

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 18. August 2011

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
B	Bewertungsverfahren	4
1	Bewertungsgrundlagen	4
2	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	4
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
1.1	Mündliche Anhörung	28
2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	42
3	Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung.....	42
4	Auswertung der Stellungnahmen	43
4.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	43
4.2	Würdigung der Stellungnahmen.....	43
4.2.1	Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit.....	43
4.2.2	Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit	46
4.2.3	Patentschutz	53

4.2.4	Sonstige Einwände	54
4.2.4.1	Krankheitsbild Benignes Prostatasyndrom.....	54
4.2.5	Einwände zur Vergleichsgröße	56
4.2.6	Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung	57
4.3	Fazit.....	62

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 Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2“ 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 7. Dezember 2010 bis 14. Januar 2011 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)	Ubierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
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**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
„Arzneimittel“

Besuchsadresse:
Wagelystraße 8
10523 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 2010-08)

Datum:
7. Dezember 2010

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2010-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - o Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2, in Stufe 2
(Eingruppierung Wirkstoff und Darreichungsform)
 - o Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
(Eingruppierung Wirkstoff/Salz)
 - o Fluorchinolone, Gruppe 2, in Stufe 2
(Eingruppierung Darreichungsform)

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

14. Januar 2011

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 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 beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	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 Internetdoku-ment</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-Doku-ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

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:	

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes und einer neuen Darreichungsform

Stufe: 2

Wirkstoffgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparate-name	Hersteller	Festbetragsgruppe
Alpha-Rezeptorenblocker Silodosin	Hartkapseln	4 mg = 0,7 wvg 8 mg = 1,3 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	20 50 100	Urorec	Merckle Recordati	2

Anlage

Wirkstoffgruppe:

Alpha-Rezeptorenblocker

Festbetragsgruppe 2

weitere Alpha-Rezeptorenblocker, alpha1-selektiv, abgeteilte orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Kapseln, **Hartkapseln**, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Tabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Alfuzosin	8,58
Alfuzosin hydrochlorid	
Doxazosin	3,88
Doxazosin mesilat	
Silodosin (neu)	6
Tamsulosin	0,37
Tamsulosin hydrochlorid	
Terazosin	3,34
Terazosin hydrochlorid-2-Wasser	

Wirkstoff

Silodosin

Präparat

Urorec

Hersteller

Merckle Recordati

Darreichungsform

Hartkapseln

4 mg = 0,7 wvg

8 mg = 1,3 wvg

Packungsgröße

20, 50, 100

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

Alpha-Rezeptorenblocker

Gruppe: 2

Faktor: 0,7

Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *	Zuzahlungs- befreiungsgrenzen *
1,5	28	17,73	15,29
1,5	30	18,29	15,70
1,5	50	23,81	19,55
1,5	84	33,02	26,01
1,5	96	36,25	28,27
1,5	98	36,78	28,67
1,5	100	37,32	29,01
2,1	20	15,98	14,08
2,1	50	25,00	20,38
2,1	100	39,64	30,64
3	28	19,19	16,34
3	30	19,85	16,78
3	50	26,37	21,36
3	84	37,27	28,98
3	96	41,07	31,64
3	98	41,70	32,08
3	100	42,33	32,52

* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

Artikelnr.	Artikelname	Menge	Einh.	Anbieter	NG	FB €	Taxe-VK €	ZZ €
P6476181	UROREC 4 mg Hartkapseln	20 St		MERCR	N1	--	28,76	5,00
P6476198	UROREC 4 mg Hartkapseln	50 St		MERCR	N2	--	51,73	5,17
P6476206	UROREC 4 mg Hartkapseln	100 St		MERCR	N3	--	90,32	9,03
P6476212	UROREC 8 mg Hartkapseln	20 St		MERCR	N1	--	28,76	5,00
P6476229	UROREC 8 mg Hartkapseln	50 St		MERCR	N2	--	51,73	5,17
P6476235	UROREC 8 mg Hartkapseln	100 St		MERCR	N3	--	90,32	9,03

UROREC 4 mg Hartkapseln

20 St MERCR

P6476181

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbiaternummer 19430
 Name Merckle Recordati GmbH
 Kurzbezeichnung MERCR
 Listen-/Etiketten-Bezeichnung Merckle Record.

Bereich Hauptadresse
 Straße Eberhard-Finckh-Str. 55
 Ort 89075 Ulm/Donau
 Telefon 07 31/ 70 47-0
 Internet www.merckle-recordati.de

Bereich Kunden-Service
 Auftragsannahme
 Telefon 08 00/ 8 00 50 15
 Telefax 08 00/ 8 00 50 16

Bereich Vertrieb
 Telefon 07 31/ 70 47-1 31
 Telefax 07 31/ 70 47-2 97

Bereich Med.-wiss. Information
 Telefon 07 31/ 70 47-1 72
 Telefax 07 31/ 70 47-2 98

Bereich Notfall-Telefon
 24 Stunden
 Telefon 07 31/ 4 40 11

Bereich Retouren
 Transpharm Logistik
 Straße Nicolaus-Otto-Str. 16
 Ort 89079 Ulm
 Postfach PF 2547
 89015 Ulm
 Telefon 08 00/ 8 00 50 15

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Alpha-Rezeptorenblocker

Festbetragsgruppe: 2 weitere Alpha-Rezeptorenblocker, alpha1-selektiv, abgeteilte orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Hartkapseln, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Tabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Silodosin (neu)	4	0	1	4
Silodosin (neu)	8	0	1	8

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

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Alpha-Rezeptorenblocker

Festbetragsgruppe: 2 weitere Alpha-Rezeptorenblocker, alpha1-selektiv, abgeteilte orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Hartkapseln, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Tabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten

Wirkstoff /-base	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Silodosin (neu)	12	2	6

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

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Alpha-Rezeptorenblocker

Festbetragsgruppe: 2

weitere Alpha-Rezeptorenblocker, alpha1-selektiv, abgeteilte orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Hartkapseln, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Tabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten

Wirkstoff /-base	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Silodosin (neu)	6	1	6

APF = Applikationsfaktor

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

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

singuläres Anwendungsgebiet: kein	Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein
--------------------------------------	--

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Alfuzosin	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	kein Mustertext vorhanden		1 oder 1,2 oder 2 oder 3	1
Doxazosin	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Essentielle Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	
Silodosin (neu)	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	kein Mustertext vorhanden		1	1
Tamsulosin	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	kein Mustertext vorhanden		1	1
Terazosin	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Essentielle Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	

Seite 1 von 1

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe:

Alpha-Rezeptorenblocker

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Alfuzosin

8,58

Alfuzosin hydrochlorid

Doxazosin

3,88

Doxazosin mesilat

Silodosin (neu)

6

Tamsulosin

0,37

Tamsulosin hydrochlorid

Terazosin

3,34

Terazosin hydrochlorid-2-Wasser

Festbetragsgruppe: 2

weitere Alpha-Rezeptorenblocker, alpha1-selektiv, abgeteilte orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Hartkapseln, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Tabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten

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

Stufe: 2 Alpha-Rezeptorenblocker

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

Gruppe: 2 weitere Alpha-Rezeptorenblocker, alpha1-selektiv, abgeteilte orale Darreichungsformen *

gemeinsames Anwendungsgebiet: Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:
kein kein

	Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	Essentielle Hypertonie
Wirkstoff		
Alfuzosin	x	
Doxazosin	x	x
Silodosin (neu)	x	
Tamsulosin	x	
Terazosin	x	x

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
Preis- und Produktstand: 01.07.2010 / Verordnungen: 2009

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec® 4 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 4 mg Silodosin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Gelbe, undurchsichtige Hartgelatinekap­sel, Größe 3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Anzeichen und Symptome einer benignen Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel Urorec® 8 mg täglich. Für besondere Patientengruppen wird eine Kapsel Urorec® 4 mg täglich empfohlen (siehe unten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} \geq 50$ bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} \geq 30$ bis < 50 ml/min) wird eine Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann nach einer Behandlungswoche auf 8 mg einmal täglich erhöht werden, abhängig vom Ansprechen des einzelnen Patienten. Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} < 30$ ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für Urorec® gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Kapsel sollte zu einer Mahlzeit einge­nommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit. Die Kapsel sollte nicht zerbrochen oder zerkaut, sondern als Ganzes geschluckt werden, am besten mit einem Glas Wasser.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)

Während einer Kataraktoperation wurde bei manchen Patienten, die gleichzeitig oder in

der Vorgeschichte mit α_1 -Blockern behandelt wurden, ein IFIS (eine Variante des Small-Pupil-Syndroms) beobachtet. Dies kann während der Operation zu einer erhöhten Komplikationsrate führen.

Der Beginn einer Therapie mit Urorec® wird bei Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, nicht empfohlen. Es wird geraten, die Behandlung mit einem α_1 -Blocker 1–2 Wochen vor der Kataraktoperation zu beenden, wobei aber der Vorteil und die Dauer einer Therapieunterbrechung vor der Kataraktoperation noch nicht geklärt sind.

Im Rahmen der präoperativen Untersuchungen sollten der Augenchirurg und das ophthalmologische Team abklären, ob Patienten, die für eine Kataraktoperation vorgesehen sind, mit Urorec® behandelt werden oder wurden. Damit soll sichergestellt werden, dass während der Operation geeignete Maßnahmen zur Behandlung eines IFIS ergriffen werden können.

Orthostatische Wirkungen

Die Häufigkeit orthostatischer Wirkungen unter Urorec® ist sehr selten. Dennoch kann es bei einzelnen Patienten zu einer Blutdrucksenkung kommen, die in seltenen Fällen zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (zum Beispiel posturaler Schwindel) soll sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie wird die Behandlung mit Urorec® nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} < 30$ ml/min) wird die Anwendung von Urorec® nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten vorliegen, wird die Anwendung von Urorec® bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Prostatakarzinom

Da BPH und Prostatakarzinome die gleiche Symptomatik aufweisen und gleichzeitig vorkommen können, sollte bei Patienten mit einer mutmaßlichen BPH vor Einleiten der Therapie mit Urorec® das Vorliegen eines Prostatakarzinoms durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen werden. Vor der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen sollten eine digitale rektale Untersuchung und falls notwendig eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) erfolgen.

Die Behandlung mit Urorec® führt zu einer Abnahme der Anzahl von Spermien im Ejakulat, wodurch die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigt werden kann. Nach Absetzen von Urorec® normalisiert sich die Fertilität wieder (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Silodosin wird in hohem Maße metabolisiert, vorwiegend über CYP3A4, Alkoholdehydrogenase und UGT2B7. Silodosin ist außerdem ein Substrat für P-Glykoprotein. Arzneimittel, die diese Enzyme und Transporter

inhibieren oder induzieren, können die Konzentration von Silodosin und seines aktiven Metaboliten im Plasma beeinflussen.

Alphablocker

Da die Sicherheit der Anwendung von Silodosin in Kombination mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten bisher nicht ausreichend belegt wurde, wird eine gleichzeitige Anwendung mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten nicht empfohlen.

CYP3A4-Hemmer

In einer Wechselwirkungsstudie wurden bei gleichzeitiger Anwendung eines hoch wirksamen CYP3A4-Hemmers (Ketoconazol 400 mg) ein 3,7-facher Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Silodosin sowie ein 3,1-facher Anstieg der Silodosin-Exposition (d.h. AUC) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung mit hoch wirksamen CYP3A4-Hemmern (wie Ketoconazol, Itraconazol oder Ritonavir) wird nicht empfohlen.

Wurde Silodosin gleichzeitig mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer wie Diltiazem angewendet, wurde ein Anstieg der AUC von Silodosin um rund 30% beobachtet, während die C_{max} und Halbwertszeit unbeeinflusst waren. Diese Veränderung besitzt keine klinische Relevanz, und eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

PDE-5-Hemmer

Zwischen Silodosin und maximalen Dosen von Sildenafil oder Tadalafil wurden geringe pharmakodynamische Wechselwirkungen beobachtet. In einer placebokontrollierten Studie an 24 Probanden zwischen 45 und 78 Jahren, die mit Urorec® behandelt wurden, führte bei orthostatischen Tests (Stehen versus Liegen) die gleichzeitige Gabe von Sildenafil 100 mg oder Tadalafil 20 mg zu keiner klinisch bedeutsamen mittleren Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks. Bei Probanden über 65 Jahren wurden mittlere Blutdrucksenkungen zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 5–15 mmHg (systolisch) und 0–10 mmHg (diastolisch) gemessen. Positive orthostatische Tests traten während der kombinierten Gabe nur geringfügig häufiger auf; eine symptomatische Orthostase oder Schwindel war jedoch nicht zu beobachten. Patienten, die gleichzeitig PDE-5-Hemmer und Urorec® einnehmen, sollten auf mögliche Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Antihypertensiva

Im klinischen Studienprogramm erhielten zahlreiche Patienten eine Begleittherapie mit Antihypertensiva (meist handelte es sich um Substanzen mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Betablocker, Calciumantagonisten und Diuretika). Die Inzidenz einer orthostatischen Hypotonie erhöhte sich jedoch nicht. Dennoch sollte eine gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva mit Vorsicht begonnen und die Patienten auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

Digoxin

Die Steady-state-Spiegel von Digoxin, einem Substrat für P-Glykoprotein, wurden durch gleichzeitige Gabe von Silodosin 8 mg einmal täglich nicht signifikant verändert. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

UROREC® 4 mg Hartkapseln



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend, da Urorec® nur für die Anwendung bei Männern bestimmt ist.

Fertilität

In klinischen Studien wurde während der Behandlung mit Urorec® eine reduzierte Anzahl bzw. ein Fehlen von Spermien im Ejakulat beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), was auf die pharmakodynamischen Eigenschaften von Silodosin zurückzuführen ist. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten daher über eine mögliche vorübergehende Beeinträchtigung der männlichen Fertilität informiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass eventuell Symptome einer orthostatischen Hypotonie (etwa Schwindel) auftreten können und sie daher mit dem Steuern eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten, bis sie wissen, wie sie auf Urorec® reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Urorec® wurde in vier doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien (mit 931 Patienten unter Silodosin 8 mg einmal täglich und 733 Patienten unter Placebo) sowie in zwei offenen Langzeitfolgenstudien beurteilt. Insgesamt wurden 1.581 Patienten mit 8 mg Silodosin einmal täglich behandelt, davon 961 Patienten über mindestens 6 Monate und 384 Patienten über einen Zeitraum von 1 Jahr.

In den placebokontrollierten klinischen Studien und während der Langzeit-Anwendung waren die mit 23% am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Silodosin Ejakulationsstörungen, wie z.B. retrograde Ejakulation und Anejakulation (die reduzierte Anzahl bzw. das Fehlen von Spermien im Ejakulat). Dieser Effekt kann die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigen, klingt aber wenige Tage nach Absetzen der Behandlung wieder ab (siehe Abschnitt 4.4).

In der unten stehenden Tabelle sind die in allen klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen, die in einem plausiblen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen, nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Orthostatische Hypotonie: In placebokontrollierten klinischen Studien lag die Häufigkeit einer orthostatischen Hypotonie bei 1,2% in den Silodosin-Gruppen bzw. bei 1,0% in den Placebogruppen. Eine orthostatische Hypotonie kann gelegentlich zur Synkope führen (siehe Abschnitt 4.4).

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS): Während Kataraktoperationen wurde über das Auftreten eines IFIS berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Silodosin wurde an gesunden männlichen Probanden in Dosen von bis zu 48 mg/Tag untersucht. Die dosislimitierende Nebenwirkung war eine orthostatische Hypotonie. Wenn die Einnahme noch nicht lange zurück liegt, kann ein Einleiten von Erbrechen oder eine Magenspülung erwogen werden. Falls die Überdosis von Urorec® zu einer Hypotonie führt, muss für eine kardiovaskuläre Unterstützung gesorgt werden. Eine Dialyse bringt vermutlich keinen signifikanten Nutzen, da Silodosin in hohem Maß (96,6%) an Proteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: G04CA04.

Wirkmechanismus

Silodosin besitzt eine hohe Selektivität für α_{1A} -Adrenorezeptoren, die vorwiegend in der menschlichen Prostata, Harnblase, im Blasenhals, in der Prostatakapsel und prostatatischen Harnröhre lokalisiert sind. Eine

Blockade dieser α_{1A} -Adrenorezeptoren bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur in diesen Geweben und damit eine Verminderung des Blasausschlasswiderstands, ohne dabei die Kontraktilität des glatten Detrusormuskels zu beeinträchtigen. Dies führt zu einer Verbesserung der mit einer benignen Prostatahyperplasie assoziierten Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome (*Lower urinary tract symptoms*, LUTS).

Silodosin verfügt über eine wesentlich geringere Affinität zu den vorwiegend im kardiovaskulären System lokalisierten α_{1B} -Adrenorezeptoren. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass das $\alpha_{1A} : \alpha_{1B}$ -Bindungsverhältnis von Silodosin (162 : 1) äußerst hoch ist.

Klinische Studien

In einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase II-Dosisfindungsstudie mit Silodosin 4 oder 8 mg einmal täglich wurde unter Silodosin eine stärkere Besserung des Symptom-Index-Score der *American Urologic Association* (AUA) verzeichnet als unter Placebo (Silodosin 8 mg: $-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$; Silodosin 4 mg: $-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$; Placebo: $-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

Mehr als 800 Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen einer BPH (*International Prostate Symptom Score*, IPSS, Ausgangswert ≥ 13) erhielten Silodosin 8 mg einmal täglich in zwei placebokontrollierten klinischen Phase III-Studien in den Vereinigten Staaten bzw. in einer placebo- und aktiv-kontrollierten klinischen Studie in Europa. In allen Studien wurden Patienten, die während einer 4-wöchigen Placebo-Run-in-Phase nicht auf Placebo ansprachen, der Studienbehandlung zurandomisiert. In allen Studien kam es nach 12-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Silodosin im Vergleich zu den Patienten unter Placebo zu einer stärkeren Abschwächung der Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome der BPH. Im Folgenden sind die in den jeweiligen Studien in der Intent-to-treat-Population erhobenen Daten aufgeführt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

In der in Europa durchgeführten, aktiv-kontrollierten klinischen Studie hat sich Silodosin 8 mg einmal täglich gegenüber Tamsulo-

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen			Verminderte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel		Synkope
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenverstopfung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö	Übelkeit Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Retrograde Ejakulation Anejakulation		Erektile Dysfunktion	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten	IPSS-Gesamtscore			IPSS Irritative Symptome		IPSS Obstruktive Symptome	
			Ausgangswert (± SD)	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo
US-1	Silodosin Placebo	233	22 ± 5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*
		228	21 ± 5	-3,6	(-3,9; -1,7)	-1,4	(-1,4; -0,4)	-2,2	(-2,6; -1,2)
US-2	Silodosin Placebo	233	21 ± 5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
		229	21 ± 5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)
Europa	Silodosin	371	19 ± 4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	Tamsulosin	376	19 ± 4	-6,7	-2,0*	-2,4	-0,6°	-4,2	-1,4*
	Placebo	185	19 ± 4	-4,7	(-2,9; -1,1)	-1,8	(-1,1; -0,2)	-2,9	(-2,0; -0,8)

* p < 0,001 versus Placebo; ° p = 0,002 versus Placebo

sin 0,4 mg einmal täglich als nicht unterlegen erwiesen: Die bereinigte mittlere Differenz (95%-KI) im IPSS-Gesamtscore zwischen den Per-Protocol-Populationen lag bei 0,4 (-0,4 bis 1,1). Die Ansprechrate (d. h. Verbesserung des IPSS-Gesamtscores um mindestens 25%) war in der Silodosin- (68%) bzw. Tamsulosin-Gruppe (65%) signifikant höher als in der Placebogruppe (53%).

In der folgenden offenen Langzeitphase dieser kontrollierten Studien wurden die Patienten bis zu über 1 Jahr mit Silodosin behandelt. Die durch Silodosin nach 12-wöchiger Behandlung hervorgerufene Besserung der Symptome blieb über einen Zeitraum von 1 Jahr bestehen.

In allen mit Silodosin durchgeführten klinischen Studien war keine signifikante Verminderung des Blutdrucks im Liegen zu beobachten.

Silodosin 8 mg und 24 mg täglich hatten im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Wirkung auf das EKG-Intervall oder die kardiale Repolarisation.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Urorec® von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei BPH freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Silodosin und seiner Hauptmetaboliten wurde bei erwachsenen männlichen Probanden mit oder ohne BPH nach Einzelgaben und wiederholter Anwendung von Dosen zwischen 0,1 mg und 48 mg pro Tag beurteilt. Die Pharmakokinetik von Silodosin verhält sich innerhalb dieses Dosisbereichs linear.

Die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten im Plasma, Silodosin-Glucuronid (KMD-3213G), im Steady-state entspricht etwa dem Dreifachen der Konzentration der Muttersubstanz. Steady-state-Konzentrationen von Silodosin bzw. seines Glucuronids werden nach 3 bzw. 5 Behandlungs-tagen erreicht.

Resorption

Oral gegebenes Silodosin wird gut resorbiert, wobei die Resorption dosisproportio-

nal erfolgt. Die absolute Bioverfügbarkeit beläuft sich auf ca. 320%.

Eine *In-vitro*-Studie mit Caco-2-Zellen zeigte, dass Silodosin ein Substrat für P-Glykoprotein darstellt.

Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der C_{max} um rund 30%, einer Erhöhung der t_{max} um etwa 1 Stunde und hat nur eine geringe Wirkung auf die AUC.

Bei gesunden männlichen Probanden der Alterszielgruppe (n = 16, mittleres Alter 55 ± 8 Jahre) wurden nach oraler Anwendung von 8 mg einmal täglich, unmittelbar nach dem Frühstück über einen Zeitraum von 7 Tagen, die folgenden pharmakokinetischen Parameter ermittelt: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (SD), t_{max} 2,5 Stunden (Bereich: 1,0–3,0), AUC 433 ± 286 ng · h/ml.

Verteilung

Silodosin hat ein Verteilungsvolumen von 0,81 l/kg und wird zu 96,6% an Plasmaproteine gebunden. Es verteilt sich nicht in den Blutzellen.

Die Proteinbindung des Silodosin-Glucuronids liegt bei 91%.

Biotransformation

Silodosin wird in großem Umfang durch Glucuronidierung (UGT2B7), Alkohol- und Aldehyddehydrogenase sowie Oxidation (hauptsächlich CYP3A4) metabolisiert. Für den Hauptmetaboliten im Plasma, das Glucuronidkonjugat von Silodosin (KMD-3213G), wurde eine *In-vitro*-Wirksamkeit nachgewiesen. Dieser Metabolit besitzt eine sehr lange Halbwertszeit (ca. 24 Stunden) und erreicht ungefähr viermal so hohe Plasmakonzentrationen wie Silodosin. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Silodosin kein potentieller Inhibitor oder Induktor des Zytochrom-P450-Enzymsystems darstellt.

Elimination

Sieben Tage nach oraler Gabe von ^{14}C -markiertem Silodosin wurden ca. 33,5% der Radioaktivität im Urin und 54,9% in den Fäzes wiedergefunden. Die Clearance von Silodosin lag bei etwa 0,28 l/h/kg. Silodosin wird hauptsächlich in metabolisierter Form ausgeschieden, im Urin liegen nur sehr geringe Konzentrationen der unveränderten Substanz vor. Die terminale Halbwertszeit der Muttersubstanz bzw. ihres Glucuronids beläuft sich auf rund 11 bzw. 18 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Exposition gegenüber Silodosin und seinen Hauptmetaboliten verändert sich mit zunehmendem Alter nicht, auch nicht bei Patienten über 75 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Silodosin wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Einzeldosisstudie war die Pharmakokinetik von Silodosin bei neun Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores von 7 bis 9) im Vergleich zu neun gesunden Probanden unverändert. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist Vorsicht angebracht, da die Patienten normale biochemische Werte aufwiesen, was auf eine normale metabolische Funktion schließen lässt, und ihre Leberfunktionsstörung nach Maßgabe von Aszites und hepatischer Enzephalopathie als mittelschwer eingestuft wurde.

Die Pharmakokinetik von Silodosin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Einzeldosisstudie führte die Exposition gegenüber Silodosin (ungebunden) bei Patienten mit leichter (n = 8) und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n = 8) im Vergleich zu nierengesunden Patienten (n = 8) im Durchschnitt zu einem Anstieg der C_{max} (1,6-fach) und AUC (1,7-fach). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n = 5) erhöhte sich die Exposition für C_{max} um den Faktor 2,2 und für AUC um den Faktor 3,7. Auch die Exposition gegenüber den Hauptmetaboliten, Silodosin-Glucuronid und KMD-3293, war erhöht.

Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen innerhalb einer klinischen Phase-III-Studie hat gezeigt, dass sich die Spiegel von Silodosin insgesamt nach 4 Behandlungs-wochen bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (n = 70) im Vergleich zu nierengesunden Patienten (n = 155) nicht verändert hatten, wohingegen sich die Spiegel bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n = 7) im Mittel verdoppelt hatten.

Eine Auswertung der Daten zur Unbedenklichkeit von Patienten aus allen klinischen Studien deutet nicht darauf hin, dass eine

UROREC® 4 mg Hartkapseln



leichte Nierenfunktionsstörung (n=487) während einer Therapie mit Silodosin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (n=955) ein zusätzliches Risiko mit sich bringt (etwa eine Zunahme von Schwindel oder orthostatischer Hypotonie). Daher ist bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (n=35), wird in solchen Fällen eine niedrigere Anfangsdosis von 4 mg empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Urorec® nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zum kanzerogenen, mutagenen und teratogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Auswirkungen bei Tieren (auf die Schilddrüse von Nagern) wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit oberhalb der für den Menschen bestimmten maximalen Exposition liegend angesehen werden, so dass die Relevanz für die klinische Anwendung gering ist. Bei männlichen Ratten wurde bei einer Exposition, die etwa dem zweifachen der Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entsprach, eine beeinträchtigte Fertilität dokumentiert. Der beobachtete Effekt erwies sich als reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mannitol (E 421)
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln stehen in Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie zur Verfügung, die in Umkartons verpackt sind.

Packungen mit 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/608/001
EU/1/09/608/002
EU/1/09/608/003
EU/1/09/608/004
EU/1/09/608/005
EU/1/09/608/006
EU/1/09/608/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29/01/2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 20 Hartkapseln N 1
Packung mit 50 Hartkapseln N 2
Packung mit 100 Hartkapseln N 3

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

Merckle Recordati GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm
Telefon: (0731) 7047-0
Telefax: (0731) 7047-297

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urorec® 8 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 8 mg Silodosin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weiß, undurchsichtige Hartgelatinekap­sel, Größe 0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Anzeichen und Symptome einer benignen Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel Urorec® 8 mg täglich. Für besondere Patientengruppen wird eine Kapsel Urorec® 4 mg täglich empfohlen (siehe unten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} \geq 50$ bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} \geq 30$ bis < 50 ml/min) wird eine Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann nach einer Behandlungswoche auf 8 mg einmal täglich erhöht werden, abhängig vom Ansprechen des einzelnen Patienten. Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} < 30$ ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für Urorec® gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Kapsel sollte zu einer Mahlzeit einge­nommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit. Die Kapsel sollte nicht zerbrochen oder zerkaut, sondern als Ganzes geschluckt werden, am besten mit einem Glas Wasser.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)

Während einer Kataraktoperation wurde bei manchen Patienten, die gleichzeitig oder in

der Vorgeschichte mit α_1 -Blockern behandelt wurden, ein IFIS (eine Variante des Small-Pupil-Syndroms) beobachtet. Dies kann während der Operation zu einer erhöhten Komplikationsrate führen.

Der Beginn einer Therapie mit Urorec® wird bei Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, nicht empfohlen. Es wird geraten, die Behandlung mit einem α_1 -Blocker 1–2 Wochen vor der Kataraktoperation zu beenden, wobei aber der Vorteil und die Dauer einer Therapieunterbrechung vor der Kataraktoperation noch nicht geklärt sind.

Im Rahmen der präoperativen Untersuchungen sollten der Augenchirurg und das ophthalmologische Team abklären, ob Patienten, die für eine Kataraktoperation vorgesehen sind, mit Urorec® behandelt werden oder wurden. Damit soll sichergestellt werden, dass während der Operation geeignete Maßnahmen zur Behandlung eines IFIS ergriffen werden können.

Orthostatische Wirkungen

Die Häufigkeit orthostatischer Wirkungen unter Urorec® ist sehr selten. Dennoch kann es bei einzelnen Patienten zu einer Blutdrucksenkung kommen, die in seltenen Fällen zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (zum Beispiel posturaler Schwindel) soll sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie wird die Behandlung mit Urorec® nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{kr} < 30$ ml/min) wird die Anwendung von Urorec® nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten vorliegen, wird die Anwendung von Urorec® bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Prostatakarzinom

Da BPH und Prostatakarzinome die gleiche Symptomatik aufweisen und gleichzeitig vorkommen können, sollte bei Patienten mit einer mutmaßlichen BPH vor Einleiten der Therapie mit Urorec® das Vorliegen eines Prostatakarzinoms durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen werden. Vor der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen sollten eine digitale rektale Untersuchung und falls notwendig eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) erfolgen.

Die Behandlung mit Urorec® führt zu einer Abnahme der Anzahl von Spermien im Ejakulat, wodurch die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigt werden kann. Nach Absetzen von Urorec® normalisiert sich die Fertilität wieder (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Silodosin wird in hohem Maße metabolisiert, vorwiegend über CYP3A4, Alkoholdehydrogenase und UGT2B7. Silodosin ist außerdem ein Substrat für P-Glykoprotein. Arzneimittel, die diese Enzyme und Transporter

inhibieren oder induzieren, können die Konzentration von Silodosin und seines aktiven Metaboliten im Plasma beeinflussen.

Alphablocker

Da die Sicherheit der Anwendung von Silodosin in Kombination mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten bisher nicht ausreichend belegt wurde, wird eine gleichzeitige Anwendung mit anderen α -Adrenorezeptor-Antagonisten nicht empfohlen.

CYP3A4-Hemmer

In einer Wechselwirkungsstudie wurden bei gleichzeitiger Anwendung eines hoch wirksamen CYP3A4-Hemmers (Ketoconazol 400 mg) ein 3,7-facher Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Silodosin sowie ein 3,1-facher Anstieg der Silodosin-Exposition (d.h. AUC) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung mit hoch wirksamen CYP3A4-Hemmern (wie Ketoconazol, Itraconazol oder Ritonavir) wird nicht empfohlen.

Wurde Silodosin gleichzeitig mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer wie Diltiazem angewendet, wurde ein Anstieg der AUC von Silodosin um rund 30% beobachtet, während die C_{max} und Halbwertszeit unbeeinträchtigt waren. Diese Veränderung besitzt keine klinische Relevanz, und eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

PDE-5-Hemmer

Zwischen Silodosin und maximalen Dosen von Sildenafil oder Tadalafil wurden geringe pharmakodynamische Wechselwirkungen beobachtet. In einer placebokontrollierten Studie an 24 Probanden zwischen 45 und 78 Jahren, die mit Urorec® behandelt wurden, führte bei orthostatischen Tests (Stehen versus Liegen) die gleichzeitige Gabe von Sildenafil 100 mg oder Tadalafil 20 mg zu keiner klinisch bedeutsamen mittleren Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks. Bei Probanden über 65 Jahren wurden mittlere Blutdrucksenkungen zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 5–15 mmHg (systolisch) und 0–10 mmHg (diastolisch) gemessen. Positive orthostatische Tests traten während der kombinierten Gabe nur geringfügig häufiger auf; eine symptomatische Orthostase oder Schwindel war jedoch nicht zu beobachten. Patienten, die gleichzeitig PDE-5-Hemmer und Urorec® einnehmen, sollten auf mögliche Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Antihypertensiva

Im klinischen Studienprogramm erhielten zahlreiche Patienten eine Begleittherapie mit Antihypertensiva (meist handelte es sich um Substanzen mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Betablocker, Calciumantagonisten und Diuretika). Die Inzidenz einer orthostatischen Hypotonie erhöhte sich jedoch nicht. Dennoch sollte eine gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva mit Vorsicht begonnen und die Patienten auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

Digoxin

Die Steady-state-Spiegel von Digoxin, einem Substrat für P-Glykoprotein, wurden durch gleichzeitige Gabe von Silodosin 8 mg einmal täglich nicht signifikant verändert. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

UROREC® 8 mg Hartkapseln



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend, da Urorec® nur für die Anwendung bei Männern bestimmt ist.

Fertilität

In klinischen Studien wurde während der Behandlung mit Urorec® eine reduzierte Anzahl bzw. ein Fehlen von Spermien im Ejakulat beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), was auf die pharmakodynamischen Eigenschaften von Silodosin zurückzuführen ist. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten daher über eine mögliche vorübergehende Beeinträchtigung der männlichen Fertilität informiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass eventuell Symptome einer orthostatischen Hypotonie (etwa Schwindel) auftreten können und sie daher mit dem Steuern eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten, bis sie wissen, wie sie auf Urorec® reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Urorec® wurde in vier doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien (mit 931 Patienten unter Silodosin 8 mg einmal täglich und 733 Patienten unter Placebo) sowie in zwei offenen Langzeitfolgenstudien beurteilt. Insgesamt wurden 1.581 Patienten mit 8 mg Silodosin einmal täglich behandelt, davon 961 Patienten über mindestens 6 Monate und 384 Patienten über einen Zeitraum von 1 Jahr.

In den placebokontrollierten klinischen Studien und während der Langzeit-Anwendung waren die mit 23% am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Silodosin Ejakulationsstörungen, wie z.B. retrograde Ejakulation und Anejakulation (die reduzierte Anzahl bzw. das Fehlen von Spermien im Ejakulat). Dieser Effekt kann die männliche Fertilität vorübergehend beeinträchtigen, klingt aber wenige Tage nach Absetzen der Behandlung wieder ab (siehe Abschnitt 4.4).

In der unten stehenden Tabelle sind die in allen klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen, die in einem plausiblen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen, nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Orthostatische Hypotonie: In placebokontrollierten klinischen Studien lag die Häufigkeit einer orthostatischen Hypotonie bei 1,2% in den Silodosin-Gruppen bzw. bei 1,0% in den Placebogruppen. Eine orthostatische Hypotonie kann gelegentlich zur Synkope führen (siehe Abschnitt 4.4).

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS): Während Kataraktoperationen wurde über das Auftreten eines IFIS berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Silodosin wurde an gesunden männlichen Probanden in Dosen von bis zu 48 mg/Tag untersucht. Die dosislimitierende Nebenwirkung war eine orthostatische Hypotonie. Wenn die Einnahme noch nicht lange zurück liegt, kann ein Einleiten von Erbrechen oder eine Magenspülung erwogen werden. Falls die Überdosis von Urorec® zu einer Hypotonie führt, muss für eine kardiovaskuläre Unterstützung gesorgt werden. Eine Dialyse bringt vermutlich keinen signifikanten Nutzen, da Silodosin in hohem Maß (96,6%) an Proteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: G04CA04.

Wirkmechanismus

Silodosin besitzt eine hohe Selektivität für α_{1A} -Adrenorezeptoren, die vorwiegend in der menschlichen Prostata, Harnblase, im Blasen Hals, in der Prostatakapsel und prostaticen Harnröhre lokalisiert sind. Eine

Blockade dieser α_{1A} -Adrenorezeptoren bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur in diesen Geweben und damit eine Verminderung des Blasausschlusswiderstands, ohne dabei die Kontraktilität des glatten Detrusormuskels zu beeinträchtigen. Dies führt zu einer Verbesserung der mit einer benignen Prostatahyperplasie assoziierten Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome (*Lower urinary tract symptoms*, LUTS).

Silodosin verfügt über eine wesentlich geringere Affinität zu den vorwiegend im kardiovaskulären System lokalisierten α_{1B} -Adrenorezeptoren. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass das $\alpha_{1A} : \alpha_{1B}$ -Bindungsverhältnis von Silodosin (162 : 1) äußerst hoch ist.

Klinische Studien

In einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase II-Dosisfindungsstudie mit Silodosin 4 oder 8 mg einmal täglich wurde unter Silodosin eine stärkere Besserung des Symptom-Index-Score der *American Urologic Association* (AUA) verzeichnet als unter Placebo (Silodosin 8 mg: $-6,8 \pm 5,8$, $n=90$; $p=0,0018$; Silodosin 4 mg: $-5,7 \pm 5,5$, $n=88$; $p=0,0355$; Placebo: $-4,0 \pm 5,5$, $n=83$).

Mehr als 800 Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen einer BPH (*International Prostate Symptom Score*, IPSS, Ausgangswert ≥ 13) erhielten Silodosin 8 mg einmal täglich in zwei placebokontrollierten klinischen Phase III-Studien in den Vereinigten Staaten bzw. in einer placebo- und aktiv-kontrollierten klinischen Studie in Europa. In allen Studien wurden Patienten, die während einer 4-wöchigen Placebo-Run-in-Phase nicht auf Placebo ansprachen, der Studienbehandlung zurandomisiert. In allen Studien kam es nach 12-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Silodosin im Vergleich zu den Patienten unter Placebo zu einer stärkeren Abschwächung der Speicher- (irritativen) und Entleerungs- (obstruktiven) Symptome der BPH. Im Folgenden sind die in den jeweiligen Studien in der Intent-to-treat-Population erhobenen Daten aufgeführt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

In der in Europa durchgeführten, aktiv-kontrollierten klinischen Studie hat sich Silodosin 8 mg einmal täglich gegenüber Tamsulo-

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen			Verminderte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel		Synkope
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenverstopfung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö	Übelkeit Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Retrograde Ejakulation Anejakulation		Erektile Dysfunktion	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten	IPSS-Gesamtscore			IPSS Irritative Symptome		IPSS Obstruktive Symptome	
			Ausgangswert (± SD)	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo	Veränderung gegenüber Studienbeginn	Unterschied (95%-KI) versus Placebo
US-1	Silodosin Placebo	233	22 ± 5	-6,5	-2,8*	-2,3	-0,9*	-4,2	-1,9*
		228	21 ± 5	-3,6	(-3,9; -1,7)	-1,4	(-1,4; -0,4)	-2,2	(-2,6; -1,2)
US-2	Silodosin Placebo	233	21 ± 5	-6,3	-2,9*	-2,4	-1,0*	-3,9	-1,8*
		229	21 ± 5	-3,4	(-4,0; -1,8)	-1,3	(-1,5; -0,6)	-2,1	(-2,5; -1,1)
Europa	Silodosin	371	19 ± 4	-7,0	-2,3*	-2,5	-0,7°	-4,5	-1,7*
	Tamsulosin	376	19 ± 4	-6,7	-2,0*	-2,4	-0,6°	-4,2	-1,4*
	Placebo	185	19 ± 4	-4,7	(-2,9; -1,1)	-1,8	(-1,1; -0,2)	-2,9	(-2,0; -0,8)

* p < 0,001 versus Placebo; ° p = 0,002 versus Placebo

sin 0,4 mg einmal täglich als nicht unterlegen erwiesen: Die bereinigte mittlere Differenz (95%-KI) im IPSS-Gesamtscore zwischen den Per-Protocol-Populationen lag bei 0,4 (-0,4 bis 1,1). Die Ansprechrate (d. h. Verbesserung des IPSS-Gesamtscores um mindestens 25%) war in der Silodosin- (68%) bzw. Tamsulosin-Gruppe (65%) signifikant höher als in der Placebogruppe (53%).

In der folgenden offenen Langzeitphase dieser kontrollierten Studien wurden die Patienten bis zu über 1 Jahr mit Silodosin behandelt. Die durch Silodosin nach 12-wöchiger Behandlung hervorgerufene Besserung der Symptome blieb über einen Zeitraum von 1 Jahr bestehen.

In allen mit Silodosin durchgeführten klinischen Studien war keine signifikante Verminderung des Blutdrucks im Liegen zu beobachten.

Silodosin 8 mg und 24 mg täglich hatten im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Wirkung auf das EKG-Intervall oder die kardiale Repolarisation.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Urorec® von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei BPH freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Silodosin und seiner Hauptmetaboliten wurde bei erwachsenen männlichen Probanden mit oder ohne BPH nach Einzelgaben und wiederholter Anwendung von Dosen zwischen 0,1 mg und 48 mg pro Tag beurteilt. Die Pharmakokinetik von Silodosin verhält sich innerhalb dieses Dosisbereichs linear.

Die Exposition gegenüber dem Hauptmetaboliten im Plasma, Silodosin-Glucuronid (KMD-3213G), im Steady-state entspricht etwa dem Dreifachen der Konzentration der Muttersubstanz. Steady-state-Konzentrationen von Silodosin bzw. seines Glucuronids werden nach 3 bzw. 5 Behandlungs-tagen erreicht.

Resorption

Oral gegebenes Silodosin wird gut resorbiert, wobei die Resorption dosisproportio-

nal erfolgt. Die absolute Bioverfügbarkeit beläuft sich auf ca. 320%.

Eine *In-vitro*-Studie mit Caco-2-Zellen zeigte, dass Silodosin ein Substrat für P-Glykoprotein darstellt.

Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der C_{max} um rund 30%, einer Erhöhung der t_{max} um etwa 1 Stunde und hat nur eine geringe Wirkung auf die AUC.

Bei gesunden männlichen Probanden der Alterszielgruppe (n = 16, mittleres Alter 55 ± 8 Jahre) wurden nach oraler Anwendung von 8 mg einmal täglich, unmittelbar nach dem Frühstück über einen Zeitraum von 7 Tagen, die folgenden pharmakokinetischen Parameter ermittelt: C_{max} 87 ± 51 ng/ml (SD), t_{max} 2,5 Stunden (Bereich: 1,0–3,0), AUC 433 ± 286 ng · h/ml.

Verteilung

Silodosin hat ein Verteilungsvolumen von 0,81 l/kg und wird zu 96,6% an Plasmaproteine gebunden. Es verteilt sich nicht in den Blutzellen.

Die Proteinbindung des Silodosin-Glucuronids liegt bei 91%.

Biotransformation

Silodosin wird in großem Umfang durch Glucuronidierung (UGT2B7), Alkohol- und Aldehyddehydrogenase sowie Oxidation (hauptsächlich CYP3A4) metabolisiert. Für den Hauptmetaboliten im Plasma, das Glucuronidkonjugat von Silodosin (KMD-3213G), wurde eine *In-vitro*-Wirksamkeit nachgewiesen. Dieser Metabolit besitzt eine sehr lange Halbwertszeit (ca. 24 Stunden) und erreicht ungefähr viermal so hohe Plasmakonzentrationen wie Silodosin. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Silodosin kein potentieller Inhibitor oder Induktor des Zytochrom-P450-Enzymsystems darstellt.

Elimination

Sieben Tage nach oraler Gabe von ^{14}C -markiertem Silodosin wurden ca. 33,5% der Radioaktivität im Urin und 54,9% in den Fäzes wiedergefunden. Die Clearance von Silodosin lag bei etwa 0,28 l/h/kg. Silodosin wird hauptsächlich in metabolisierter Form ausgeschieden, im Urin liegen nur sehr geringe Konzentrationen der unveränderten Substanz vor. Die terminale Halbwertszeit der Muttersubstanz bzw. ihres Glucuronids beläuft sich auf rund 11 bzw. 18 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Exposition gegenüber Silodosin und seinen Hauptmetaboliten verändert sich mit zunehmendem Alter nicht, auch nicht bei Patienten über 75 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Silodosin wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Einzeldosisstudie war die Pharmakokinetik von Silodosin bei neun Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores von 7 bis 9) im Vergleich zu neun gesunden Probanden unverändert. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist Vorsicht angebracht, da die Patienten normale biochemische Werte aufwiesen, was auf eine normale metabolische Funktion schließen lässt, und ihre Leberfunktionsstörung nach Maßgabe von Aszites und hepatischer Enzephalopathie als mittelschwer eingestuft wurde.

Die Pharmakokinetik von Silodosin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Einzeldosisstudie führte die Exposition gegenüber Silodosin (ungebunden) bei Patienten mit leichter (n = 8) und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n = 8) im Vergleich zu nierengesunden Patienten (n = 8) im Durchschnitt zu einem Anstieg der C_{max} (1,6-fach) und AUC (1,7-fach). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n = 5) erhöhte sich die Exposition für C_{max} um den Faktor 2,2 und für AUC um den Faktor 3,7. Auch die Exposition gegenüber den Hauptmetaboliten, Silodosin-Glucuronid und KMD-3293, war erhöht.

Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen innerhalb einer klinischen Phase-III-Studie hat gezeigt, dass sich die Spiegel von Silodosin insgesamt nach 4 Behandlungs-wochen bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (n = 70) im Vergleich zu nierengesunden Patienten (n = 155) nicht verändert hatten, wohingegen sich die Spiegel bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (n = 7) im Mittel verdoppelt hatten.

Eine Auswertung der Daten zur Unbedenklichkeit von Patienten aus allen klinischen

UROREC® 8 mg Hartkapseln



Studien deutet nicht darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung (n=487) während einer Therapie mit Silodosin im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (n=955) ein zusätzliches Risiko mit sich bringt (etwa eine Zunahme von Schwindel oder orthostatischer Hypotonie). Daher ist bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (n=35), wird in solchen Fällen eine niedrigere Anfangsdosis von 4 mg empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Urorec® nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zum kanzerogenen, mutagenen und teratogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Auswirkungen bei Tieren (auf die Schilddrüse von Nagern) wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit oberhalb der für den Menschen bestimmten maximalen Exposition liegend angesehen werden, so dass die Relevanz für die klinische Anwendung gering ist. Bei männlichen Ratten wurde bei einer Exposition, die etwa dem zweifachen der Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entsprach, eine beeinträchtigte Fertilität dokumentiert. Der beobachtete Effekt erwies sich als reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mannitol (E 421)
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln stehen in Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie zur Verfügung, die in Umkartons verpackt sind.

Packungen mit 5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/608/008
EU/1/09/608/009
EU/1/09/608/010
EU/1/09/608/011
EU/1/09/608/012
EU/1/09/608/013
EU/1/09/608/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29/01/2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 20 Hartkapseln N 1
Packung mit 50 Hartkapseln N 2
Packung mit 100 Hartkapseln N 3

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

Merckle Recordati GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm
Telefon: (0731) 7047-0
Telefax: (0731) 7047-297

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

1.1 Mündliche Anhörung



**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:
NM/nr (Tranche 2010-08)

Datum:
16. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 08, 10506 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

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 16. Juni 2011 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2

- Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2
(Eingruppierung Wirkstoff und Darreichungsform)

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 13. Juli 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 1. Juli 2011 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. Eine nicht oder verspätet ab-



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

In der Anhörung am 13. Juli 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 Stellungnahmeverfahrens 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 Stellungnahmeverfahrens (Stellungnahmefrist 14. Januar 2011) 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. V. Angela Reibel

i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Rückantwort bis spätestens 1. Juli 2011

(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Nina Mahnecke

Telefon: 030 275 838 216

Telefax: 030 275 838 205

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Datum: 16. Juni 2011

Teilnahmeerklärung

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

- Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2, Stufe 2
(Eingruppierung Wirkstoff und Darreichungsform)

am 13. Juli 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Sachverständigenanhörung

nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung
von Festbetragsgruppen der Stufe 2

hier: Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2, Stufe 2
(Eingruppierung des Wirkstoffs Silodosin und der Darreichungsform
Hartkapseln)

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 13. Juli 2011
von 11.08 Uhr bis 11.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merckle Recordati GmbH**, Ulm:

Sachverständiger: a) Herr Bernd Kaiser

b) Herr Dr. Wolfgang M. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management GbR, Roetgen)

Beginn der Anhörung zu TOP 5.1: 11.08 Uhr

(Herr Bernd Kaiser und Herr Dr. Wolfgang M. Hipp betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine Herren, ich begrüße Sie hier zu diesem Termin, der mündlichen Anhörung zur Festbetragsgruppenbildung. Es geht um die Eingruppierung des Wirkstoffes Silodosin in die Festbetragsgruppe der Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2. Sie haben darum gebeten, diese Anhörung durchzuführen, und wir sind dazu verpflichtet.

Herr Kaiser und Herr Dr. Hipp, ich heiße Sie herzlich willkommen. Die Anhörung dient dazu, uns ergänzende Erkenntnisse zur Festbetragsgruppenbildung und zu Ihrer Auffassung zu geben, dass Silodosin nicht in diese Festbetragsgruppe hineingeht. Sie haben das schriftlich begründet. Sie haben aber jetzt bei dieser mündlichen Anhörung die Möglichkeit, insbesondere noch neue Gesichtspunkte vorzutragen. Das Schriftliche ist bei uns angekommen. Es geht also primär darum, ob Sie hier noch neuere Erkenntnisse einbringen, die wir dann noch zusätzlich zu berücksichtigen haben.

Ich gebe Ihnen das Wort.

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich möchte mich kurz vorstellen: Mein Name ist Bernd Kaiser. Ich leite den Bereich Medizin und Marketing bei der Merckle Recordati GmbH, Ulm.

Zunächst herzlichen Dank für die Möglichkeit, bei dieser Anhörung teilzunehmen, die die Änderung der Festbetragsgruppe der Alpha-Rezeptorenblocker und damit das Silodosin betrifft.

Mit mir ist Herr Dr. Wolfgang Hipp nach Berlin gekommen, der unser Unternehmen in medizinischen und gesundheitspolitischen Fragestellungen beratend unterstützt.

Ich würde ganz gerne zu Anfang einige Worte dazu verlieren, was die Motivation der Merckle Recordati GmbH ist, einen neuen Wirkstoff, das Silodosin, mit dem Handelsnamen Urorec® in den deutschen Markt einzuführen.

Zunächst ein paar Informationen zum Unternehmen selbst: Merckle kennen sicherlich viele von Ihnen. Das Unternehmen kann in Deutschland auf eine mehr als 130-jährige familiengeführte pharmazeutische Unternehmenstradition zurückblicken. Seit 2005 gehört das Unternehmen zur italienischen Recordati-Gruppe und firmiert als Merckle Recordati in Ulm. Recordati selbst ist ein börsennotiertes, aber auch familiengeführtes Unternehmen und richtet seine Aktivitäten auf den europäischen Markt, also ist in dem Sinne kein Global Player. Als mittelstän-

disches pharmazeutisches Unternehmen bieten wir in Deutschland Therapieoptionen in den Bereichen chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Arthrose, Herz-Kreislauf, hier speziell in der Hypertonie, als auch seit kürzerer Zeit in der Urologie an. Unser Unternehmen beschäftigt circa 180 Mitarbeiter. Dies als Information über unser Unternehmen.

Schon aus eigenem wirtschaftlichen Interesse legt unser Unternehmen Wert darauf, Produkte anzubieten, die den Patienten einen therapierelevanten höheren Nutzen bieten als die Wirkstoffe, die bereits für die jeweiligen Indikationen zur Verfügung stehen. So haben wir uns auch sehr genau überlegt, ob wir den Wirkstoff Silodosin in den deutschen Markt einführen sollen. Der letzte neue Alphablocker zur Behandlung der BPS, das Tamsulosin, wurde vor zehn Jahren eingeführt, also Mitte des Jahres 2001.

Um Ihnen die Situation auf den Märkten ein wenig zu verdeutlichen, hatte ich Ihnen ja eine Übersicht über die Kosten und Absätze im Zwölfmonatszeitraum zur Verfügung gestellt. Betrachtet man den Markt der BPS-Produkte insgesamt, so stellt man fest, dass pro Jahr mehr als 5 Millionen Packungen abgegeben werden, wobei es sich in 84 Prozent der Fälle um generische Stoffpräparate handelt. Davon entfallen 70 Prozent auf Tamsulosin, der Rest des Marktes verteilt sich auf die Wirkstoffe Finasterid, Alfuzosin, Terazosin, Dutasterid und Doxazosin. Mitte des letzten Jahres ist eine neue Fixkombination aus den Wirkstoffen Tamsulosin und Dutasterid in den Markt eingeführt worden. Die Einführung zeigt unserer Ansicht nach, dass es in dem Markt der BPS-Therapie durchaus Potenziale gibt, die Therapie zu optimieren. Das zeigt auch ein bisschen die positive Annahme dieser Fixkombination, die in der Zwischenzeit bei den Packungen einen Marktanteil von 2 Prozent hält und nach Wert 7 Prozent der Kosten verursacht.

Kommen wir noch einmal zurück auf das Silodosin: Wir sind jetzt ein Jahr im Markt und haben insgesamt 27 000 Packungen verkauft. Das sind 0,5 Prozent aller auf dem BPS-Markt abgegebenen Packungen. Damit schlägt das Silodosin nach zwölf Monaten mit 1,2 Prozent der Gesamtkosten der BPS-Therapie in Deutschland zu Buche. Diese Kosten belaufen sich zurzeit auf etwas mehr als 103 Millionen Euro nach IMS, wovon die Gesetzliche Krankenversicherung 76 Millionen Euro trägt. Wie gesagt, wir haben hier eine generische Rate von 84 Prozent in Packungen. Ich denke, aus diesen Zahlen wird deutlich, dass man sich als mittelständisches Unternehmen sehr genau überlegt und wohl abwägt, ob man mit einer neuen Substanz in einen Markt geht, der hoch kompetitiv und, wie gesagt, auch hoch generisch ist.

Wir haben uns als Unternehmen dennoch entschlossen, in den Markt einzutreten, weil wir davon überzeugt sind, dass wir mit Silodosin einen Alphablocker zur Verfügung stellen können, der den Betroffenen Patienten einen therapeutischen Mehrwert bietet. Die therapeutischen Vorteile sehen wir insbesondere für Patienten, die unter Nykturie leiden, das heißt, über nächtlichen Harndrang klagen, oder eben Patienten, die unter ihrer bisherigen Alphablocker-Therapie eine Hypotonie aufweisen, das heißt, einen Blutdruckabfall erleiden.

Klinische Studien belegen aus unserer Sicht gerade in diesen beiden geschilderten Konstellationen den Patientennutzen bzw. die Vorteile von Silodosin. Klinische Studien zeigen, dass sowohl bei der Gesamtheit der Patienten als auch in der Subgruppe der Patienten, die Nykturie haben, Silodosin die korrelierende Symptomtrias aus Nykturie, Pollakisurie – das ist das häufige Wasserlassen kleiner Harnmengen – und Restharngefühl der Patienten statistisch signifikant vs. Placebo, aber eben auch gerade gegenüber der „Leitsubstanz“ Tamsulosin verbessert. Tamsulosin führte nämlich in keiner der beiden Patientengruppen zu einer signifikanten Verbesserung gegenüber Placebo oder Silodosin. Die entsprechende Arbeit liegt Ihnen vor: Es ist die Arbeit von Chapple, die aktuell in 2011 veröffentlicht wurde.

Silodosin wird nach unseren Erkenntnissen und auch nach den Gesprächen, die wir mit unseren Ärzten, hauptsächlich Urologen, führen, schon heute sehr gezielt bei Patienten mit Unverträglichkeit auf andere Alphablocker eingesetzt. Dieses Vorgehen bestätigt auch eine weitere klinische Studie von Yu et al., die ebenfalls in 2011 veröffentlicht wurde, und zwar im *British Journal of Urology*. In dieser wird gezeigt, dass es zu einem signifikant stärkeren Abfall des Blutdrucks unter Tamsulosin gegenüber Silodosin kommt, obwohl Tamsulosin nur in der niedrigeren Dosierung von 0,2 mg verabreicht wurde, die, zugegebenermaßen, in Asien empfohlen ist.

Entsprechend äußert sich auch Professor Oelke, Mitglied der DGU und Mitautor von deren Therapieempfehlung, in dem Artikel „Aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Benigen Prostatasyndroms“ in der Fachzeitschrift *Aktuelle Urologie* aus dem Jahr 2011.

Zusammengefasst ist also zu sagen: Wir sehen eine therapeutische Verbesserung insbesondere gegenüber der Referenzsubstanz Tamsulosin. Unserer Meinung nach ist daher eine Eingruppierung von Silodosin in die bestehende Festbetragsgruppe der Alphablocker nicht sachgerecht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Kaiser. Möchten Sie ergänzen, Herr Hipp?

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Ja, gerne. Dafür bin ich hier. – Ich möchte mich auch kurz vorstellen: Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich sehr, dass ich heute die Gelegenheit habe, Ihnen ein paar vertiefende Anmerkungen geben zu können, die möglichst nicht auf das zurückgreifen, was Sie in unserer Stellungnahme, die Ihnen vorliegt, schon sehen.

Vielleicht noch ein ganz kurzes Wort zu mir, um Ihnen deutlich zu machen, wie sensibilisiert ich für die subgruppenspezifische Betrachtung von Nutzenangeboten bin. Ich bin geschäftsführender Gesellschafter der Unternehmensberatung Saproma Healthcare Consulting & Management. Wie Sie vielleicht wissen, gibt es in Deutschland etwa doppelt so viele Unternehmensberater wie Arzneimittel. Schon bei den letzteren besteht ja der Verdacht einer gewissen Redundanz.

Bevor wir nun betrachten, wofür dieses Medikament möglicherweise ein Mehrwertangebot und wofür es eine therapeutische Verbesserung darstellt, sollten wir einmal ganz kurz versuchen, uns mit der Situation der BPS-Patienten in Deutschland zu befassen. Wenn wir auf die Ergebnisse der Untersuchungen zu LUTS – das ist die Abkürzung für: lower urinary tract symptoms, oder auf Deutsch: Symptome des unteren Harntrakts – schauen, stellen wir fest, dass bei über 50-jährigen Männern mindestens 20 Prozent der Befragten – es wurden Fragebögen ausgeteilt, es wurden Untersuchungen nach den Leitlinien der klinischen Diagnostik durchgeführt – tatsächlich über relevante LUTS berichteten. Zugleich hatten 40 Prozent der Männer über 70 Jahre tatsächlich behandlungsbedürftige LUTS, was per definitionem einem BPS in der internationalen Prostata-Syndroms-Skala (IPSS), die angewendet wird, entspricht. Dabei stellte sich auch heraus, dass nur ein Drittel aller befragten Personen nicht unter Nykturie litten. Das führt dazu, zu sagen, dass Nykturie nicht eine kleine Subgruppe betrifft, sondern tatsächlich die Majorität der betroffenen Patienten. Zudem wurde festgestellt, dass die Nykturie neben der Pollakisurie, dem imperativen Harndrang, dem Restharngefühl und schließlich dem schwachen Harnstrahl signifikant dazu beigetragen hat, dass der Leidensdruck stieg. So war das häufig der Grund, warum ein Arzt aufgesucht wurde.

Wir haben also zwei Dimensionen, die wir uns ansehen müssen: die Prävalenz und den Leidensdruck, der durch die entsprechende Symptomatik entsteht.

In der Arbeit von Herrn Chapple, die Herr Kaiser schon zitiert hat und die Ihnen ausgedruckt vorliegt, wurde dargelegt, dass sich gerade bei Nykturie Silodosin von Tamsulosin unterscheidet. Wesentlich ist,

dass diese Ergebnisse konsistent durch alle Studien, die zu Silodosin angefertigt wurden, bestätigt wurden. Das ist ein großer Unterschied zu den anderen Alphablockern, die bisher verfügbar sind. Das ist auch Gegenstand des Posters von Michel, das vor kurzem präsentiert wurde, wohl wissend, dass Poster nicht die Darreichungsform sind, die hier eigentlich von Relevanz ist. Aber wir hatten angekündigt, dass es kommen würde, und möchten daran demonstrieren, dass es auch gezeigt wurde.

Wichtig ist, dass es in der Tat in der Zusammenführung, in der Metaanalyse der Studien durchgehend so ist, dass Silodosin signifikant Nykturie und die entsprechende Trias aus Nykturie, Pollakisurie und Restharngefühl verbessert. Tamsulosin macht es nicht. Insofern hat es uns auch nicht wirklich gewundert, dass wir in der April-Ausgabe von *Wirkstoff AKTUELL* der Kassenärztlichen Bundesvereinigung – diese kennen Sie sicher alle; deshalb haben wir sie nicht ausgeteilt –, eine Bewertung von Silodosin fanden, aus der ich zitieren darf:

Die höheren Kosten von Silodosin gegenüber anderen Alphablockern rechtfertigen daher eine Verordnung von Silodosin nur in Einzelfällen bei den Patienten, bei denen sich unter der Therapie mit anderen in ihrer Langzeitsicherheit besser untersuchten und in ihrem UAW-Profil günstigeren Alphablockern (Alfuzosin, Tamsulosin) keine Verbesserung der LUTS ... einstellt.

Was schließen wir daraus? Dass die Langzeitsicherheit von neu eingeführten Wirkstoffen nicht so gut untersucht sein kann wie diejenige älterer Produkte, erklärt sich aus der Sache selbst. Dass die Alphablocker Alfuzosin und Tamsulosin ein günstigeres Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen als Silodosin aufweisen, können wir zumindest aufgrund der in der Ihnen vorliegenden Stellungnahme gezeigten Synopse der Nebenwirkungen aus den Fachinformationen nicht nachvollziehen. Dass jedoch bei unbefriedigendem Behandlungserfolg mit den beiden oben genannten Alphablockern die Verordnung von Silodosin gerechtfertigt erscheint, lässt sich unseres Erachtens nicht anders erklären als durch die Vermutung der KBV, dass Silodosin zumindest für diese Fälle eine therapeutische Verbesserung darstellt.

Nähern wir uns dem anderen Komplex, der Sicherheit, der Verträglichkeit: Ein wichtiger Punkt, auf den wir abheben wollen, ist die Frage kardiovaskulären Risikos. Wir glauben, dass Silodosin gerade für die Gruppe hiervon betroffener Patienten ein Mehrwertangebot darstellt. Sie haben unserer Stellungnahme entnommen, dass 32 Prozent aller an den europäischen und US-amerikanischen Zulassungsstudien teilnehmenden Patienten antihypertensive Begleitmedikation erhielten. Diese Zahl, ein

Drittel, wird auch in anderen Angaben bestätigt, die Sie in unserer Stellungnahme vorliegen haben. Sie unterstützt die Vermutung, dass mindestens 25 Prozent der Männer mit einem benignen Prostatasyndrom auch die Komorbidität Hypertonie haben. Also auch hier keine vernachlässigbar kleine Gruppe, sondern ein wichtiger Bestandteil des deutschen Versorgungsalltags. Wichtig ist hier, dass auch in den Zulassungsstudien kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens orthostatischer Hypotonie bei Silodosin vs. Placebo festgestellt wurde.

Den gleichen Gedanken, den gleichen Befund, die gleiche Konsistenz weist eine neuere Arbeit auf, die wir Ihnen haben zukommen lassen, die Arbeit von Yu; hier wurde in einem Vergleich zu Tamsulosin ein signifikant stärker abfallender Blutdruck für Tamsulosin vs. Silodosin gezeigt, wobei man beachten muss, dass Tamsulosin nur in der im asiatischen Bereich zugelassenen Dosierung von 0,2 mg eingesetzt wurde, also nur halb so schwach dosiert, wie wir es hier in Deutschland anwenden können und sollen. Es ist selbstredend, dass wir entsprechende Vergleiche – es gibt viele Vergleiche aus dem asiatischen Raum mit 0,2 mg Tamsulosin – in Bezug auf die Wirksamkeit nicht heranziehen, weil es uns unbotmäßig erscheint. Was die Nebenwirkungen angeht, bei denen wir auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung unterstellen dürfen, scheint es legitim, diese niedrigere Dosierung hier ins Feld zu führen.

Innerhalb dieser Studie mit dem Titel „Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH)“ – ich weiß nicht, inwieweit Sie tatsächlich auch den entsprechenden Ausdruck vorliegen haben; er befand sich in unserer jüngsten Sendung an Sie – gibt es auf Seite 5 oben links die Tabelle 3, die jeweils eine Spalte für Tamsulosin und Silodosin aufweist. Links werden verschiedene Varianten genannt, unter denen der Blutdruck bzw. die Pulsrate gemessen wurde. Wenn man allein die Silodosin-Spalte betrachtet, stellt man fest, dass im Laufe des Beobachtungszeitraums, also zwölf Wochen nach Start, recht konsistent kaum Veränderungen auftraten. In der Tamsulosin-Spalte sieht man durchaus Veränderungen. In unserem Zusammenhang am wichtigsten ist, dass es auch signifikante Unterschiede zwischen Silodosin und Tamsulosin gibt. Für sich allein betrachtet ein Befund mit mittlerem Stellenwert, aber alles zusammen fügt sich zu einem Bild, das, gespeist aus diesen zwei Quellen – Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil bzw. Sicherheit – unserer Meinung nach eine therapeutische Verbesserung durch Silodosin belegt.

Herr Kaiser hat schon den Artikel von Herrn Gabuev und Herrn Oelke genannt. Der Erkenntnisgewinn hört halt auch nach Zusendung der Unterlagen

an Sie nicht auf. Insofern liegt er Ihnen nicht vor, aber er ist, wie wir denken, Gemeingut. Es ist letztlich der Versuch, die Diskussion zur Aktualisierung der bestehenden S2-Leitlinien zur Therapie des BPS darzustellen und den letzten Stand in eine breitere Öffentlichkeit zu treiben. Auf Seite 174 des entsprechenden Journals steht:

Typische Nebenwirkungen der α -Blocker sind Hypotonie und orthostatische Dysregulation, welche unter Alfuzosin- oder Tamsulosintherapie seltener sind als unter Doxazosin- oder Terazosintherapie. Der neue α_{1A} -spezifische Adrenozeptorantagonist Silodosin weist diese Nebenwirkung nur noch sehr selten auf, weshalb dieser α -Blocker bevorzugt bei Hypotonie einzusetzen ist.

Wenn wir das zusammenfassen – es geht ja um Menschen und Patienten –, dann entsteht vor unserem geistigen Auge das Bild eines älteren Herren, ein kardiovaskulärer Risikopatient, der aufgrund einer fortgeschrittenen benignen Prostatahyperplasie an einer Nykturie leidet. Nicht nur ist sein Schlaf, sondern möglicherweise auch der Schlaf seiner Mitbewohner empfindlich gestört durch die nächtlichen Toilettengänge. Er hat durch einen rapiden Blutdruckabfall beim Aufstehen, zum Teil schlaftrunken, noch alle Mühe, die Balance zu halten, um bei seinem Toilettengang nicht zu stürzen. Das ist keine Fiktion, das ist in Studien beschrieben. Es drohen Frakturen, es droht auch tatsächlich die Situation, dass sich Angehörige deswegen – das haben wir in der Stellungnahme auch dargelegt – nicht mehr in der Lage sehen, ihr Familienmitglied zu umsorgen. Das heißt, diese Menschen werden vielleicht in ein Heim kommen.

Es gibt viele solcher Männer. Für diese Männer gibt es nach unserer Auffassung kein besseres Medikament als Silodosin – derzeit. Daher sind wir überzeugt, dass Silodosin eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 Abs. 1b SGB V darstellt, da dieser Wirkstoff tatsächlich einen therapie-relevanten höheren Nutzen, was Wirksamkeit und Nebennutzen unter Nebenwirkungssicherheitsaspekten angeht, als die übrigen Wirkstoffe in der Festbetragsgruppe Alpha-Rezeptorenblocker aufweist.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Hipp.

Dann würde ich gerne die Fragerunde eröffnen. Gibt es Fragen an beide Herren? – Ja, Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich verstehe Ihre Ausführungen nicht ganz. In Ihren Fachinformationen ist das Auftreten der Nebenwirkung „Orthostatische Hypotonie“ als „Häufig“ angegeben. Man würde ja erwarten, dass unter Silodosin

orthostatische Hypotonie besonders selten vorkommt. Bei Tamsulosin-ratiopharm dagegen wird das Auftreten dieser Nebenwirkung mit „gelegentlich“ angegeben. Hier scheint irgendwie ein Widerspruch zu sein.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Vielen Dank für den Hinweis, Frau Grell. Es ist so, dass das Messverfahren unterschiedlich ist. Unglücklicherweise ist das in den Publikationen nicht hinterlegt und wurde dann auch beim Verfassen der Fachinformation nicht berücksichtigt. Es ist so, dass man bei Silodosin aufgrund der Vermutung, dass man bessere Werte vorweisen kann, solche orthostatischen Hypotonien provoziert hat. Das heißt, Patienten wurden tatsächlich gebeten, aus dem Liegen aufzustehen. Dann wurde beobachtet, wie häufig und wie intensiv dieses Phänomen auftritt. Bei den anderen Präparaten wurde es wie andere Nebenwirkungen kursorisch beobachtet und dann festgehalten. Insofern haben wir zwar ein und dasselbe Merkmal, das aber, verschieden betrachtet, andere Ausprägungen hat.

Zugleich wissen wir aus den Rückmeldungen vom Markt, dass das ein entsprechendes Plus ist. Es ist aber formal – ganz klar – ein Punkt, der diskutabel ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Stratmann.

Herr Stratmann:

Ich habe eine Frage zu dem Einwand 1. Sie haben argumentiert, dass das neue Mittel Silodosin eine höhere Affinität zu dem einen Rezeptor habe – es gibt ja mehrere. Zugleich gibt es aber auch mehr Nebenwirkungen als bei Tamsulosin. Könnte es sein, dass die höhere Affinität zu dem einen Rezeptor zu diesen häufigeren Nebenwirkungen führt? Ich stelle es mir laienhaft so vor, dass gerade die drastischen Nebenwirkungen im Ejakulationsbereich im Zusammenhang mit der Wirkung auf diesen Muskelrelaxer stehen.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Das sehen Sie absolut richtig, wobei Nebenwirkungen in den Darstellungen häufig auf die Ejakulationsstörungen minimiert werden. Wenn Sie die Fachinformationen nebeneinanderlegen – das haben wir ja gemacht –, stellen Sie fest, dass es ein sehr viel breiteres Spektrum an Nebenwirkungen gibt. Es ist in der Tat so, dass es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, der umso größer ist, je spezifischer die Affinität zum Alpha1A-Rezeptor ist.

Es gibt neuere Arbeiten, aus denen hervorgeht, dass die Ejakulationsstörungen sogar Marker für

den Erfolg sind. Diese haben wir jetzt noch nicht in unsere Argumentation eingeführt, weil sie auch aus dem asiatischen Feld kommen. Darin wird aufgezeigt, dass Patienten, die besonders intensiv über retrograde Ejakulation berichten, eine besonders große Senkung des IPSS aufweisen. Das entspricht genau dem, was Sie, Herr Stratmann, gerade aufgezeigt haben.

Es ist sicherlich so, dass die Frage der retrograden Ejakulation nicht einfach zu beantworten bzw. zu bewerten ist. In der Diskussion über den IQWiG-Bericht N04-01 zu nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung der BPH wurde intensiv darüber diskutiert, ob das nun eine schwerwiegende oder nichtschwerwiegende Nebenwirkung ist. Letztendlich ist man dazu gekommen, zu sagen, es ist eine nichtschwerwiegende Nebenwirkung, wohl wissend, dass es einige Patienten gibt, die das deutlich anders sehen. Wir glauben, dass, wie es auch die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vorsieht, bei einzelnen Patienten durch entsprechende Befragung individuell abzuwägen ist, welches Therapieziel sie tatsächlich höher priorisieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Riese.

Frau Riese:

Einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Tamsulosin sehe ich, gerade wenn wir uns in der Chapple-Studie Punkt 3.3.3 auf S. 347 ansehen, nicht bestätigt. Da heißt es einmal:

The comparison between silodosin and tamsulosin did not show a statistically significant difference, ...

Und in der Subgroup haben Sie den Unterschied auch nur zwischen Silodosin und Placebo; aber zwischen Silodosin und Tamsulosin ist er nicht signifikant.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Danke für diesen Hinweis. Das entspricht auch unserer tabellarischen Darstellung der Nebenwirkungen. Da haben wir aufgezeigt, dass es bei den Subgruppenanalysen durchaus nicht – nur in ganz wenigen Fällen, man muss halt clustern – direkt zu einem signifikanten Unterschied zwischen Tamsulosin und Silodosin gekommen ist.

Keine Frage: Wir bewegen uns hier in einem Bereich, wo wir nach Maßgabe der Einschätzung des IQWiG keine Hinweise haben, oft nicht einmal Belege. Wir glauben aber, dass es ein schlüssiges Gesamtbild ist. Was hier in die Argumentationslinie einfließt, ist: Tamsulosin hat gegenüber Placebo diesen signifikanten Unterschied häufig gar nicht

zeigen können, und Silodosin hat es konsistent zeigen können.

Wenn man entsprechende Symptome clustert – Nykturie, Pollakisurie, Restharn –, dann kann man entsprechende Unterschiede aufzeigen, wohl wissend, dass Post-hoc-Analysen und Subgruppengestaltung nichts ist, worauf wir gerne zurückgreifen möchten. Wir denken aber, es gibt ein schlüssiges Bild.

Frau Riese:

Bei der Nykturie haben wir zum Beispiel 0,9 gegenüber 0,8 Toilettengängen weniger pro Nacht.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Es kommt auch darauf an, welche Subgruppe Sie sich anschauen. Häufig sind die Unterschiede da auch gravierender. Es ist in der Tat so, dass es einige Signifikanzlevels gibt, die wir einhalten bzw. zeigen können. Damit haben wir noch nicht gesagt, welche klinische Relevanz das hat. Chapple hat halt versucht, aufzuzeigen, dass schon ein Zehntelpunkt auf der Nykturie-Skala bzw. bei der Prävalenz tatsächlich etwas für den Patienten ausmachen kann. Man kann dieses Rechenexempel extrapolieren, aber das ist hier sicher nicht so statthaft.

Wesentlich ist, wir haben zeigen können, dass es in Untergruppen Unterschiede gibt, und wir wissen, dass Nykturie ganz massiv zum Leidensdruck bei BPS beiträgt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Ich habe eine klärende Nachfrage zu der von Frau Riese zitierten Abbildung auf Seite 347. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie gerade etwas von einer Post-hoc-Subgruppenanalyse gesagt haben? Ich möchte nur zur Klarstellung darauf hinweisen: Es handelt sich hier um einen aktiven dritten Studienarm und nicht um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Richtig. – Ich habe die Studie, so verstanden, schlechter dargestellt, als sie ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Mahnecke.

Frau Dr. Mahnecke:

Ich möchte auch noch einmal zu der Studie nachfragen, die eben von Frau Riese angesprochen wurde. Ich beziehe mich da auf Ihr letzte Woche eingereichtes Statement, zweite Seite, vorletzter Absatz.

Da sind zwei Punkte für mich immer noch nicht ganz klar.

Erster Punkt. Sie schreiben dort:

... verbesserte Silodosin ... signifikant vs. Placebo ...

Das ist keine Frage. Dann schreiben Sie aber auch: signifikant vs. Tamsulosin. Das sehe ich in der Chapple-Studie nicht.

Der andere Punkt: Im Halbsatz danach heißt es:

..., während Tamsulosin in keiner der beiden Patientengruppen ... gegenüber Placebo ...

Das sehe ich in der Studie nur für die Subgruppe Nykturie.

Könnten Sie da noch einmal weiterhelfen und sagen, wo Sie diese Signifikanz bzw. Nichtsignifikanz Tamsulosin gegenüber Placebo in der Studie sehen?

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Frau Mahnecke, wenn Sie sich in der etwa halbseitigen Tabelle auf Seite 6 unserer anderen Stellungnahme, die Ihnen schon länger vorliegt, die entsprechenden Gruppen – Gesamtpopulation, intention to treat – anschauen, sollten sich Ihre Fragen klären.

Das, was im Statement steht, ist letztendlich nur noch einmal die Zusammenfassung dessen, was wir in der Stellungnahme, wie wir meinen, schon dargestellt haben. Es handelt sich nicht um einen neuen Sachverhalt, sondern nur noch einmal um eine Verstärkung, weil es bei Chapple jetzt anders zitierbar vorliegt.

Frau Dr. Mahnecke:

Das ist auch der einzige Punkt, wo Tamsulosin nicht signifikant vs. Placebo in der Post-hoc-Analyse der Nykturie-Subgruppe ist. In allen anderen Punkten ist Tamsulosin aber signifikant vs. Placebo. In der ganzen Studie ist Silodosin nicht signifikant überlegen gegen Tamsulosin. Das fassen die Autoren ja auch zusammen. In der Tabelle aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren, die Sie jetzt ansprechen, geht es um die Nykturie-Subgruppe, post hoc erhoben. Nicht signifikant vs. Placebo trifft eben für diesen einen Punkt zu, bei allen anderen Punkten ist es aber immer signifikant vs. Placebo.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Es ist sicherlich nicht unser Ansinnen, Tamsulosin als schlechtes Präparat darzustellen. Es ist ein sehr guter Wirkstoff, der sehr vielen Menschen durchaus geholfen hat. Nur halt in einigen Aspekten – das ist

unser Anliegen – denken wir, zeigen zu können, dass Silodosin deutlich besser als Tamsulosin ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Herr Stratmann.

Herr Stratmann:

Mir als Laie erscheint dieser eine Satz in Ihrem Statement, der sich auf die Chapple-Studie bezieht, vom Eindruck her wesentlich weitgehender, nach dem Motto: „Silodosin ist echt besser in allen drei Symptomkategorien“, als das, was in der Studie selbst steht. Hier heißt es ja am Ende in der Conclusion, dass Silodosin nicht schlechter als Tamsulosin ist.

Insofern würde ich sagen – ich selbst nehme seit Anfang des Jahres Tamsulosin –: Okay, wenn es nicht schlechter ist, dann haben wir noch so einen Alpha-Rezeptorenblocker. Aber die infrage stehende Geschichte, ob Silodosin echt besser ist, das kann man aus der Studie direkt so nicht ersehen. Es mag Nebenaspekte geben; aber diese sind auch nach meinen Erfahrungen mit Blutdrucksenkung nicht so bedeutend.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Ich habe selbst auch einmal Tamsulosin genommen. Wir probieren allerdings nicht immer vor solchen Anhörungen alles aus.

(Heiterkeit)

Wichtig ist festzuhalten, Herr Stratmann: Es handelt sich um eine Studie, die als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt war, und damit ihren primären Endpunkt erreicht hat.

Was wir hier dargelegt haben, ist durchaus auch in der Studie zu finden, wenn auch nicht in der Summary, nämlich dass in Bezug auf bestimmte Patienten, die schon Nykturie-belastet sind, tatsächlich bei Silodosin immer eine Signifikanz zu sehen ist.

Sie sehen hier die Patientengruppe mit einer Verbesserung der Nykturie um mindestens eine Entleerung pro Nacht. Wenn man das als Endpunkt sieht, dann haben wir hier eine Signifikanz in der Gesamtpopulation und in der Subgruppe der Patienten mit Nykturie gegenüber Behandlungsbeginn jeweils bei Silodosin, in keinen Fällen bei Tamsulosin.

Das gilt auch für die Verbesserung bei der Symptomtrias – auch das ist der Studie zu entnehmen – von Nykturie, Pollakisurie und Restharngefühl. In beiden Fällen sind Gesamtpopulation und Subgruppe bei Tamsulosin nicht signifikant vs. Placebo, bei Silodosin aber signifikant. Auch hier haben wir die

Situation, dass Silodosin signifikant besser gegen Tamsulosin ist.

Beim IPSS Subscore 7, der sich dezidiert auf Nykturie bezieht, haben wir auch wieder nur eine signifikante Veränderung bei Silodosin vs. Placebo und bei Tamsulosin nicht.

Das alles sind Daten aus der Studie, die in der Tat nicht prominent in der Summary auftauchen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe:

Haben Sie solche Auswertungen auch für die anderen Subscores des IPSS gemacht?

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Ich kann Ihnen dazu ehrlicherweise nichts sagen. Das ist auch ein bisschen der Internationalität der Angelegenheit geschuldet. Deutsche Tochtergesellschaften internationaler Konzerne tun sich sehr schwer – das wird Ihnen wahrscheinlich häufiger begegnen –, an Rohdaten heranzukommen und gegebenenfalls selber Auswertungen vorzunehmen. Wir sind selber jetzt auch mit Nutzenbewertungen nach § 35a befasst. Wir treffen immer wieder auf dieses Problem. Das ist für alle Beteiligten teilweise ausgesprochen ärgerlich, weil wir annehmen dürfen, dass es da Schätze gibt, die es zu bergen gilt. Das können wir jetzt hier aber nicht letztlich beantworten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen?

Frau Dr. Schwabe:

Ich habe deshalb nachgefragt, weil der Anteil der Patienten am Ende der zwölf Wochen, die mit der Behandlung gar nicht zufrieden sind, unter Silodosin höher liegt, nämlich bei 34 Prozent, gegenüber 29 Prozent unter Tamsulosin. Das muss ja Gründe haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser, Sie wollten noch etwas sagen.

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Ja, zur vorhergehenden Frage nach den Subscores. Man hat diese drei Parameter ausgesucht, weil diese für die Patienten am störendsten sind. Es gibt sicherlich Studien, die das als Abfrage belegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Aber die Frage, warum die Zufriedenheit geringer ist, die Frau Schwabe ergänzend gestellt hat, sollten Sie auch noch beantworten.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Sie meinen Tabelle 4 in der Chapple-Studie?

Frau Dr. Schwabe:

Ja.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Hier liegt uns im Moment kein Erklärungsansatz vor, den wir Ihnen anbieten können. Wir werden gerne eruieren, ob wir hier eine schlüssige Antwort finden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Stratmann.

Herr Stratmann:

Zufriedenheit und Nebenwirkungen hängen doch zusammen. Die Nebenwirkungen sind halt höher. Auch die Zahl der Abbrecher liegt doppelt so hoch. Wenn die Nebenwirkungen höher sind und mehr Leute abgebrochen haben, dann ist die Zufriedenheit insgesamt schlechter.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Also, Sie haben jetzt versucht, die Antwort zu geben.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Das entbehrt nicht einer gewissen Plausibilität, aber ich kann es Ihnen nicht sagen, ob es so ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Schaaber.

Herr Schaaber:

Auch zur Studie von Chapple. Zunächst ist mir aufgefallen, dass Sie bzgl. Blutdruckabsenkungen nur auf die asiatische Studie Bezug genommen haben. Ich jedenfalls entnehme der Chapple-Studie einen generell viel geringeren Blutdruckabfall unter beiden Präparaten und auch keinen signifikanten Unterschied. Es ist ja auch die größere Studie, also eigentlich die mit der größeren Aussagekraft.

Zwei Fragen habe ich noch:

Erste Frage: Am Ende des Artikels steht ja, wer welchen Beitrag zur Auswertung geleistet hat. Unter der Rubrik „Statistische Analyse“ steht: „None“, also kein Beitrag. Verstehe ich das richtig, dass das allein intern in der Firma gemacht worden ist. Gerade auch im Licht Ihrer Aussage, dass Sie gar keinen Zugang zu allen Daten haben, finde ich das schon eine wichtige Frage.

Die zweite Frage von mir: Am Ende steht, dass ein Dr. Massimo Casi eine wesentliche Rolle beim Schreiben des Artikels gespielt hat. Können Sie mir sagen, welchen Hintergrund er hat? Gehört er zur

Firma? Ist das ein freier Schreiber? Um wen handelt es sich da?

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Vielleicht zum ersten Teil Ihrer Frage bzgl. der Arbeit von Yu. Hier muss man bedenken, dass in dieser asiatischen Arbeit 8 mg Silodosin gegenüber 0,2 mg Tamsulosin verglichen werden. Die Standarddosierung für Tamsulosin in Deutschland ist 0,4 mg. Das heißt, wir haben hier eigentlich ein verschärftes Studiendesign; denn die Blutdrucksenkung von 4 mmHg, die Sie hier unter Tamsulosin sehen – diese Blutdrucksenkung beobachtet man auch bei mancher Monosubstanz in der Blutdrucksenkungstherapie systolisch –, hat man nur bei 0,2 mg. Es ist also eher ein verschärftes Design, als wenn ich die Standarddosierung von 0,4 mg in Deutschland nehmen würde.

Herr Schaaber:

In diesem Punkt kommen wir überhaupt nicht – Ich hatte gerade auf die Chapple-Studie Bezug genommen, wo eine höhere Dosierung verwendet wird. Da sieht man weniger Unterschied und, wenn überhaupt, keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das finde ich, ist erst einmal ein Widerspruch. Sie können gerne von verschärftem Design sprechen. Das stimmt aber gar nicht. Das ist genau umgekehrt. Die höhere Dosierung ist ja in der Chapple-Studie verwendet worden. Da würde man den viel größeren Effekt erwarten.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Sie sehen, wenn Sie sich die entsprechende Tabelle ansehen, zumindest in Bezug auf den systolischen Blutdruck eine signifikante Veränderung bei Tamsulosin vs. Placebo, die Sie bei Silodosin nicht haben. Insofern ist es zumindest in diesem Punkt konsistent.

Herr Schaaber:

Entschuldigung, Sie wollen doch hier argumentieren, dass Ihr Produkt besser ist als das andere Produkt. Da ist es doch nicht wichtig, was gegen Placebo geschieht. Sie wollen hier doch Argumente dafür bringen, dass Ihr Produkt besser ist. Dann müssten Sie uns doch zeigen, dass das im Vergleich zum Vergleichspräparat besser ist und nicht im Vergleich zu Placebo.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Es wäre sicherlich wünschenswert, wenn wir eine große Vergleichsstudie hätten, die auf diese diversen Punkte, primäre oder sekundäre Endpunkte, eingegangen wäre. Eine solche liegt de facto nicht vor. Es sind diverse Puzzlesteine, die unseres Erachtens ein schlüssiges Gesamtbild abgeben.

Herr Schaaber:

Und meine Frage zur statistischen Auswertung? Habe ich es richtig verstanden, dass sie nur in der Firma gemacht worden ist und dass die Autoren nichts damit zu tun hatten, oder verstehe ich das falsch?

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Dazu kann ich aus deutscher Sicht nicht viel sagen, weil uns die Daten nicht vorliegen. Darauf kann ich keine Antwort geben, wie auch nicht darauf, ob diese Auswertung vom Lizenzgeber in Japan durchgeführt wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Mahnecke.

(Herr Schaaber: Entschuldigung!)

– Also, Sie sind noch dran.

Herr Schaaber:

Ich hätte schon gerne eine Antwort auf meine Fragen. Ich habe auf die Chapple-Studie Bezug genommen.

Meine erste Frage war, wer die statistische Analyse durchgeführt hat.

Meine zweite Frage war, welche Rolle Herr Casi gespielt hat, ob es sich bei ihm um einen Firmemitarbeiter, um einen Universitätswissenschaftler oder einen Ghostwriter handelt.

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Meines Wissens ist Herr Casi ein Mitarbeiter von Recordati in Italien. Recordati Italien hat ja die gesamte Phase-III-Entwicklung des Präparates durchgeführt.

Herr Schaaber:

Zur Statistik können Sie nichts sagen?

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Dazu kann ich nichts sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frage beantwortet? – Jetzt Frau Mahnecke.

Frau Dr. Mahnecke:

Ich habe nur eine Kleinigkeit, die nicht direkt mit der Studie zu tun hat, sondern mit den Unterlagen, die Sie zum Statement eingereicht haben. Hier gibt es eine tabellarische Übersicht „BPS-Produkte in Deutschland“. Ich meine, Sie haben es eben auch schon in der Anhörung angesprochen, aber in der Tabelle ist eine Zahl falsch. Hier steht: Marktzugang Silodosin Juni 2011. Können Sie etwas dazu sagen, ob das bewusst dort eingefügt wurde. Nach unserer Erkenntnis geschah die Lauer-Steuer-Meldung im Mai

2010, und lediglich im Juni 2011 ist noch einmal ein Import gelistet worden.

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Die Listung in der Lauer-Taxe ist nicht unbedingt identisch mit der tatsächlichen Marktausbietung. Es kommt unter Umständen vor –

(Herr Kaesbach: Was?)

– Bitte.

Herr Kaesbach:

Dann verstehen Sie, glaube ich, den IFA-Anbietervertrag falsch.

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Es geht darum, dass wir im Juni 2010 eingeschrieben haben –

Frau Dr. Mahnecke:

Entschuldigung, Juni 2011 steht in der Tabelle. Vielleicht können Sie es so schon kurz klären.

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Es handelt sich um Juni 2010; das Datum ist dort falsch eingetragen worden.

Frau Dr. Mahnecke:

Okay. In der Überschrift der Tabelle heißt es ja auch: „bis Mai 2011“. Es würde ja keinen Sinn machen, etwas mit Juni 2011 einzustellen. Dass es im Lauer im Mai 2010 gelistet wurde und Sie Juni 2010 meinten, wäre noch ein anderer Punkt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt ist Herr Kaesbach dran.

Herr Kaesbach:

Das hat sich damit erledigt. – Ich kann vielleicht noch ergänzend sagen: Richtig gelesen, verlangt § 35 Abs. 1b, dass Sie die therapeutische Verbesserung tunlichst im direkten Vergleich mit anderen Arzneimitteln der entsprechenden Festbetragsgruppe darzulegen haben. Wie Sie gerade ausgeführt haben, haben Sie diese direkten Vergleiche nicht. So ist schon die Frage zu stellen, ob Ihre Unterlagen überhaupt die Voraussetzungen von § 35 Abs. 1b erfüllen, wenn Sie meinen, die therapeutische Verbesserung anhand dieser Placebovergleiche darlegen zu können.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Herr Kaesbach, es ist richtig, dass wir aufgesetzte Studien haben, die genau diesen Punkt so nicht adressiert haben. Aber es gibt ja, wie Sie aus unserer Stellungnahme sehen, Studiendaten. Das ist nicht das gleiche Niveau, auch nicht das, was wir

uns wünschen. Aber das ergibt für uns halt ein schlüssiges Gesamtbild.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, Fragen sind hinreichend gestellt. Wir werden jetzt noch einmal über Ihre Ausführungen beraten. Wir müssen dann eine Entscheidung treffen.

Ich bedanke mich zunächst einmal, dass Sie hier an der Anhörung teilgenommen haben, und auch für Ihre Ausführungen. Wir werden uns dann zur Entscheidung wieder in den Unterausschuss zurückziehen.

Vielen Dank und gute Heimfahrt.

Herr Dr. Hipp (Saproma Healthcare Consulting & Management):

Vielen Dank Ihnen für die Zeit, die Sie sich für die Fragen und die Diskussion genommen haben.

Herr Kaiser (Merckle Recordati):

Herzlichen Dank auch von meiner Seite.

(Schluss der Anhörung zu TOP 5.1: 11.56 Uhr)

2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Merckle Recordati GmbH	14.01.2011 (vorab per E-Mail 14.01.2011) und 11.04.2011 (vorab per E-Mail 06.04.2011) und 12.04.2011 (vorab per E-Mail 11.04.2011) und E-Mail 20.04.2011

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
Merckle Recordati GmbH	01.07.2011 (vorab per E-Mail 01.07.2011)

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 des G-BA (4. Kapitel §§ 13 bis 28) 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 und mündlichen Stellungnahmeverfahren und die den Stellungnahmen beigefügten Literaturquellen durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

4.2.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit

Einwand (1):

Silodosin ist wie auch Tamsulosin Alpha1-Adrenozeptor (AR)-Subtypen-spezifisch, hat aber eine 162fach höhere Affinität zu Alpha1A-AR als zu Alpha1B-AR.

Bewertung:

Michel, Eur Urol Suppl 2010, beschreibt das pharmakologische Profil von Silodosin, u. a. die Selektivität für Alpha1A-AR, anhand präklinischer Daten. Der Autor gibt einen möglichen Interessenkonflikt an. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Roehrborn, Rev Urol Suppl 2009, ist ein narrativer Review, der die medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) bei Männern anhand von fünf verschiedenen Alpha1-AR- Antagonisten im Hinblick auf deren Wirkmechanismus, Wirkungen und unerwünschte Ereignisse beschreibt. Bezüglich Silodosin werden zwei in den USA durchgeführte placebokontrollierte Phase-III-Studien aufgeführt, welche mit n = 466 (Silodosin) bzw. n = 457 (Placebo) Patienten über einen Zeitraum von zwölf Wochen durchgeführt wurden. Diese Studien wurden anhand der im Volltext eingereichten gepoolten Analyse von **Marks et al.** (J Urol 2009) unter Einwand 3 bewertet, s. u. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Einwand (2):

Silodosin besitzt mit 237 eine sehr viel höhere Uroselektivität als Tamsulosin mit 1,21, wobei die Uroselektivität als Quotient aus Blutdruck ED_{15} ($\mu\text{g/kg}$) und Harnröhrendruck ID_{50} ($\mu\text{g/kg}$) definiert ist.

Bewertung:

Schilit und Benzeroual, Clin Ther 2009, ist ein Review, der u. a. die Pharmakologie und Pharmakokinetik, klinische Wirksamkeit, unerwünschten Ereignisse, Interaktionen sowie Dosierung von Silodosin bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) erwachsener Männer beschreibt. In drei kontrollierten klinischen Studien (**Kawabe et al.**, 2006, und **Marks et al.**, J Urol 2009) wird Silodosin u. a. vs. Placebo verglichen. Diese Publikationen wurden im Volltext eingereicht und unter Einwand 3 bewertet, s. u. Die vom Stellungnehmer angeführte höhere Uroselektivität von Silodosin vs. Tamsulosin basiert auf Daten einer tierexperimentellen Studie. Die Autoren führen selbst aus, dass Langzeit-Studien mit Silodosin vs. andere Alpha1-AR-Blocker notwendig sind, um festzustellen, ob die Alpha1A-AR-Selektivität von Silodosin auch einen klinischen Vorteil im Vergleich zu den anderen verfügbaren Wirkstoffen bedeutet. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Tatemichi et al., Neurourol Urodyn 2006, beschreiben Daten aus In-vitro- und tierexperimentellen Studien, in denen Silodosin vs. andere Alpha1A-AR-Antagonisten im Hinblick auf die Uroselektivität untersucht wurde. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Autoren sind der Fa. Kissei Pharmaceutical zugehörig.

Der Wirkstoff Silodosin und die sich in der Festbetragsgruppe „Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2“ in Stufe 2 befindlichen Wirkstoffe haben den gleichen Wirkmechanismus, sie binden selektiv an die Alpha1-AR in der Muskulatur von Prostata, Blase und Urethra.

Eine erhöhte (in-vitro) Rezeptor-Bindungs-Kapazität (Primärreaktion) korreliert nicht grundsätzlich zur (in-vivo) ausgelösten Sekundärreaktion. Aus der höheren Bindungsaffinität zum Rezeptor lässt sich keine klinisch relevante therapeutische Verbesserung im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ableiten.

„Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich.“ (4. Kapitel § 17 Verfo des G-BA) Der Wirkstoff Silodosin ist mit den anderen in der Festbetragsgruppe „Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2“ in Stufe 2 befindlichen Wirkstoffen pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus und darüber hinaus eine vergleichbare Kinetik zugrunde liegen.

„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) Die chemische Verwandtschaft von Silodosin zu den anderen in der bestehenden Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen ist durch die strukturellen Ähnlichkeiten mit dem pharmakologisch vergleichbaren Tamsulosin 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 vergleich-

baren Wirkmechanismus und das gemeinsame Anwendungsgebiet Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gegeben.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Eingruppierung von Silodosin in die Festbetragsgruppe „Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2“ in Stufe 2 den Anforderungen nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V entspricht.

4.2.2 Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit

Einwand (3):

Der Alpha-Rezeptorblocker Silodosin bedeutet eine therapeutische Verbesserung nach § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 SGB V. Silodosin ist aufgrund seines Nutzen- und Nebenwirkungsprofils regelmäßig als zweckmäßige Therapie für die Behandlung der BPH-Anzeichen und -Symptome von Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten und/oder vasoaktiven Komedikationen den Arzneimitteln der bestehenden Festbetragsgruppe vorzuziehen. Eine andere Patientengruppe, die von Silodosin in besonderer Weise profitiert, sind Patienten, die von Nykturie betroffen sind.

Die klinische Studie IT-CL0215 hat neben der Überlegenheit von Silodosin gegenüber Placebo die Nichtunterlegenheit von Silodosin gegenüber Tamsulosin belegt.

Bewertung:

Chapple et al., Eur Urol 2011, beschreiben eine multizentrische (72 Zentren in 11 europäischen Ländern), randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde Studie zum Vergleich von 8 mg Silodosin (n = 381) vs. 0,4 mg Tamsolusin (n = 384) vs. Placebo (n = 190) bei Männern ≥ 50 Jahre mit LUTS und u. a. einem *International Prostate Symptom Score* (IPSS) von ≥ 13 über einen Zeitraum von 12 Wochen. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung zum Basiswert im Gesamt-IPSS erhoben. Sekundäre Endpunkte waren Verbesserung von irritativen Miktionsstörungen und obstruktiven Blasenentleerungsstörungen, die Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL; erhoben anhand von Frage 8 im IPSS-Fragebogen), die maximale Harnflussrate ($Q_{\max}$) und der prozentuale Anteil an Therapie-Respondern.

In die ITT-Analyse wurden 371 Patienten der Silodosin-Gruppe, 376 Patienten der Tamsulosin-Gruppe und 185 Patienten der Placebo-Gruppe mit einbezogen. Die absolute Veränderung zum Basiswert im Gesamt-IPSS betrug nach zwölf Wochen -7,0 für Silodosin vs. -6,7 für Tamsulosin vs. -4,7 für Placebo (jeweils $p < 0,001$ vs. Placebo).

Die Responder-Raten in Bezug auf IPSS werden mit 66,8 % für Silodosin bzw. 65,4 % für Tamsulosin vs. 50,8 % für Placebo (jeweils $p < 0,001$ vs. Placebo) angegeben. Für die sekundären Endpunkte Verbesserung von irritativen Miktionsstörungen und obstruktiven Blasenentleerungsstörungen wird ebenfalls nur ein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo ($p = 0,002$ bzw. $p < 0,001$) gezeigt, nicht jedoch für die beiden Wirkstoffe untereinander (absolute Differenz zwischen Silodosin und Tamsulosin 0,1 bzw. 0,3 Punkte). Für den Parameter der $Q_{\max}$ wird für keinen der beiden Wirkstoffe ein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo angegeben: Silodosin 3,77 ml/s vs. Tamsulosin 3,53 ml/s vs. Placebo 2,93 ml/s. Ebenfalls wird für den Parameter QoL kein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo angegeben: Silodosin -1,1 vs. Tamsulosin -1,1 vs. Placebo -0,8. Die mittels Post-hoc-Analyse für eine Subgruppe erhobene Reduktion der Nykturie wird mit -0,9 für Silodosin vs. -0,8 für Tamsulosin vs. -0,7 für Placebo beschrieben, wobei nur Silodosin vs. Placebo statistisch signifikant ist ($p = 0,013$), Silodosin vs. Tamsulosin $p = 0,314$.

Aufgrund von unerwünschten Ereignissen brachen 2,1 % der Silodosin-Gruppe vs. 1,0 % der Tamsulosin-Gruppe vs. 1,6 % der Placebo-Gruppe die Therapie ab. Insgesamt hatten 34,9 % der Silodosin-Gruppe, 28,9 % der Tamsulosin-Gruppe und 24,2 % der Placebo-Gruppe unerwünschte Ereignisse (Silodosin vs. Tamsulosin $p = 0,0749$). Das häufigste unerwünschte Ereignis war verminderte oder ausbleibende Ejakulation, wobei das unerwünschte Ereignis retrograde Ejakulation mit 14,2 % für Silodosin vs. 2,1 % für Tamsulosin vs. 1,1 % für Placebo angegeben wird.

Wie von den Autoren selbst angeführt, ist Silodosin Tamsulosin zwar nicht unterlegen, eine therapeutische Verbesserung i. S. d. § 35 SGB V i. V. m. § 24 Abs. 4 VerfO des G-BA ist jedoch mittels dieser Studie nicht belegt.

Es werden ebenfalls Ausführungen zu Studien von **Kawabe et al. (2006)** und **Marks et al. (2009)** getroffen, diese wurden vom Stellungnehmer im Volltext eingereicht, Bewertung s. u.

Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Alle Autoren sind der Fa. Recordati zugehörig, von der die Studie auch finanziell unterstützt wurde.

Der **Leitlinienreport der Deutschen Gesellschaft für Urologie**, 08/2010, beschreibt die Leitlinien- und Literaturrecherche auf dem Gebiet der Therapie des benignen Prostata-syndroms (BPS), der BPH und LUTS für die Erstellung der Leitlinie „Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS)“. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikation **Gesundheit in Deutschland, 2006, Bluthochdruck Kapitel 2.6.2**, macht Ausführungen zu Bluthochdruck und Blutdruckprävalenz. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Miyakita et al., Int J Urol 2010, beschreiben eine randomisierte *Crossover*-Studie von zwei Gruppen bei BPH-Patienten mit LUTS (u. a. IPSS ≥ 8 und Prostata-volumen ≥ 20 ml), die zunächst 2 x/Tag 4 mg Silodosin (n = 46) über einen Zeitraum von vier Wochen direkt gefolgt von vier Wochen 0,2 mg Tamsulosin täglich bzw. umgekehrt (n = 51) erhielten. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse von Silodosin war achtfach höher verglichen mit Tamsulosin (16,5 % vs. 2,1 %); das häufigste unerwünschte Ereignis von Silodosin waren Ejakulationsstörungen mit 7,2 %. Die Studie ist aufgrund des Studiendesigns nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung geeignet und kann lediglich als hypothesengenerierend bewertet werden. Zudem ist die applizierte Dosis von 0,2 mg Tamsulosin in Deutschland nicht zugelassen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Kawabe et al., BJU Int 2006, beschreiben eine multizentrische (88 Zentren in Japan), randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Silodosin vs. Tamsulosin bei Männern ≥ 50 Jahre mit LUTS verbunden mit BPH. Einschlusskriterien waren u. a. IPSS ≥ 8 , QoL-score ≥ 3 , und Prostata-volumen ≥ 20 ml. Die Patienten erhielten 2 x/Tag 4 mg Silodosin (n = 176) vs. täglich 0,2 mg Tamsulosin

(n = 192) vs. Placebo (n = 89) über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen betrug 69,7 % für Silodosin vs. 47,4 % für Tamsulosin vs. 36,4 % für Placebo ($p < 0,001$). Das häufigste unerwünschte Ereignis in der Silodosin-Gruppe waren abnormale Ejakulationen mit 22,3 % vs. 1,6 % in der Tamsulosin-Gruppe vs. 0 % in der Placebo-Gruppe.

Die Ergebnisse der Studie können aufgrund der in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung von Tamsulosin (0,2 mg täglich) nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung herangezogen werden; die Studie kann lediglich als hypothesengenerierend betrachtet werden. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Marks et al., J Urol 2009, beschreiben zwei multizentrische (durchgeführt in den USA, Zentren nicht näher beschrieben), randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien mit 923 männlichen BPH-Patienten ≥ 50 Jahre mit einem IPSS ≥ 13 und $Q_{\max}$ 4-15 ml/s zum Vergleich von Silodosin 8 mg täglich (n = 466) vs. Placebo (n = 457) über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Das häufigste unerwünschte Ereignis waren retrograde Ejakulationen mit 28,1 % (Silodosin) vs. 0,9 % (Placebo). Ein direkter Vergleich von Silodosin vs. eines anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffes ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. Watson Pharma finanziell unterstützt. Alle Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Montorsi, Eur Urol Suppl 2010, ist ein narrativer Review über das klinisch pharmakologische Profil von Silodosin. Der Autor bezieht sich auf Daten aus drei doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien mit der Dosierung von 8 mg Silodosin täglich bei Patienten zur Behandlung der BPH (**Chapple et al., 2011; Marks et al., 2009a** und **Marks et al., 2009b**). Diese Studien wurden vom Stellungnehmer im Volltext eingereicht (Bewertung siehe unter Einwand 3 und 4). Die in der Publikation angeführte gepoolte Post-hoc-Analyse zum Endpunkt Nykturie ist nicht nachvollziehbar dargestellt und bezieht sich auf unpublizierte Daten von Recordati, sodass eine abschließende valide Bewertung nicht vorgenommen werden kann. Darüber hinaus wurden die Daten aus zwei lediglich placebokontrollierten Studien mit der Studie von **Chapple et al. (2011)** gepoolt, welche als einzige eine aktive Kontrolle beinhaltet. Hinweise zur Fragestellung und Aus-

wirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt einen möglichen Interessenkonflikt an.

Schatzl et al., Urology 2000, beschreiben eine Gesundheitsbefragung über zwölf Monate mit gesunden Frauen und Männern in der Umgebung von Wien zur Ermittlung der Prävalenz der Nykturie und deren Einfluss auf die Lebensqualität. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde finanziell von der Fa. Madaus unterstützt.

Tanaka et al., Low Urin Tract Symptoms 2010, beschreiben eine Umstellungsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von konventionellen Alpha1-AR-Antagonisten auf Silodosin bei Männern mit BPH. Es wurden 81 Patienten, die Tamsulosin (n = 50) bzw. Naftopidil (n = 31) durchgehend seit mindestens sechs Monaten aufgrund BPH erhielten in die Studie eingeschlossen und auf 2 x/Tag 4 mg Silodosin umgestellt. Die Studie ist aufgrund des Studiendesigns nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung geeignet. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die vorgelegte und mit Datum vom 14.04.2011 aktuell verfügbare **Fachinformation** von **Urorec® 8 mg Hartkapseln** (Stand Januar 2010) wurde in die Bewertung mit einbezogen. Darin finden sich u. a. Angaben zu drei Phase-III-Studien (**Chapple et al., Eur Urol 2011** und **Marks et al., J Urol 2009**), welche vom Stellungnehmer im Volltext eingereicht wurden. Bewertung s. o.

Einwand (4):

Durch Silodosin wird die Häufigkeit oder der Schweregrad therapierelevanter Nebenwirkungen verringert.

Nach aktueller Datenlage ist Silodosin den anderen Alpha-Rezeptorenblockern gerade in Bezug auf sicherheitsrelevante Nebenwirkungen wie Herz-Kreislaufferkrankungen überlegen.

Bewertung:

Boyle und Napalkov, Scand J Urol Nephrol Suppl 1995, beschreiben die Epidemiologie der BPH und Beobachtungen zu begleitender Hypertonie. Die Publikation liegt lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Lepor et al., Rev Urol 2008, ist ein narrativer Review, der die Nebenwirkung Verlängerung des QT-Intervalls im EKG für die Wirkstoffgruppe der Alpha1-AR-Antagonisten näher betrachtet. Es werden u. a. das Messverfahren und Risikofaktoren für QT-Intervall-Verlängerungen beschrieben sowie Empfehlungen zur Auswahl von Alpha1-AR-Antagonisten aufgrund unterschiedlicher Nebenwirkungen gegeben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor ist der Fa. Watson Pharmaceuticals zugehörig.

Marks et al., Urology 2009, ist eine offene, multizentrische (Zentren nicht näher beschrieben) Verlängerungsstudie mit 661 männlichen BPH-Patienten, die eine von zwei vorangegangenen identischen doppelblinden, placebokontrollierten zwölfwöchigen Studien mit Silodosin vs. Placebo beendet hatten (**Marks et al., J Urol 2009**). Alle Patienten erhielten über den Zeitraum von 40 Wochen 8 mg Silodosin täglich zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Silodosin. Das häufigste unerwünschte Ereignis war die retrograde Ejakulation (20,9 %). Ein direkter Vergleich von Silodosin vs. eines anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffes ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. Watson Pharma finanziell und durch Koautorenschaft unterstützt. Zwei der Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

McVary, Am J Manag Care 2006, macht Ausführungen zur Epidemiologie, Komorbiditäten und Therapiemöglichkeiten der BPH. Silodosin ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Michel et al., Dtsch Arztebl 2007, ist eine Übersichtsarbeit zur konservativen Behandlung des BPS mit Alpha1-AR-Antagonisten und/oder 5-Alpha-Reduktasehemmern sowie alternativen Therapieformen anhand einer selektiven Literaturlaufarbeitung. Silodosin ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei der Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Die von der **Gesundheitsberichtserstattung des Bundes** veröffentlichte Publikation »Sterbefälle (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, Todesursachen laut „Europäischer Kurzliste“, führt die Anzahl der Sterbefälle gegliedert nach Todesursachen bis einschließlich 2009 auf. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die vorgelegten und mit Datum vom 18.04.2011 aktuell verfügbaren **Fachinformationen** von **Alfuzosin-CT 10 mg Retardtabletten** (Stand Juli 2010), **Doxazosin-ratiopharm® Tabletten** (Stand September 2010), **Prostacure® 0,4 mg Hartkapseln** (Stand Juni 2010), **Terazoflo® 1 mg/- 2 mg/- 5 mg/- 10 mg Tabletten** (Stand September 2010) und **Urorec® 8 mg Hartkapseln** (Stand Januar 2010) wurden in die Bewertung mit einbezogen. Die Nebenwirkung orthostatische Hypotonie wird für Prostacure® 0,4 mg Hartkapseln (Tamsulosin) mit „gelegentlich“, in den vier übrigen Fachinformationen mit „häufig“ angegeben; die Nebenwirkung Schwindel wird in allen fünf Fachinformationen mit „häufig“ angegeben.

Die Publikationen **Leitlinienreport der Deutschen Gesellschaft für Urologie**, 08/2010; **Gesundheit in Deutschland, 2006, Bluthochdruck Kapitel 2.6.2**; **Montorsi**, Eur Urol Suppl 2010 und **Marks et al.**, J Urol 2009, wurden bereits unter Einwand 3 bewertet, s. o.

Nach 4. Kapitel § 24 Abs. 3 Nr. 2 sowie Abs. 4 Verfo des G-BA soll der Nachweis der therapeutischen Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln der Wirkstoffgruppe zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfolgen. Dabei soll die therapeutische Verbesserung ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen.

Dass Silodosin vs. anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen bzgl. einer Reduzierung von kardiovaskulären Nebenwirkungen therapeutisch überlegen ist, wurde nicht mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten belegt. In den mit Datum vom 18.04.2011 aktuell verfügbaren Fachinformationen findet sich dazu ebenfalls kein Hinweis. Die vom Stellungnehmer aufgeführten Publikationen belegen keine therapeutische Verbesserung – auch nicht aufgrund von verringerten Nebenwirkungen – in einem klinisch therapeutisch bedeutsamen Ausmaß für Silodosin.

4.2.3 Patentschutz

Einwand (5):

Der patentgeschützte Wirkstoff Silodosin erfüllt nach Auffassung des Stellungnehmers die Kriterien nach § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Abs. 1a Satz 2 SGB V.

Bewertung:

Im **CHMP assessment report for Silodyx**, Procedure No. EMEA/H/C/001209, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001209/WC500074188.pdf werden die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studiendaten bzgl. Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bewertet und diskutiert. So wird z. B. der Behandlungseffekt von Silodosin vs. Tamsulosin als statistisch nicht signifikant, das Sicherheitsprofil von Silodosin vs. andere Alpha1-AR-Antagonisten als ähnlich beschrieben – mit Ausnahme der häufigeren Nebenwirkung retrograde Ejakulation, die der CHMP als bedenklich erachtet.

Es wurden die Übersetzung der europäischen Patentschrift EP 0 600 675 B1, DE 693 19 551 T2, sowie eine Bestätigung, dass der deutsche Anteil des europäischen Patents in Kraft ist, vorgelegt.

Dass ein gültiger Patentschutz für den Wirkstoff Silodosin in Deutschland besteht, ist unstrittig.

Mit Vorlage des Wirkstoffpatents wird belegt, dass der Wirkstoff Silodosin derzeit in Deutschland patentgeschützt ist. Paragraf 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 SGB V gestattet eine Ausnahme von der Gruppenbildung für patentgeschützte Wirkstoffe, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen bedeuten. Gemäß § 35 Abs. 1 S. 4 SGB V gilt ein Wirkstoff als neuartig, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht wurde, unter Patentschutz steht. Silodosin hat derzeit zwar ein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) in Deutschland, ist jedoch nicht als Erster der Gruppe in den Verkehr gebracht worden. Darüber hinaus stehen alle weiteren Wirkstoffe der Festbetragsgruppe nicht mehr unter Patentschutz, daher besteht keine Neuartigkeit i. S. d. Gesetzes für den Wirkstoff Silodosin. Ebenfalls ist eine therapeutische Verbesserung für den Wirkstoff Silodosin nicht belegt.

4.2.4 Sonstige Einwände

4.2.4.1 Krankheitsbild Benignes Prostatasyndrom

Einwand (6):

Es werden allgemeine Ausführungen zu dem Krankheitsbild, u. a. zu den Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) und den Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten gemacht.

Bewertung:

Berges et al., Eur Urol 2001, untersucht die Prävalenz von LUTS und damit zusammenhängenden Gesundheitsproblemen anhand einer schriftlichen Befragung per E-Mail von 8 973 randomisiert ausgewählten Männern im Alter von 50 bis 80 Jahren in Deutschland. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Berges, Urologe 2008, macht Ausführungen zur Epidemiologie des BPS sowie zu assoziierten Risiken und der Versorgungssituation bei deutschen Männern über 50 Jahre in Deutschland. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Aus der **Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und des Berufsverbands der Deutschen Urologen (BDU)** zur „Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS)“ ergeben sich keine Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung, da die Pharmakotherapie nicht Gegenstand der Publikation ist.

Jolleys et al., Br J Urol 1994, beschreiben eine Erhebung von Daten anhand zweier Fragebögen zur Schwere von Symptomen des Harntraktes im Zusammenhang mit BPH bei 423 Männern ≥ 40 Jahre in Leicestershire (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von mehreren pharmazeutischen Unternehmen finanziell unterstützt.

Die **tragenden Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung vom 16.12.2010** geben u. a. die Rechtsgrundlagen, Eckpunkte der Entscheidung und den Verfahrensablauf für die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit von nicht-medikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung des BPS wieder. Hinweise zur

Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht, da die Pharmakotherapie nicht Gegenstand der Publikation ist.

Pollak und Perlick, J Geriatr Psychiatry Neurol 1991, untersuchen den Einfluss von Schlafproblemen älterer Menschen auf die Entscheidung der Angehörigen, diese in ein Heim einzuweisen. Silodosin ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikation **Leitlinienreport der Deutschen Gesellschaft für Urologie**, 08/2010, wurde bereits unter Einwand 3 bewertet, s. o.

4.2.5 Einwände zur Vergleichsgröße

Einwand (7):

Die im Rahmen der Anhörung vorgeschlagene ordnungsgewichtete Vergleichsgröße für Silodosin ist nicht sachgerecht, da zum Zeitpunkt der Ermittlung der Vergleichsgröße überhaupt keine Verordnungen vorlagen und daher alle Wirkstärken von Silodosin gleich gewichtet wurden.

Bewertung:

Die Berechnung der Vergleichsgrößen erfolgt mit den aktuell zur Verfügung stehenden Verordnungszahlen nach § 84 Abs. 5 SGB V. Liegen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Verordnungszahlen vor, fließen nach 4. Kapitel Anlage I § 1 Nr. 1 Abs. 2 VerfO des G-BA die Wirkstärken mit dem Gewichtungswert „1“ in die Berechnung der Vergleichsgröße mit ein. Die vorhandenen Wirkstärken werden folglich zu gleichen Verhältnissen gewichtet; diese Vorgehensweise gewährleistet eine Gleichbehandlung sämtlicher im Markt befindlicher Wirkstoffe der Festbetragsgruppe und ist somit nachvollziehbar, transparent und willkürfrei. Der GKV-relevante Arzneimittelmarkt der Festbetrags-

gruppe wird auf diese Weise vollständig abgebildet, ein Verstoß gegen die VerfO bzw. die ständige Verwaltungspraxis des G-BA besteht somit nicht.

4.2.6 Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung

Einwand (8):

Bei dem Wirkstoff Silodosin handelt es sich um eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 Abs. 1b SGB V, insbesondere gegenüber der Referenzsubstanz Tamsulosin. Es hat einen therapielevanten höheren Nutzen als die übrigen Wirkstoffe in der Festbetragsgruppe der Alpha-Rezeptorenblocker. Daher ist eine Eingruppierung von Silodosin in die bestehende Festbetragsgruppe der Alphablocker nicht sachgerecht.

Sowohl in der Gesamtheit der Patienten als auch in der Subgruppe der Patienten mit Nykturie bei Behandlungsbeginn verbesserte Silodosin die korrelierenden Symptome Nykturie, Pollakisurie und Restharngefühl statistisch signifikant vs. Placebo und Tamsulosin, während Tamsulosin in keiner der beiden Patientengruppen zu einer signifikanten Verbesserung gegenüber Placebo oder Silodosin führte.

Einwand (9):

Der patentgeschützte Wirkstoff Silodosin ist aufgrund seines Nutzen- und Nebenwirkungsprofils regelmäßig als zweckmäßige Therapie für die Behandlung der BPH-Anzeichen und -Symptome von Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten und/oder vasoaktiven Komedikationen, die besonders unter Nykturie leiden, den Arzneimitteln der bestehenden Festbetragsgruppe vorzuziehen. Dies bestätigt eine Studie aus Taiwan, die einen signifikant stärkeren Abfall des Blutdrucks für Tamsulosin vs. Silodosin ausweist, obwohl Tamsulosin nur in der niedrigeren Dosierung von 0,2 mg verabreicht wurde, die in Asien empfohlen wird.

Typische Nebenwirkungen der Alpha-Rezeptorenblocker sind Hypotonie und orthostatische Dysregulation, welche unter Alfuzosin- oder Tamsulosintherapie seltener sind als unter Doxazosin- oder Terazosintherapie. Der neue Alpha1A-spezifische Adrenozeptorantagonist Silodosin weist diese Nebenwirkung nur noch sehr selten auf, weshalb dieser Alpha-Rezeptorenblocker bevorzugt bei Hypotonie einzusetzen ist. In den

Zulassungsstudien wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens orthostatischer Hypotonie bei Silodosin vs. Placebo festgestellt.

Bewertung:

Chapple et al., Eur Urol 2011, wurde vom Stellungnehmer bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereicht und unter Einwand 3 bewertet, s. o

Die absolute Veränderung zum Basiswert im primären Endpunkt Gesamt-IPSS betrug nach zwölf Wochen -7,0 für Silodosin vs. -6,7 für Tamsulosin vs. -4,7 für Placebo (jeweils $p < 0,001$ vs. Placebo). Der vom Stellungnehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren und in der mündlichen Anhörung mit Nachdruck dargestellte Vorteil von Silodosin vs. Tamsulosin in den sekundären Endpunkten Verbesserung der Nykturie um mindestens eine Entleerung pro Nacht, gleichzeitige Verbesserung der Symptomtrias – Nykturie, Pollakisurie und Restharngefühl – sowie Veränderung des IPSS *subscore* 7, jeweils in der Gesamtpopulation bzw. in der Subgruppe der Patienten mit Nykturie bei Behandlungsbeginn, findet sich im Volltext der vorliegenden Studie nicht wieder und kann daher nicht nachvollzogen und abschließend valide bewertet werden.

Insbesondere zeigt die Studie für die Gesamtheit der Patienten in den sekundären Endpunkten Verbesserung von irritativen Miktionsstörungen (*IPSS storage symptoms*) und obstruktiven Blasenentleerungsstörungen (*IPSS voiding symptoms*) sowohl ein signifikantes Ergebnis von Silodosin als auch von Tamsulosin vs. Placebo, nicht jedoch für die beiden Wirkstoffe gegeneinander. Dies wird in der Studie auch explizit so ausgeführt:

„The comparison between silodosin and tamsulosin did not show a statistically significant difference,[...]”

Die mittels Post-hoc-Analyse für eine Subgruppe erhobene Reduktion der Nykturie wird ausschließlich für Silodosin vs. Placebo als statistisch signifikant ($p = 0,013$) beschrieben. Tamsulosin vs. Placebo sowie Silodosin vs. Tamsulosin erreichen mit $p = 0,095$ bzw. $p = 0,314$ keine statistische Signifikanz.

In den mit Datum vom 19.07.2011 aktuell verfügbaren **Fachinformationen** von Urorec® 4 mg bzw. 8 mg Hartkapseln (Stand Januar 2010) wird die Nebenwirkung orthostatische Hypotonie als häufig eingestuft. In der Studie von **Chapple et al. (2011)** wird kein signi-

fikanter Unterschied in der Veränderung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz für Silodosin vs. Tamsulosin angegeben.

Die vom Stellungnehmer im Statement und in der mündlichen Anhörung reklamierte therapeutische Verbesserung kann anhand der vorliegenden Studie nicht belegt werden, was auch intensiv in der mündlichen Anhörung diskutiert wurde, siehe Wortprotokoll.

Yu et al., BJU Int 2011, DOI 10.1111/j.1464-410X.2011.10233.x, ist eine derzeit nur elektronisch verfügbare Vorab-Publikation (*Epub ahead of print*). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische (neun Zentren in Taiwan), randomisierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit von Silodosin 2x/Tag 4 mg (n = 105) vs. Tamsulosin 0,2 mg/Tag (n = 104) bei BPH-Patienten ≥ 40 Jahre mit LUTS (u. a. IPSS ≥ 13 und Prostatavolumen ≥ 20 ml). Die Ergebnisse der Studie können aufgrund der in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung von Tamsulosin (0,2 mg täglich) nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung herangezogen werden. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Alle Autoren sind der Fa. Synmosa Pharmaceutical Company zugehörig, von der die Publikation finanziell unterstützt wurde, und geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Die Übersichtsarbeit von **Gabuev und Oelke**, Aktuelle Urol 2011, befasst sich mit der Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des BPS. Es werden alle Alpha1-AR-Blocker (Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Tamsulosin, Terazosin) in adäquater Dosierung als gleich wirksam beschrieben. Die Nebenwirkung Hypotonie und orthostatische Dysregulation wird für Alfuzosin bzw. Tamsulosin als seltener im Vergleich zu Doxazosin bzw. Terazosin angegeben; für Silodosin als sehr selten. Ein direkter Vergleich von Silodosin vs. andere Alpha1-AR-Blocker wird nicht dargestellt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Beide Autoren geben Interessenkonflikte an.

Michel et al., liegt lediglich in Abstractform vor (ohne Bezug zu einem Kongress o. Ä.) und ist nicht in der vom Stellungnehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung eingereichten Literaturliste enthalten. Die Publikation kann nicht in die Auswertung mit ein-

bezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung möglich ist. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikation **Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und des Berufsverbands der Deutschen Urologen (BDU)**, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/035, Februar 2009, Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS) beschreibt u. a. konservative Therapieoptionen wie kontrolliertes Zuwarten, Verhaltenstherapie oder medikamentöse Therapie mit z. B. Alpha1-AR-Blockern und instrumentelle/operative Therapieoptionen bei BPS. Silodosin ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Einwand (10):

Die höheren Kosten von Silodosin gegenüber anderen Alphablockern rechtfertigen eine Verordnung von Silodosin nur in Einzelfällen bei den Patienten, bei denen sich unter der Therapie mit anderen in ihrer Langzeitsicherheit besser untersuchten und in ihrem UAW-Profil günstigeren Alphablockern (Alfuzosin, Tamsulosin) keine Verbesserung der LUTS einstellt.

Bewertung:

Wirkstoff Aktuell der KBV, Silodosin, Ausgabe 04/2011, ist eine Publikation u. a. zu Kosten, Wirkungsweise, Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Silodosin (Urorec®) und gibt Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise. Es wird neben dem vom Stellungnehmer vorgetragenen Argument wie folgt ausgeführt:

„Der vergleichsweise teurere Alphablocker Silodosin bringt keinen Zusatznutzen für die Therapie des BPS, im Vergleich zu anderen Alphablockern zeigten sich mehr Ejakulationsstörungen (retrograde Ejakulationen 14 % vs. 2 % im Vergleich zu Tamsulosin).“

Einwand (11):

Bei dem unerwünschten Ereignis Ejakulationsstörungen handelt es sich um einen Klasseneffekt, der umso größer ist, je spezifischer die Affinität zum Alpha1A-Rezeptor ist. Es gibt neuere Arbeiten, aus denen hervorgeht, dass die Ejakulationsstörungen sogar ein Marker für den Erfolg sind. Darin wird aufgezeigt, dass Patienten, die besonders intensiv über retrograde Ejakulation berichten, eine besonders große Senkung des IPSS aufweisen. Letztendlich sei man dazu gekommen, zu sagen, es ist eine nichtschwerwiegende Nebenwirkung.

Bewertung:

Homma et al., Urology 2010, ist eine Post-hoc-Analyse von Daten der Studie von **Kawabe et al. (2006)**, die vom Stellungnehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereicht und unter Einwand 3 bewertet wurde, s. o. Es wird u. a. anhand der Veränderung im Gesamt-IPSS untersucht, ob durch Alpha1-AR-Blocker verursachte Ejakulationsstörungen mit einer stärkeren Verbesserung der LUTS assoziiert sind. Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse können aufgrund des Studiendesigns und der in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung von Tamsulosin nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung herangezogen werden. Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Der Abschlussbericht **Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**, Version 1.0 vom 02.06.2008, vergleicht nicht-medikamentöse lokale Behandlungsverfahren des BPS im Hinblick auf patientenrelevante Therapieziele. Silodosin ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

BPS-Produkte in Deutschland (Jun 2010 – Mai 2011) ist eine aktualisierte Übersicht der Verordnungszahlen auf der ATC-Ebene G04C1 von IMS, die bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren für den Zeitraum Dezember 2009 bis November 2010, ohne die Spalte „Markteinführung in Deutschland“, eingereicht wurde. In der vorliegenden Übersicht wird die Markteinführung in Deutschland für Silodosin mit Datum 6/2011 angegeben.

Nach der mündlichen Anhörung reichte der Stellungnehmer eine korrigierte Fassung mit Datum 5/2010 für die Markteinführung in Deutschland für Silodosin nach. (Verfügbarkeit im Markt 6/2010)

4.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten eine pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es wurde keine für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von dem einzugruppierenden Wirkstoff Silodosin gegenüber den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen verlässlich signifikant und klinisch relevant mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten belegt. Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2“ in Stufe 2 ist sachgerecht und entspricht den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V.