vs. Placebo, s. u. Wie die Autoren selbst anführen, sind die zur Verfügung stehenden Daten aus direkt vergleichenden Studien begrenzt und eine Überlegenheit von Dutasterid vs. Finasterid ist nicht belegt: „*However, data from directly comparative studies on finasteride and dutasteride are limited and do not provide conclusive evidence of superiority.*“ Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Clark et al., J Clin Endocrinol Metab 2004, beschreiben eine multizentrische (22 Zentren in den USA und Kanada), doppelblinde Phase-II-Studie, die eine Dosisfindungsstudie über einen Zeitraum von 24 Wochen darstellt: (fünf verschiedene Dosen in der Spanne von 0,01 bis 5 mg) Dutasterid vs. Finasterid 5 mg vs. Placebo. Eingeschlossen wurden Männer \geq 50 Jahre mit einer BPH. Als Endpunkte wurde die Dihydrotestosteron (DHT)-Serum-Konzentration, LH-Konzentration, Pharmakokinetik von Dutasterid sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Dutasterid untersucht. Aufgrund des hypothesengenerierenden Studiendesigns der Phase-II-Dosisfindungsstudie ist diese nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung von Dutasterid vs. Finasterid zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Fünf der sechs Autoren sind der Fa. GSK zugehörig.

Einwand (2):

Es zeigt sich ein Unterschied in der Elimination der Substanzen. Während Finasterid eine Eliminationshalbwertszeit von 6 Stunden bei Männern im Alter von 18-60 J. und eine leicht höhere (von ca. 8 Stunden) bei den älteren Patienten aufweist, zeigt Dutasterid eine dosisabhängige Elimination und weist unter therapeutischen Konzentrationen eine Halbwertszeit von 3-5 Wochen auf.

Dutasterid und Finasterid unterscheiden sich auch in der Bioverfügbarkeit.

Bewertung:

Die vorgelegten und aktuell verfügbaren Fachinformationen von Proscar® 5 mg Filmtabletten (Stand Juni 2010) und Avodart® 0,5 mg Weichkapseln (Stand März 2010) wurden in die Bewertung mit einbezogen.

Die Publikation von **Mathers und Sommer**, 2006, wurde bereits unter Einwand 1 bewertet, s. o.

Dutasterid hat eine Halbwertszeit von drei bis fünf Wochen, wobei die Elimination altersabhängig ist. Dass die im Vergleich zur Halbwertszeit von Finasterid mit zehn Stunden lange Eliminationszeit einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat, ist nicht belegt. Vielmehr kann die lange Eliminationszeit eine klinische Relevanz für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sein (vgl. Mathers und Sommer, 2006). Die absoluten Bioverfügbarkeiten werden in den vorgelegten und aktuell verfügbaren Fachinformationen von Proscar® 5 mg Filmtabletten (Stand Juni 2010) und Avodart® 0,5 mg Weichkapseln (Stand März 2010) mit „etwa 80 %“ für Proscar® 5 mg Filmtabletten und mit „ungefähr 60 %“ für Avodart® 0,5 mg Weichkapseln angegeben. Dass der Unterschied in der absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 20 Prozentpunkten einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat, ist nicht belegt.

Einwand (3):

Unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften (siehe § 17 Abs. 1 G-BA VerfO) sowie ein aufgrund der Interaktion mit beiden für die Wirkung relevanten Isomeren der 5-alpha-Reduktase unterschiedliche pharmakodynamische Eigenschaften (siehe § 17 Abs. 1 Nr. 2 G-BA VerfO) belegen damit einen nicht vergleichbaren Wirkungsmechanismus von Finasterid und Dutasterid.

Aufgrund von zwischen Finasterid und Dutasterid verschiedenen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sind die Voraussetzungen für eine Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V nicht erfüllt.

Bewertung:

„Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich“ (4. Kapitel § 17 VerFO des G-BA). Dutasterid und Finasterid sind kompetitive Inhibitoren der Steroid-5-alpha-Reduktase, welche in zwei Isoformen vorkommt. Dutasterid hemmt die Typ-1-Steroid-5-alpha-Reduktase zwar mit einer 45-fach höheren Affinität als Finasterid, allerdings kommt diese Isoform jedoch hauptsächlich in der Haut und Leber und nur in geringer Menge in der Prostata vor. Die Typ-2-Steroid-5-alpha-Reduktase wird von Dutasterid mit einer zweifach höheren Affinität vs. Finasterid gehemmt. Es liegen keine Belege vor, dass die höhere Affinität zu den einzelnen Isoenzymen einen klinisch relevanten Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat. Die Wirkstoffe Dutasterid und Finasterid sind pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus und darüber hinaus eine vergleichbare Kinetik zugrunde liegt.

„Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.“ (4. Kapitel § 18 VerFO des G-BA) Dutasterid und Finasterid sind 4-Azasteroide und strukturell dem Testosteron ähnlich; die beiden einzugruppierenden Wirkstoffe unterscheiden sich lediglich durch einen Substituenten an der Carboxamid-Seitenkette in Position 17 voneinander, somit ist die chemische Verwandtschaft gegeben.

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 VerFO des G-BA) Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit ist durch einen vergleichbaren Wirkmechanismus und das gemeinsame Anwendungsgebiet „Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH)“ gegeben.

Wie auch von **Berges et al.**, Urologe 2009, zu den beiden Wirkstoffen Dutasterid und Finasterid angeführt: *„Sie lassen sich sowohl durch eine Selektivität für Isoenzyme als auch durch ihre pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden. Diese Unterschiede haben jedoch keinen Einfluss auf die Verabreichung, Wirksamkeit oder Verträglichkeit der einzelnen Präparate.“*

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Eingruppierung von Dutasterid und Finasterid in die Festbetragsgruppe „Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2“ den Anforderungen nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V entspricht.

4.2.2 Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit

Einwand (4):

Aus der Gegenüberstellung wird ersichtlich, dass insbesondere bei den Parametern Reduktion der Prostatagröße, Verbesserung des Harnflusses oder auch Symptomlinderung eine stärkere Wirksamkeit von Dutasterid im Vergleich zu Finasterid gezeigt werden kann. Der Autor kommt zum Ergebnis, dass durch den Vergleich der Studien „(...) darüber hinaus Dutasterid und Finasterid keine klinisch signifikant unterschiedlichen Profile an unerwünschten Ereignissen aufzuweisen scheinen“.

Der Vergleich der verfügbaren Evidenz von Finasterid und Dutasterid hinsichtlich der Parameter Reduktion der Prostatagröße, Verbesserung des Harnflusses und Symptomlinderung das Risiko BPH-bedingter Operationen zeigt eine stärkere Wirksamkeit von Dutasterid sowie einen damit verbundenen höheren Patientennutzen im Vergleich zu Finasterid auf.

Bewertung:

Nickel, Rev Urol 2004, ist ein narrativer Review zum Vergleich klinischer Studien zu Finasterid und Dutasterid. Der Autor bezieht sich u. a. auf die Studie von Clark et al. (2004; s. Bewertung unter Einwand 1). Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wird vom Autor wie folgt beschrieben: *„Eine randomisierte, aktiv kontrollierte Doppelblind-Studie (Enlarged Prostate International Comparative Study), die eine 12-monatige Therapie mit Dutasterid und Finasterid verglich, wurde in Europa und Kanada durchgeführt, um die europäischen Zulassungserfordernisse zu erfüllen. Hauptzielkriterium der Studie war die Änderung des Prostatavolumens in Jahr 1, daneben wurden jedoch weitere Daten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit erhoben. Im Rahmen der Studie wurden 1.630 Patienten mit BPH für eine 12-monatige Behandlung mit entweder 0,5 mg/Tag Dutasterid (n = 813) oder 5 mg/Tag Finasterid (n = 817) randomisiert.*

Insgesamt schlossen 1.454 Patienten die 12-monatige Doppelblindphase der Studie ab [719 unter Dutasterid (88 %) und 735 unter Finasterid (90 %)]. Die Daten dieser Vergleichsstudie wurden nicht auf internationalen Kongressen vorgestellt. Sowohl in der Dutasterid- als auch in der Finasterid-Studie zeigte sich in der Intention-to-treat-(ITT)Population in Monat 12 eine Reduktion des Prostatavolumens gegenüber den Ausgangswerten. Der Unterschied zwischen den beiden Substanzen war statistisch nicht signifikant. Dutasterid erzielte eine numerisch ausgeprägtere Besserung der Symptome und Harnflussraten als Finasterid, die jedoch nicht statistisch signifikant war.“ Siehe auch Bewertung unten von GSK Study ARIF 40001. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

GSK Study ARIF 40001, <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/914.pdf>, Zugriff am 26.01.2011, ist ein 6-seitiger Registerbericht über eine im Oktober 2000 beendete einjährige, multizentrische (134 Zentren in 27 Ländern), randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie zum Vergleich von Dutasterid (0,5 mg, n = 813) vs. Finasterid (5 mg, n = 817) bei Patienten \geq 50 Jahre mit BPH. An die einjährige doppelblinde Phase schloss sich eine zweijährige offene Phase an, deren Ergebnisse jedoch nicht in dem Registerbericht aufgeführt sind. Als Zusammenfassung findet sich in der Publikation folgendes: *„These data suggest that dutasteride 0.5 mg reduces prostate volume and improves peak urine flow and lower urinary tract symptoms (LUTS), as assessed by improvement in AUA-SI score. Dutasteride exhibited a similar efficacy and safety profile to finasteride 5 mg, which is a licensed treatment for BPH. Therefore these data suggest that dutasteride 0.5 mg will be a useful additional treatment for individuals with LUTS secondary to BPH.“* Daraus lässt sich schließen, dass keine signifikante Überlegenheit von Dutasterid vs. Finasterid festgestellt werden konnte. Die vorliegende 6-seitige Zusammenfassung erlaubt es nicht, eine abschließende valide Bewertung der Studie vorzunehmen. Unter anderem kann aufgrund der derzeit nicht vorliegenden Informationen nicht geprüft werden, ob die Methodik internationalen Standards entspricht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Einwand (5):

In zwei großen retrospektiven Analysen von Fenter et al. sowie Issa et al. wurden die Raten an akutem Harnverhalt (AUR) und BPH-bedingten Operationen von Patienten, die

an Studien teilnehmen und entweder mit Finasterid oder Dutasterid behandelt wurden, miteinander verglichen. Nach einem Jahr Behandlung war die AUR-Rate von Dutasterid-behandelten Patienten niedriger (12 %) als bei den Finasterid-Patienten (14,7 %). Das Risiko für BPH-bedingte Operationen betrug unter Dutasterid 3,9 % vs. 5,1 % bei Finasterid.

Die Arbeit von Issa et al konnte zeigen, dass es unter Dutasterid zu einer um 49,1 % geringeren Wahrscheinlichkeit für eine AUR (vs. Finasterid) und zu einer um 45,1 % geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Prostata-OP (vs. Finasterid) kam.

Dutasterid zeigt vs. Finasterid geringere Raten und eine geringere Wahrscheinlichkeit von akutem Harnverhalt und BPH-bedingter Operationen.

Durch die retrospektiven Datenanalysen zeigen sich die stärkere Wirksamkeit von Dutasterid im Sinne eines schnelleren Wirkungseintrittes sowie einer stärkeren Prostata-volumenreduktion in vergleichbaren Zeiträumen sowie eine geringere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen wie AUR und BPH-bedingte Operationen.

Bewertung:

Fenter et al., Am J Manag Care 2008, beschreiben eine retrospektive Analyse mit Daten aus dem Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2006 (Ingenix Lab/Rx database) zum Vergleich von Dutasterid (0,5 mg, n = 2 545) vs. Finasterid (5 mg, n = 2 545) bei Patienten \geq 65 Jahre mit „enlarged prostate (EP)“; die Ergebnisse werden für einen adjustierten 1-Jahres-Zeitraum berichtet. Die Einnahme von Alpha-Rezeptorenblockern wurde bei der Analyse nicht berücksichtigt. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Eine Autorin ist der Fa. GSK zugehörig; mehrere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Issa et al., Am J Manag Care 2007, beschreiben eine retrospektive Analyse mit Daten aus dem Zeitraum von Januar 1999 bis März 2005 (PharMetrics Integrated Medical and

Pharmaceutical Database (PIMPD; Watertown, Mass) zum Vergleich von Dutasterid (0,5 mg, n = 366) vs. Finasterid (5 mg, n = 1 626) bei Patienten \geq 50 Jahre mit BPH; die Ergebnisse werden für einen 1-Jahres-Zeitraum berichtet. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Angaben zu möglichen Interessenkonflikten fehlen.

4.2.2.1 Kombinationstherapie 5-ARI plus Alpha-Blocker vs. Monotherapie

Einwand (6):

Sowohl mit Finasterid als auch mit Dutasterid wurden große Studien auch in Kombination mit einem α -Blocker durchgeführt (die MTOPS-Studie – Medical Therapy of Prostatic Symptoms – untersuchte die Wirksamkeit von Finasterid mit Doxazosin und CombAT – Combination of Avodart and Tamsulosin – die Wirksamkeit von Dutasterid und Tamsulosin). Beide Studien haben die Wirksamkeit auf Patienten unter Monotherapie mit dem jeweiligen Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer untersucht. Auch aus diesen Studien lassen sich im Studienvergleich Erkenntnisse zur besseren, bzw. effektiveren Wirksamkeit von Dutasterid gewinnen.

Auch im Vergleich aus großen randomisierten klinischen Vergleichsstudien lässt sich zeigen, dass Dutasterid seine Wirksamkeit stärker und schneller entfaltet als Finasterid. Dutasterid zeigt im Vergleich zu Finasterid ein geringeres Risiko für akuten Harnverhalt vs. Standardtherapie (α -Blocker-Monotherapie).

Des Weiteren konnte in der MTOPS-Studie gezeigt werden, dass die Symptomverbesserung bei nur durch Finasterid behandelten Patienten auch nach einer 4-jährigen Behandlungsdauer dem α -Blocker (in dem Fall Doxazosin) unterlegen war.

Die mit einer Dutasterid-Monotherapie behandelten Patienten konnten eine spürbare Besserung bereits im ersten Jahr erfahren und hatten ein signifikant besseres Ergebnis nach 2 Jahren Behandlungsdauer vs. den Patienten unter Tamsulosin-Monotherapie. Diese Symptomverbesserung war nachhaltig und konsistent bis zum Ende der Studie (48 Monate; -5,3 vs. -3,8 Punkte Unterschied im IPSS).

Bewertung:

Roehrborn et al., Eur Urol 2010, beschreiben eine 4-jährige multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie (*CombAT Study*) mit dem Vergleich von Dutasterid (0,5 mg) vs. Tamsulosin (0,4 mg) vs. Kombination Dutasterid (0,5 mg) mit Tamsulosin (0,4 mg) bei Männern ≥ 50 Jahre mit einer BPH; ein Placeboarm war nicht in die Studie eingeschlossen. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der Autoren sind der Fa. GSK zugehörig, weitere drei Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. GSK ist durch Finanzierung und Mitautorenschaft an der Studie beteiligt.

McConnell et al., N Engl J Med 2003, beschreiben eine multizentrische (17 Zentren), randomisierte, doppelblinde Langzeitstudie (mittleres *follow-up* 4,5 Jahre) mit 3 047 Männern ≥ 50 Jahre mit BPH zum Vergleich von Doxazosin vs. Finasterid vs. Kombination von Doxazosin und Finasterid vs. Placebo. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde finanziell vom National Institutes of Health sowie den Fa. Merck und Pfizer unterstützt. Mehrere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Die Studie von **Issa et al.**, 2007, wurde bereits unter Einwand 5 bewertet, s. o.

Einwand (7):

Die Daten aus der PLESS-Studie zeigen, dass durch eine Finasterid-Monotherapie eine spürbare Symptomlinderung (üblicherweise eine Minderung des Scores um 3 Punkte, gemessen anhand des AUA-SI Scores) erst nach 24 Monaten (nach Beginn der Therapie) erreicht werden konnte.

Bewertung:

McConnell et al., N Engl J Med 1998, beschreiben eine multizentrische (95 Zentren), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Langzeitstudie über einen Zeitraum von vier Jahren mit 3 040 männlichen BPH-Patienten zum Vergleich von Finasterid (5 mg, n = 1 524) vs. Placebo (n = 1 516). Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei Autoren sind der Fa. Merck zugehörig. Mehrere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde finanziell von der Fa. Merck unterstützt.

Barry et al., J Urol 1995, untersuchen den Zusammenhang zwischen dem *American Urological Association (AUA) symptom index* bzw. dem *benign prostatic hyperplasia (BPH) impact index* und der Selbsteinschätzung von männlichen Patienten ≥ 45 Jahre mit BPH. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde finanziell von den Fa. Merck & Co., Abbott Laboratories und der *Agency for Health Care Policy and Research* unterstützt.

4.2.2.2 Anwendungsgebiete

Einwand (8):

Finasterid ist erst bei Patienten mit einem Prostatavolumen (PV) ab ca. 40 ml zugelassen, während Dutasterid bei Patienten mit einem PV ≥ 30 ml eingesetzt werden kann.

Bewertung:

Die vorgelegten und aktuell verfügbaren Fachinformationen von Proscar[®] 5 mg Filmtabletten (Stand Juni 2010) und Avodart[®] 0,5 mg Weichkapseln (Stand März 2010)

wurden in die Bewertung mit einbezogen. Darin finden sich bzgl. des Prostatavolumens folgende Angaben:

Avodart® 0,5 mg Weichkapseln (Stand März 2010)

4.1 Anwendungsgebiete

„Zur Behandlung mäßiger bis schwergradiger Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Zur Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt und operativen Eingriffen bei Patienten mit mäßigen bis schweren BPH-Symptomen. Informationen über die Wirksamkeit der Behandlung und die in klinischen Studien untersuchten Patientenpopulationen siehe Abschnitt 5.1.“

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien

„Die Prostatagröße der Patienten betrug ≥ 30 ml, die PSA-Werte lagen im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml“

„Avodart 0,5 mg/Tag (n = 1 623), Tamsulosin 0,4 mg/Tag (n = 1611) oder die Kombination von Avodart 0,5 mg plus Tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) wurde bei männlichen Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen von BPH, die in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, parallelen Studie ein Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml hatten, bewertet.“

Proscar® 5 mg Filmtabletten (Stand Juni 2010)

4.1 Anwendungsgebiete

„Zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Zur Reduzierung des Risikos einer akuten Harnretention und BPH-bedingter chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen einer BPH (siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften). PROSCAR® sollte bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata (Prostatavolumen ab ca. 40 cm³) angewendet werden.“

Gemäß der AWMF-S2-Leitlinie Urologie: Therapie des Benigen Prostata-Syndroms (BPS; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-035l_S2e_Benignes_Prostata-

syndrom_Therapie_Leitlinientext.pdf, Zugriff am 21.02.2011) profitieren besonders Patienten mit einem Prostatavolumen von 30 ml oder mehr von einer Therapie mit 5-alpha-Reduktasehemmern, dabei wird zwischen den beiden Substanzen nicht unterschieden. Die Formulierung in der Fachinformation von Proscar® 5 mg Filmtabletten ist als Empfehlung zu verstehen und kein zwingendes „Einschlusskriterium“.

Einwand (9):

Bei der Plazebo-kontrollierten, doppelblinden REDUCE-Studie konnte nachgewiesen werden, dass durch die Einnahme von Dutasterid über 4 Jahre, bei Patienten mit entsprechendem Risiko ein Prostata-Karzinom zu erleiden, das Risiko an eben diesen Tumor zu erkranken um 22,8 %, reduziert werden konnte, ohne die Rate an High-grade-Tumoren statistisch signifikant zu erhöhen. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass GSK aufgrund dieser Ergebnisse einen Zulassungsantrag für eine Indikationserweiterung von Dutasterid (Avodart®) (Einsatz zur Risiko-Reduktion des Prostata-Karzinoms) bei der FDA und EMA bereits gestellt hat. Die entsprechende Zulassung wird für das 1. Quartal 2011 erwartet. Dutasterid wird damit der einzige Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer sein, der in Deutschland zur Prostata-Karzinom-Prävention zugelassen sein wird. In unseren Augen stellt dies die nicht wegzudiskutierende und essentielle medizinische Überlegenheit von Dutasterid klar heraus und unterstreicht damit erneut die Nicht-vergleichbarkeit von Dutasterid und Finasterid.

Dutasterid zeigte in der REDUCE-Studie eine signifikante Senkung des Prostata-karzinom-Risikos ohne die Anzahl an High-Grade-Tumoren über 4 Jahre signifikant zu erhöhen.

Des Weiteren sind auf Basis des oben Beschriebenen weitere Studien zur Untersuchung bei der (supportiven) Therapie des Prostata-Karzinoms begonnen worden, die teilweise noch laufen und deren Ergebnisse ab dem Jahr 2011 erwartet werden. Rationale hierfür ist die Annahme, dass durch Dutasterid die Karzinom-Progression verzögert werden kann.

Bewertung:

Thomas et al., Prostate 2005, beschreiben eine experimentelle Studie zur Untersuchung der Expression der beiden Steroid-5-alpha-Reduktase-Isoenzyme bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie u. a. BPH und Prostatakarzinom. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor ist der Fa. GSK zugehörig. Die Studie wurde finanziell von der Fa. GSK unterstützt.

Titus et al., Clin Cancer Res 2005, beschreiben eine experimentelle Studie zur Untersuchung der Expression und der Enzymaktivität der beiden Steroid-5-alpha-Reduktase-Isoenzyme bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie u. a. dem Wiederauftreten des Prostatakarzinoms. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Andriole et al., N Engl J Med 2010, beschreiben eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (REDUCE-Studie) mit Dutasterid (0,5 mg, n = 4 105) vs. Placebo (n = 4 126) mit Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einem PSA-Wert von 2,5 bis 10 ng/mL über einen Zeitraum von vier Jahren. Nach vier Jahren wird die relative Risikoreduktion ein Prostatakarzinom zu entwickeln mit 22,8 % für Dutasterid vs. Placebo angegeben. In den Jahren drei und vier des Studienzeitraums wird das Auftreten von Tumoren mit einem Gleason-Score Grad von 8-10 mit 12 für Dutasterid vs. 1 für Placebo angegeben ($p = 0,003$). Darüber hinaus führte Dutasterid vs. Placebo zu vermehrtem Auftreten von Herzinsuffizienzen. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der Autoren sind der Fa. GSK zugehörig; die Studie wurde von der Fa. GSK finanziell unterstützt. Mehrere Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Andriole, Urology 2009, beschäftigt sich in einem narrativen Review mit zentralen Studien zur Prostatakarzinomreduktion. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt einen möglichen Interessenkonflikt an.

Thompson et al., N Engl J Med 2003, beschreiben eine multizentrische (221 Zentren), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Finasterid (5 mg, n = 9 423) vs. Placebo (n = 9 459) mit Männern im Alter von ≥ 55 Jahren mit einem PSA-Wert von ≤ 3 ng/mL über einen Zeitraum von sieben Jahren. Nach sieben Jahren wird die relative Risikoreduktion ein Prostatakarzinom zu entwickeln mit 24,8 % für Finasterid vs. Placebo angegeben. Das Auftreten von Tumoren mit einem Gleason Score Grad von 7-10 war in der Finasteridgruppe signifikant erhöht. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Cohen et al., J Natl Cancer Inst 2007, beschreiben eine post-hoc-Analyse zur Fragestellung des Zusammenhangs des vermehrten Auftretens von Tumoren des Gleason-Score Grades 7-10 während der *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), s. o. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Sechs der sieben Autoren sind der Fa. Merck zugehörig.

Choo et al., Prostate 2007, beschreiben eine einarmige prospektive Kohortenstudie zum Vergleich des Gleason-Scores zwischen initialer Biopsie und Folgebiospien bei einem Prostatakarzinom mit Tumoren eines Gleason-Scores Grad 4-7. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiv, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Studie wurde von der *Prostate Cancer Research Foundation* und der Fa. Astra-Zeneca finanziell unterstützt.

Die Studie von **McConnell et al.**, 2003, wurde bereits unter Einwand 6 bewertet, s. o.

Die vom Stellungnehmer mit Datum vom 30. September 2010 eingereichte Ergänzung zur Stellungnahme vom 27. August 2010 macht Ausführungen zu einer von der FDA empfohlenen neuen histopathologischen Auswertung unter Anwendung eines modifizierten Gleason-Score-Systems. Die Ergebnisse wurden bisher – wie vom Stellungnehmer angegeben – nicht publiziert.

Wie sich aus den o. g. aktuell verfügbaren Fachinformationen entnehmen lässt, ist Dutasterid in Deutschland derzeit nicht für das Anwendungsgebiet „Prostata-Karzinom-Prävention“ zugelassen, sodass die vorgebrachten Argumente zur therapeutischen Verbesserung aufgrund eines weiteren Anwendungsgebietes per se nicht greifen. Darüber hinaus sind „Wirkstoffe [...] pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 Verfo des G-BA) Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit ist aktuell durch einen vergleichbaren Wirkmechanismus und das gemeinsame Anwendungsgebiet „Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH)“ gegeben.

4.2.3 Sonstige Einwände

4.2.3.1 Krankheitsbild Benigne Prostatahyperplasie

Einwand (10):

Es werden allgemeine Ausführungen zu Pathophysiologie der BPH und der Rolle der 5-alpha-Reduktase-Hemmer gemacht.

Bewertung:

Schweikert und Tunn, In: Höfner et al., Benigne Prostatahyperplasie, Springer 2000, ist ein Buchkapitelauszug (Endokrinologie) aus dem Buch „Benigne Prostatahyperplasie“. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Bartsch et al., Eur Urol 2000, machen allgemeine Ausführungen zum Zusammenhang zwischen DHT und der Hemmung der Steroid-5-alpha-Reduktase bei BPH. Es werden u. a. die Ergebnisse einer hypothesengenerierenden Phase-II-Studie (Clark et al., 1999) mit verschiedenen Konzentrationen der Substanz GI198745 (Dutasterid) berichtet. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor ist der Fa. Glaxo Wellcome Inc. zugehörig.

Berges et al., Urologe 2009, ist die Leitlinie der Deutschen Urologen „Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS)“. Wie von den Autoren selbst ausgeführt, gibt es *„[i]nsgesamt [...] auch unter Einschluss einer direkten Vergleichsstudie keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen Dutasterid und Finasterid in Bezug auf Wirksamkeit oder Verträglichkeit“*.

4.2.4 Weitere Studien/Publicationen

Die Studie von **Roehrborn et al.**, J Urol 2008, ist der Stellungnahme beigelegt, wird jedoch nicht zitiert. Hierbei handelt es sich um die Auswertung der CombAT-Studie (s. o.) nach Ablauf von zwei Jahren. Ein direkter Vergleich von Dutasterid vs. Finasterid mittels einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit patientenrelevanten Endpunkten ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Alle Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. GSK finanziell unterstützt.

4.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Es liegen keine Belege vor, die eine signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Dutasterid vs. Finasterid zeigen. Die Voraussetzung nach § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 SGB V liegt somit für den unter Patentschutz stehenden Wirkstoff Dutasterid nicht vor. Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist sachgerecht ist und entspricht den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V.