



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 20. März 2014

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	4
4. Verfahrensablauf .....	4
5. Anlage .....	6
6. Beschluss .....	10
7. Anhang .....	12
7.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V .....	12
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	13
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>14</b>
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>15</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	17
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	17
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) .....	31
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	34
2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	34
2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	34
3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich) .....	35
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	61

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Neubildung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens haben sich keine Änderungen ergeben.

Die Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 wird wie folgt gebildet:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Hydromorphon
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend
Darreichungsformen:	Retardtabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln“

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

Alle von der Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Hydromorphon in abgeteilten oralen Darreichungsformen. Die Gruppe umfasst Arzneimittel mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen. Es liegen keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vor, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Dazu im Einzelnen:

Bei der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 auf der Ebene desselben Wirkstoffes sind allein unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam und damit für die Festbetragsgruppenbildung relevant sind. Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Arzneimitteln unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist (4. Kapitel § 17 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses). Vor diesem Hintergrund tangiert ein Vergleich der Applikationshäufigkeit und Wirkdauer sowie der Plasmaspiegelverläufe die Fragestellung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten, wie sie § 35 Abs. 1 Satz 2 2. Hs. SGB V vorsieht, daher grundsätzlich nicht.

Es ist festzustellen, dass die Angaben in den Fachinformationen für die absoluten Bioverfügbarkeiten als das maßgebliche Prüfkriterium für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 insgesamt in einer Spanne liegen, in der sie als vergleichbar eingestuft werden können. Bei JURNISTA beträgt die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit des Hydromorphons nach einer Einzeldosis 22 bis 26 %. Für Palladon retard wird das Ausmaß der Bioverfügbarkeit mit 36,4 % (C.I. 90 %: 32,7-40,5 %) und für fast alle generisch verfügbaren Retardkapseln und Retardtabletten mit etwa 32 % (Bereich von 17 – 62 %) angegeben. Es liegen jedenfalls keine Anhaltspunkte dafür vor, dass sich die absoluten Bioverfügbarkeiten in einem für die Therapie bedeutsamen Maß unterscheiden, also eines der Arzneimittel für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar machen. Darüber hinaus wird ausweislich der Fachinformationen bei allen Präparaten auf die vergleichbare relative Bioverfügbarkeit zu den sofort freisetzenden Formulierungen bei geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel hingewiesen.

Ungeachtet dessen, dass für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 eine therapie-relevant unterschiedliche Bioverfügbarkeit das maßgebliche Prüfkriterium ist, bleibt auch bezüglich der im Stellungnahmeverfahren angeführten Unterschiede im Plasmaspiegelverlauf offen, ob und in welchem Maße sich diese auf die Therapie auswirken. Auch ist die Wirksamkeit von Opioiden bei Schmerzen generell intraindividuell unterschiedlich und weniger durch die Freisetzungsprofile der Arzneimittel geprägt. Demzufolge erfordert die Schmerztherapie generell eine kontinuierliche und engmaschige ärztliche Betreuung. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen.

Vor dem Hintergrund der erforderlichen individuellen Einstellung und einer bei Bedarf notwendigen ergänzenden Schmerzmedikation zu einem Retardpräparat, auch einem mit 24-stündiger Wirkung, steht in der Fachinformation zu JURNISTA, dass bei allen Patienten mit chronischen Schmerzen zusätzlich zu der einmal täglichen Einnahme von JURNISTA bei Durchbruchschmerzen eine ergänzende Schmerzmedikation in Form von Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung gegeben werden kann.

Direkt vergleichende klinische Studien adäquater Methodik mit JURNISTA versus andere Hydromorphon-Retardpräparate wurden nicht vorgelegt.

Auch unter Berücksichtigung der seit dem 1. Dezember 2013 neu verfügbaren Hydromorphon-Generika zur einmal täglichen Gabe liegen keine Anhaltspunkte für therapierelevant unterschiedliche Bioverfügbarkeiten vor.

Hinsichtlich der im Stellungnahmeverfahren angeführten Unterschiede des Plasmaspiegelverlaufs in den ersten vier Stunden zwischen Hydromorphon-Generika mit 12-stündiger Wirkdauer und dem Referenzarzneimittel Palladon retard ist darauf hinzuweisen, dass vor dem Hintergrund einer bezugnehmenden Zulassung die Bioäquivalenz nachgewiesen wurde und diese Unterschiede insofern nicht als relevant zu betrachten sind. Den Public Assessment Reports des BfArM ist zu entnehmen, dass die Zulassungsbehörde unter Bewertung der vorgelegten Studien zu dem Ergebnis gekommen ist, dass Bioäquivalenz gegeben ist. Auf die insoweit für den G-BA maßgeblichen und bindenden Feststellungen der zuständigen Zulassungsbehörde kann der G-BA sich im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 (wirkstoffgleiche Arzneimittel) grundsätzlich stützen. In den Fachinformationen wird das Ausmaß der Bioverfügbarkeit für Palladon retard mit 36,4 % (C.I. 90 %: 32,7-40,5 %) und für fast alle generisch verfügbaren Retardkapseln und Retardtabletten mit etwa 32 % (Bereich von 17 – 62 %) angegeben. Es liegen keine für die Therapie bedeutsamen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen generischen Hydromorphon-Retardpräparaten und dem Originalpräparat Palladon retard vor.

Zusammenfassend erweisen sich die einbezogenen Arzneimittel weder generell noch in bestimmten Konstellationen als für die ärztliche Therapie unverzichtbar. Die betroffenen Präparate sind daher im Grundsatz – jedenfalls nach intraindividuelle Anpassung der Therapie – ersetzbar und damit therapeutisch gleichwertig.

Bei der Festbetragsgruppenbildung wird gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 VerfO als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt. Dadurch werden unterschiedliche Applikationsfrequenzen bei äquivalenten Tagesdosen im Hinblick auf die Vergleichsgrößenbildung angemessen berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 12. Februar 2013 beraten und vorbehaltlich einer Sprecherabstimmung zu den Tragenden Gründen konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Februar 2013 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 10. Dezember 2013 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Neubildung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2014 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12.02.2013	Beratung, Konsentierung (vorbehaltlich einer Sprecherabstimmung zu den Tragenden Gründen) und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	11.06.2013	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	06.11.2013	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	10.12.2013	Durchführung der mündlichen Anhörung und Auswertung
Unterausschuss Arzneimittel	11.02.2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20.03.2014	Beschlussfassung

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Anlage

**Festbetragsstufe 1**

**Festbetragsgruppe:  
Hydromorphon**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung:** abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend  
verschreibungspflichtig  
Retardtabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln \*

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

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Hydromorphon, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 541,6 (Basis 2011)  
Umsatz (in Mio. EURO): 154,0

Wirkstärke (w) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd.		%sol.		%Kum.		1,77 KAPR		3,55 KAPR		3,55 TABR		7,00 KAPR	
	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100
HYDROMORPHON 1A	0,01	73,67	0,00	100,00	100,00	100,00	20,62	39,88	32,33	66,40	32,33	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON ABZ	4,16		0,00	100,00	100,00	100,00			32,33	66,40		127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON ACTAVIS	51,26		9,46	99,23	99,23	99,23			32,34	66,76	32,34	128,47	56,03	247,81
HYDROMORPHON AL	7,34		1,35	89,77	89,77	89,77					37,84	126,47		
HYDROMORPHON AWD	16,66		3,07	86,42	86,42	86,42	20,62	39,88	32,33	66,40	37,84	151,94	55,98	244,12
HYDROMORPHON BETA	12,80		2,36	85,34	85,34	85,34	20,62	39,88	34,77	75,24	37,84	140,03	64,89	272,70
HYDROMORPHON CT	33,81		6,24	82,98	82,98	82,98	20,62	39,88	34,77	75,24	34,77	140,03	61,11	272,70
HYDROMORPHON HEXAL	162,51		29,89	76,74	76,74	76,74			49,62	107,12	63,96	241,00	86,89	351,46
HYDROMORPHON JANSEN	174,84		32,27	46,75	46,75	46,75					34,83	141,62		
HYDROMORPHON MUNDI	4,78		0,88	14,48	14,48	14,48			49,64	96,41	34,77	140,03	73,86	376,46
HYDROMORPHON MYLAN	29,94		5,63	13,60	13,60	13,60	20,62	39,88	34,77	75,24	34,77	140,03	61,11	272,70
HYDROMORPHON PB MUNDI	6,61		1,22	8,07	8,07	8,07					34,74	140,00		
HYDROMORPHON RATIO	37,12		6,85	6,85	6,85	6,85			11,86	36,87	26,09	39,28	6,71	28,03
HYDROMORPHON STADA	541,82						0,88	0,95	2,19	6,80	4,81	8,54	1,24	5,17
HYDROMORPHON WINTHROP							0,16	0,18						
Summen (Vo in Tsd.)														
Anteilswerte (%)														

Abbildungsverzeichnis

Darreichungsformen:	Kürzel	Landform
	KAPR	Retardkapseln, retardierte Hartkapseln
	TABR	Retardtabletten

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Hydromorphon, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 541,6 (Basis 2011)  
Umsatz (in Mio. EURO): 154,0

Wirkstärke (w) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd.		%sol.		%Kum.		7,06 TABR		14,19 KAPR		14,19 TABR		21,28 KAPR	
	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100
HYDROMORPHON 1A	0,00	100,00	0,00	100,00	0,00	100,00	103,97	247,09	475,73	475,73	150,81	361,97	715,17	715,17
HYDROMORPHON ABZ	4,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	103,97	247,09	475,73	475,73	150,81	361,97	715,17	715,17
HYDROMORPHON ACTAMIS	51,26	9,46	0,77	100,00	0,00	100,00	104,93	247,09	483,90	483,90	152,68	367,96	727,97	727,97
HYDROMORPHON AL	7,34	1,35	89,77	283,33	99,23	244,13	103,97	247,09	475,73	475,73	150,81	361,97	715,17	715,17
HYDROMORPHON AWD	16,66	3,07	88,42	283,33	99,23	244,13	103,97	247,09	475,73	475,73	150,81	361,97	715,17	715,17
HYDROMORPHON BETA	12,80	2,36	86,34	283,33	99,23	244,13	103,97	247,09	475,73	475,73	150,81	361,97	715,17	715,17
HYDROMORPHON CT	33,81	6,24	82,98	283,33	99,23	244,13	103,97	247,09	475,73	475,73	150,81	361,97	715,17	715,17
HYDROMORPHON HEXAL	162,51	29,89	76,74	386,44	100,00	272,70	115,42	273,50	536,51	536,51	168,54	407,53	804,84	804,84
HYDROMORPHON JANSSEN	174,84	32,27	46,75	386,44	100,00	272,70	115,42	273,50	536,51	536,51	168,54	407,53	804,84	804,84
HYDROMORPHON MUNDI	4,78	0,88	14,48	386,44	100,00	272,70	164,53	391,58	772,44	772,44	240,40	581,98	1.153,43	1.153,43
HYDROMORPHON MYLAN	29,94	5,63	13,60	386,44	100,00	272,70	127,29	322,14	650,43	650,43	192,57	485,88	978,29	978,29
HYDROMORPHON PB MUNDI	6,61	1,22	8,07	386,44	100,00	272,68	115,43	273,51	536,51	536,51	168,55	407,56	804,84	804,84
HYDROMORPHON RATIO	37,12	6,85	6,85	386,44	100,00	272,68	115,41	273,47	536,46	536,46	168,55	407,56	804,84	804,84
HYDROMORPHON STADA	541,82	541,82	541,82	386,44	100,00	272,68	2,68	11,71	19,68	19,68	1,14	4,92	10,97	10,97
HYDROMORPHON WINTHROP				386,44	100,00	272,68	0,49	2,16	3,63	3,63	0,21	0,91	2,02	2,02
Summen (Vo in Tsd.)				8,78		8,78	3,36	9,14	8,78	8,78	1,51	4,94	4,82	4,82
Anteilswerte (%)				8,78		8,78	3,36	9,14	8,78	8,78	1,51	4,94	4,82	4,82

Abbildungsverzeichnis

Darreichungsformen:

Kürzel  
KAPR  
TABR

Laufform  
Retardkapseln,  
retardierte Hartkapseln

Retardtabletten

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Hydromorphon, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 541,6 (Basis 2011)  
Umsatz (in Mio. EURO): 154,0

Wirkstärke (w) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd.		%absol.		%kum.		21,28 TABR			23,37 TABR			56,75 TABR	
	20	50	20	50	20	50	20	50	100	20	50	100	20	50
HYDROMORPHON 1A			0,00		100,00									
HYDROMORPHON ABZ	0,01		0,00		100,00									
HYDROMORPHON ACTAMIS	4,16		0,77		100,00									
HYDROMORPHON AL	51,26		9,46		99,23									
HYDROMORPHON AWD	7,34		1,35		89,77		150,82	362,13	715,23					
HYDROMORPHON BETA	16,66		3,07		86,42		176,27	414,88	818,53					
HYDROMORPHON CT	12,80		2,36		85,34									
HYDROMORPHON HEXAL	33,81		6,24		82,98		168,55	407,66	804,64					
HYDROMORPHON JANSENEN	162,51		29,89		76,74					266,64	616,01	1.198,94	504,10	1.211,60
HYDROMORPHON MUNDI	174,84		32,27		46,75									
HYDROMORPHON MYLAN	4,79		0,88		14,48		168,59	407,69	807,71					
HYDROMORPHON PB MUNDI	29,94		5,63		13,60		168,55	407,66	804,64					
HYDROMORPHON RATIO	6,61		1,22		8,07		168,52	407,61	804,62					
HYDROMORPHON STADA	37,12		6,85		6,85		168,52	407,61	804,62					
HYDROMORPHON WINTHROP														
Summen (Vo in Tsd.)	541,82						1,05	3,68	6,44				2,60	7,94
Anteilswerte (%)			0,19		0,68		0,19	0,68	1,19				0,48	1,46
													0,71	4,37
													0,13	0,92

Abbildungsverzeichnis

Darreichungsformen:

Kürzel  
KAPR  
TABR

Laufform  
Retardkapseln,  
retardierte Hartkapseln

Retardtabletten

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 20. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. April 2014 (BAnz AT 15.04.2014 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IX wird um folgende Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 ergänzt:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Hydromorphon
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend
Darreichungsformen:	Retardtabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 7. Anhang

### 7.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 11. April 2014

AZ 213 – 21432 – 01

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 20. März 2014  
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 20. März 2014 über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1

## 7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Montag, 5. Mai 2014  
BANz AT 05.05.2014 B2  
Seite 1 von 1

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Hydromorphon, Gruppe 1,  
in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 20. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. April 2014 (BANz AT 15.04.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage IX wird um folgende Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 ergänzt:

„Stufe: 1  
Wirkstoff: Hydromorphon  
Festbetragsgruppe Nr.: 1  
Status: verschreibungspflichtig  
Gruppenbeschreibung: abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend  
Darreichungsformen: Retardtabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

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 Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Abs. 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 SGB V.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

<b>Stellungnahmeberechtigte Organisation</b>	<b>Adresse</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 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
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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. AT 28.03.2013 B2).



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Donnerstag, 28. März 2013  
BAnz AT 28.03.2013 B2  
Seite 1 von 1

## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 12. Februar 2013**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 12. Februar 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
- Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

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

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Deutschen Generika Verband e.V., dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 26. März 2013 zugeleitet.

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

29. April 2013

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail: [festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)

Pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie weitere Erläuterungen bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

## 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838216

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/nr (Tranche: 2013-03)

Datum:  
26. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

### **Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2013-03**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**
- Festbetragsgruppenbildung
    - o Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.12.2012) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

**29. April 2013**

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

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

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



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Birgit Hein  
Referentin

**Anlagen**

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahme- verfahrens zur Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 12. Februar 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage IX wird um folgende Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 ergänzt:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Hydromorphon
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend
Darreichungsformen:	Retardtabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Tragende Gründe



**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über die Einleitung eines Stellungnahme-  
verfahrens zur Änderung der Arzneimittel-  
Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung  
Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35  
Absatz 1 SGB V**

Vom 12. Februar 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf.....	3
4. Anlage.....	5

## 1. Rechtsgrundlage

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 § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V ist nach 4. Kapitel § 18 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Festbetragsgruppen der Stufe 1 im Regelfall die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

Die Anlage IX wird um folgende Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ in Stufe 1 ergänzt:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Hydromorphon
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend
Darreichungsformen:	Retardtabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln“

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

Alle von der Festbetragsgruppe „Hydromorphon, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Hydromorphon in abgeteilten oralen Darreichungsformen. Die Gruppe umfasst Arzneimittel mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen. Es liegen keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vor, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Bei der Festbetragsgruppenbildung wird gemäß 4. Kapitel § 18 VerfO hierfür als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt. Dadurch werden unterschiedliche Applikationsfrequenzen bei äquivalenten Tagesdosen im Hinblick auf die Vergleichsgrößenbildung angemessen berücksichtigt.

### 3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 12. Februar 2013 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12.02.2013	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

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

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

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

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

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

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

<b>Stellungnahmeberechtigte Organisation</b>	<b>Adresse</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 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.	Kurfürstendamm 190 -192 10707 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

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

Berlin, den 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

#### 4. Anlage

**Festbetragsstufe 1**  
**Festbetragsgruppe:**  
**Hydromorphon**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung:** abgeteilte orale Darreichungsformen, verzögert freisetzend  
verschreibungspflichtig  
Retardtabletten, Retardkapseln, retardierte Hartkapseln \*

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

Preis-/Produktstand: 01.12.2012 / Verordnungen: 2011

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Hydromorphon, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 541,8 (Basis 2011)  
Umsatz (in Mio. EURO): 164,0

Darreichungsform Packungsgröße Präparat	V <sub>0</sub> in Tsd.		%schl.		%Anm.		1,77 KAPR		3,55 KAPR		3,55 TABR		7,00 KAPR	
	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100
HYDROMORPHON 1A	0,01	100,00	0,00	100,00	0,00	100,00	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON ABZ	4,16	100,00	0,77	100,00	94,6	99,23	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON ACTAVIS	51,26	99,23	94,6	99,23	0,00	0,00	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON AL	7,34	88,42	1,35	88,77	3,07	85,34	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON AMD	16,66	82,98	3,07	82,98	6,34	82,98	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON BETA	12,80	82,98	2,36	82,98	4,78	82,98	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON CT	33,81	76,74	6,24	76,74	12,48	76,74	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON HEXAL	162,51	45,75	28,93	45,75	32,27	45,75	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON JANSSEN	174,84	14,48	32,27	14,48	0,88	14,48	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON MUNDI	4,78	13,60	0,88	13,60	0,00	13,60	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON MYLAN	29,94	8,07	5,53	8,07	1,22	8,07	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON RB MUNDI	6,51	6,85	1,22	6,85	0,00	6,85	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON STADA	37,12	6,85	6,85	6,85	0,00	6,85	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
HYDROMORPHON WINTHROP	541,92	0,88	0,16	0,88	0,16	0,88	20,62	73,67	32,33	68,40	32,34	127,04	55,98	244,12
Summen (V <sub>0</sub> in Tsd.)		541,92		541,92		541,92								
Anteilswerte (%)		0,88	0,16	0,88	0,16	0,88	0,88	0,16	11,86	36,87	2,19	42,76	6,71	28,03
		0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	2,19	6,80	7,89	7,89	1,24	5,17

Abkürzungsverzeichnis

Darreichungsformen:

KAPR  
TABR

Kapsel  
Retardkapseln, retardierte Hartkapseln

Retardtabletten

Landem

Retardkapseln, retardierte Hartkapseln

Retardtabletten

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Hydromorphon, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 541,8 (Basis 2011)  
Umsatz (in Mio. EURO): 154,0

Wirkstärke (w) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%sol.		%kum.		7,09		14,19		14,19		21,28	
	20	100	20	100	20	100	TABR	KAPR	TABR	KAPR	TABR	KAPR	TABR	KAPR
HYDROMORPHON 1A	0,01		0,00		100,00									
HYDROMORPHON ABZ	4,16		0,00		100,00									
HYDROMORPHON ACTAVIS	51,26		0,77		100,00									
HYDROMORPHON AL	7,34		9,46		92,23									
HYDROMORPHON AWD	16,66		1,35		89,77									
HYDROMORPHON BETA	12,60		3,07		86,42									
HYDROMORPHON CT	33,81		2,35		85,34									
HYDROMORPHON HEXAL	152,51		6,24		82,99									
HYDROMORPHON JANSSEN	174,84		29,99		76,74									
HYDROMORPHON MUNDI	4,78		32,27		46,75									
HYDROMORPHON MYLAN	29,94		0,88		14,48									
HYDROMORPHON PB MUNDI	5,61		0,00		13,60									
HYDROMORPHON RATIO	37,12		5,53		13,60									
HYDROMORPHON STADA	541,62		1,22		8,07									
HYDROMORPHON VINTHROP			6,89		6,89									
Summen (Vo in Tsd.)							18,23	49,50	47,58	2,68	11,71	19,68	8,16	26,10
Anteilswerte (%)							3,36	9,14	8,78	0,49	2,16	3,63	1,51	4,94

Abkürzungsverzeichnis

Kurzform	Langform
KAPR	Relatorkapseln, retardierte Hartkapseln
TABR	Retardtabletten

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Hydromorphon, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 541,8 (basis 2011)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 154,0

Wirkstärke (w) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd.		%/tot.		%/kum.		21,28 TABR		28,37 TABR		56,75 TABR	
	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100
HYDROMORPHON 1A	0,01	0,00	0,00	100,00								
HYDROMORPHON ABZ	4,16	0,77	100,00									
HYDROMORPHON ACTAVIS	51,26	9,46	99,23									
HYDROMORPHON AL	7,34	1,35	89,77									
HYDROMORPHON AMD	16,86	3,07	86,42									
HYDROMORPHON BETA	12,80	2,36	85,34									
HYDROMORPHON CT	33,81	6,24	82,95									
HYDROMORPHON HEXAL	162,51	29,99	76,74									
HYDROMORPHON JANSSEN	174,84	32,27	46,75									
HYDROMORPHON MUNDI	4,78	0,89	14,45									
HYDROMORPHON MYLAN	29,94	5,53	13,60									
HYDROMORPHON PE MUNDI	6,51	1,22	8,07									
HYDROMORPHON RATIO	37,12	6,85	6,85									
HYDROMORPHON STADA												
HYDROMORPHON VINTHROP												
Summen (Vo in Tsd.)	541,82				1,05	3,69	6,44	1,19	2,60	7,94	5,67	4,97
Anteilswerte [%]					0,19	0,68	1,19		0,48	1,46	1,05	0,32

Abkürzungsverzeichnis

Darreichungsformen:

KAPR  
TABR

Langform

Retardkapseln, retardierte Hartkapseln  
Retardtabletten

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

*Muster*

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**

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

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

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

Mit Datum vom 13. November 2013 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.



## Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/nr (Tranche: 2013-03)

Datum:  
13. November 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V

### Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX bezüglich der

- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**
- Festbetragsgruppenbildung
    - o Hydromorphon, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 10. Dezember 2013  
um 12:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **20. November 2013** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein  
Referentin

Anlagen

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	29.04.2013
Mundipharma Vertriebs GmbH	29.04.2013
Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e. V.	29.04.2013
Deutsche Schmerzliga e. V.	29.04.2013
Dr. Clemens	29.04.2013
Prof. Schweim	10.04.2013

### 2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Janssen-Cilag GmbH	Dr. Fleischmann, Jochen Wilbertz, Sabine
Mundipharma Vertriebs GmbH & Co. KG	Dr. Karwatzki, Andreas Dr. Brecht, Martina
Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e. V.	Dr. Müller-Schwefe, Gerhard H. H. Dr. Horlemann, Johannes

### 3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich)

#### Einwände zur Bioverfügbarkeit und Freisetzungskinetik

##### 1. Einwand:

##### Gleichmäßige Schmerztherapie über 24 Stunden

##### Janssen-Cilag

Jurnista<sup>®</sup> ist die einzige Therapieoption, welche Hydromorphon gleichmäßig über 24 Stunden freisetzen kann und daher mit nur einer Dosierung pro Tag eine effektive, ganztägig wirksame Schmerztherapie ermöglicht. Alle anderen für die Festbetragsgruppe vorgeschlagenen Medikamente benötigen eine mindestens 2x tägliche Gabe von Hydromorphon.

[...]

Die Arzneimitteltherapie chronischer Schmerzen sollte neben der Sicherstellung einer dauerhaften gleichmäßigen Schmerzkontrolle, möglichst ohne Schmerzdurchbrüche, die Lebensqualität der Patienten verbessern, verträglich sein und Folgeschäden verhindern.

[...]

Die Pharmakotherapie sollte daher nach dem Prinzip „the flatter, the better“ erfolgen, denn je flacher und konstanter die Plasmakonzentration-Zeit-Verläufe beim Patienten sind, desto höher ist die Chance, Schmerzdurchbrüche zu vermeiden (71). Dadurch können schmerzbedingte Schlafstörungen reduziert, alltägliche Aktivitäten, Arbeitsfähigkeit und soziale Interaktion gesteigert werden (43) (siehe dazu auch die Ausführungen im Gutachten von Dr. Horlemann).

[...]

Im Rahmen der Langzeitbehandlung sind zudem neben der Bildung eines Schmerzgedächtnisses und einer möglichen Toleranzentwicklung in der Behandlung mit Opioiden sowohl das grundsätzlich vorhandene Suchtpotential von opioid-haltigen Medikamenten, als auch opioid-induzierte Hyperalgesien zu beachten. Eine opioid-induzierte Hyperalgesie ist eine paradoxerweise auftretende verstärkte Schmerzempfindlichkeit, wenn es unter Opioidtherapie zu mehrfach schnell abfallenden Wirkstoffspiegeln kommt (44, Gutachten Prof. Dr. Dr. h.c. Ziegängsberger).

##### **Bewertung:**

Es handelt sich um eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 auf der Ebene derselben Wirkstoffe. Dabei sind allein unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam und damit für die Festbetragsgruppenbildung relevant sind. Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Arzneimitteln unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist (4. Kapitel § 17 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses). Vor diesem Hintergrund tangiert ein Vergleich der Applikationshäufigkeit und Wirkdauer sowie der Plasmaspiegelverläufe die Fragestellung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten, wie sie § 35 Abs. 1 Satz 2 2. Hs. SGB V vorsieht, daher grundsätzlich nicht.

Zur Frage unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten siehe Bewertung zu Einwand 2.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehm-

men und ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Die vom Stellungnehmer angeführte gutachterliche Stellungnahme von Dr. med. J. Horlemann, Facharzt für Innere- und Allgemeinmedizin, Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e. V., bezieht sich auf allgemeine Aspekte der Behandlung chronischer Schmerzen sowie auf die Galenik der OROS-Retardsysteme auch im Vergleich zu den anderen Retardformulierungen, insbesondere hinsichtlich Schwankungen der Plasmaspiegelkonzentration und mögliche Auswirkungen auf die Schmerztherapie. Es enthält Ausführungen zum Missbrauchspotenzial, zur Schlafqualität und Hyperalgesie.

Das Gutachten von Prof. Dr. Dr. h.c. W. Zieglgänsberger, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, beschäftigt sich mit allgemeinen Ausführungen zur Hyperalgesie und Aspekten der Grundlagenforschung sowie den verschiedenen Retardformulierungen von Hydromorphon hinsichtlich des Plasmaspiegelverlaufs.

Literatur 71: Blume H. Optimierung der Galenik von Analgetika zur Behandlung chronischer Schmerzzustände - mögliche Auswirkungen auf Schlafstörungen, DMW / 134/ Suppl 4 (S136-139)/ 2009

Es handelt sich um eine Übersicht zu galenischen Formulierungen von Opioid-Analgetika. Bezug genommen wird auf ein Expertentreffen (12. SocraTec-Expertengespräch) und ausgeführt: *„...je flacher und konstanter die Plasmakonzentration-Zeit-Profile beim Patienten verlaufen, desto höher ist nach diesem Expertenkonsens die Chance, Schmerzdurchbrüche effizient zu vermeiden. Diese Annahme gilt natürlich besonders für „stabile“ Dauerschmerzen mit demzufolge konstantem Schmerzmittelbedarf über den ganzen Tag.“* Zu OROS-Systemen findet sich das Fazit: *„Zur Verringerung von „End-of-dose-failures“ leisten Schmerzmittel mit optimierter galenischer Form einen wichtigen Beitrag. Präparationen mit konstanter Freisetzung über das gesamte Dosierungsintervall, wie dies z. B. für OROS®-Systeme gezeigt wurde, sollten diesbezüglich vorteilhaft sein, vor allem auch wenn ihre Bioverfügbarkeit unabhängig von den Einnahmebedingungen erreicht wird.“* Bei diesen Ausführungen handelt es folglich zunächst um Annahmen. In welchem Maße sich dies therapeutisch auswirkt, insbesondere hinsichtlich des Vergleiches von Hydromorphon-Retardpräparaten mit 12-Stunden-Einnahmeintervall versus 24-Stunden-Einnahmeintervall bleibt offen.

Literatur 43: Taylor DR et al. Impact of Breakthrough Pain on Quality of Life in Patients with chronic, noncancer pain: Patient Perceptions and Effect of treatment with oral transmucosal fentanyl citrate. Pain Medicine/ 8 / 3 (S281-288)/ 2007

Es handelt sich um eine Untersuchung mit Fentanyl, nicht mit Hydromorphon.

Literatur 44: Drdla R; Gassner M; Gingl E; Sandkühler J. Induction of Synaptic Long-Term Potentiation After Opioid Withdrawal. Science / 10 / 325 (S207-210)/ 2009

Übersichtsarbeit zur Signalverarbeitung an den Synapsen bei abfallenden Wirkstoffspiegeln. Sie ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Die vorgelegte Literatur u. a. zur Schmerzbehandlung sowie die Gutachten und die vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente hinsichtlich eines allgemein bei Opioiden vorhandenem Suchtpotenzials und einer opioid-induzierten Hyperalgesie betreffen nicht die oben ge-

nannte Fragestellung der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 mit dem Wirkstoff Hydromorphon und führen zu keinem anderen Bewertungsergebnis.

Unbenommen der Tatsache, dass bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 therapierelevante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit das maßgebliche Prüfkriterium sind, legt der Stellungnehmer auch keine vergleichenden klinischen Studien adäquater Methodik zu den verschiedenen Retardformulierungen mit dem Wirkstoff Hydromorphon bezüglich der von ihm angeführten Aspekte der Schmerzbehandlung vor.

Es ist auch darauf hinzuweisen, dass eine Schmerztherapie mit Opioiden immer einer individuellen Einstellung bedarf und eine ergänzende Schmerzmedikation bei Bedarf erforderlich ist. So steht auch in der Fachinformation zu JURNISTA unter 4.2 Folgendes: „Bei allen Patienten mit chronischen Schmerzen kann zusätzlich zu der einmal täglichen Einnahme von JURNISTA bei Durchbruchschmerzen eine ergänzende Schmerzmedikation in Form von Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (...) gegeben werden.“

## 2. Einwand:

Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von JURNISTA im Vergleich zu anderen Hydromorphon-Retardpräparaten

Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Palladon retard im Vergleich zu Generika

Janssen-Cilag

Die Bioverfügbarkeit von Journista® in Höhe von 22-26% unterscheidet sich maßgeblich von der Bioverfügbarkeit der anderen in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe enthaltenen Medikamente, welche mit 32% bzw. 36,4% angegeben wird (1-17;69).

[...]

Das galenische Retardierungsprinzip führt sowohl zu Unterschieden in der Bioverfügbarkeit, als auch zu Unterschieden in Freisetzungsparemtern, die ebenfalls für die Therapie bedeutsam sind (siehe dazu auch ausführlich das beigefügte Gutachten von Dr. Güttler).

[...]

Durch den langsamen Wirkungseintritt von Journista® und der somit relativ langen  $T_{max}$ , also der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkspiegel, kommt es nicht zum gefährlichen Dose-Dumping. Ein Dose Dumping kann entstehen, wenn die Verweildauer eines Medikaments im Magen durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme so lange ist, dass sich die Arzneiform schon im Magen aufgelöst hat. Es kommt zu Überdosierungserscheinungen, wenn diese hochkonzentrierte Lösung beim Eintritt in den Dünndarm schlagartig resorbiert wird. Die kontrollierte Freisetzung von Journista® beginnt in der Regel erst, wenn das System den Dünndarm, also den Ort der Resorption erreicht hat (20).

Die Bioverfügbarkeit der retardierten Hydromorphon-Präparate mit 2x täglicher Gabe liegt für AL, AWD, dura, Hexal, Winthrop, Beta, CT, ratiopharm, 1A, Actavis sowie STADA bei jeweils 32 % (17 - 62 %) für Palladon® retard, Palladone® retard und AbZ bei 36.4 % (CI 90 %: 32.7 - 40.5 %) (2-16;69). Für die 1x tägliche Gabe (Journista®) sind Werte von 22 – 26 % angegeben (1). Der Vergleich zeigt, dass bei längerer Retardierungsdauer die Bioverfügbarkeit um ca. 30 % sinkt.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass ungeachtet unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten der verschiedenen Hydromorphonpräparate für den chronischen Schmerzpatienten vorrangig die Stabilität der Wirkstoffspiegel und die sichere 24 Stunden Abdeckung des Bedarfs bestimmende Größe des klinischen Effekts sind. Dies wird mit Messgrößen wie  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , PTF-Wert und Halbwertsdauer gemessen. Insofern haben diese Parameter eine größere

Bedeutung für die Beurteilung therapeutisch relevanter Unterschiede als die Bioverfügbarkeit.

Laut Güttler (27) sind bei der Beurteilung der biopharmazeutischen Qualität der Galenik von Opioiden folgende Parameter wichtig:

- a)  $T_{max}$ , die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ -Wert). Das bedeutet, dass die Anflutungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs im Organismus umso größer ist, je kleiner der  $T_{max}$  Wert ist. Je langsamer die Anflutung ist, desto geringer ist das Risiko einer psychischen Abhängigkeit.
- b) Die Halbwertsdauer, also die Zeitspanne, in der die Plasmakonzentration des Wirkstoffs über der Hälfte der maximalen Konzentration ( $>50\% C_{max}$ ) liegt. Grundsätzlich ist eine lange Halbwertsdauer die Basis für eine ausreichende analgetische Wirkung; ist sie zu kurz, können End-of-Dose-Schmerzen auftreten.
- c) PTF-Wert, (Peak-Trough-Fluctuation-Wert), durch den die Schwankungen des Plasmaspiegels quantifiziert werden können.

Jurnista<sup>®</sup> schneidet bei allen 3 Parametern vergleichsweise besser ab als die anderen 2x täglichen Hydromorphone: Der  $T_{max}$  Wert ist mit 13-16 Stunden so günstig, dass das Dose-dumping Risiko im Vergleich zu allen anderen Hydromorphon-Präparaten das Geringste ist und Jurnista<sup>®</sup> unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden kann. Die Halbwertsdauer von Jurnista<sup>®</sup> beträgt 21,8 Stunden, mit denen das 24 h-Intervall gut abgedeckt ist. Auch die Fluktuation der Plasmaspiegel ist mit einem PTF-Wert von 83% sehr gering im Gegensatz zu den schnellfreisetzenden Hydromorphon-Tabletten mit 147% (1). Zu den PTF-Werten der anderen retardierten Hydromorphon-Präparate liegen keine Daten vor; als Vergleich bieten sich jedoch z. B. Morphin-ratiopharm oder Oxygesic<sup>®</sup> mit  $120\pm 35\%$  bzw.  $120\pm 38\%$  an (27).

Nach einer oralen Einzeldosis steigt die Plasmakonzentration von OROS Hydromorphon allmählich über 6-8 Stunden an, danach wird die Konzentration etwa 18-24 Stunden aufrechterhalten: [Abb.]

Die Plasmaspiegelverläufe von Palladon<sup>®</sup>retard sind gemäß Fachinformation vergleichbar mit dem Freisetzungsverhalten des nicht retardierten Hydromorphonhydrochlorids, jedoch mit geringerer Fluktuation (4).

Nach 2-5 Stunden wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von  $1,2 \pm 1,24$  ng/ml bei Einmalgabe erreicht, gefolgt von einer langgestreckten Plateauphase mit relativ konstanten, aber sehr niedrigen Plasmaspiegeln von mindestens 12 Stunden: [Abb.]

Die Halbwertsdauer von lediglich 6,8 Stunden ist für die in der Fachinformation angegebenen Wirkdauer von 12h möglicherweise nicht ausreichend um End-of-Dose-Schmerzen vorzubeugen (27).

Die  $C_{max}$  der Hydromorphon Retardtabletten der Firma Hexal (4 mg) ist  $1,04 \pm 0,36$  ng/ml (16). Die maximale Plasmakonzentration wird nach  $4,90 \pm 1,30$  Stunden erreicht (16). Der Plasmaspiegelverlauf weicht in den ersten 4 Stunden nach der Ersteinnahme des Präparates deutlich von dem des Originalpräparates Palladon retard<sup>®</sup> ab, danach sind die Kurven sehr ähnlich.

Ähnlich verhält sich die  $C_{max}$  von Hydromorphon dura retard<sup>®</sup> Tabletten; sie beträgt  $0,521 \pm 0,2345$  ng/l nach  $5,1 \pm 1,38$  Stunden (11). Auch hier weichen die Plasmaspiegelinsbesondere in den ersten 4 Stunden deutlich vom Vergleichspräparat ab. Die Einmalgabe bei Nüchternheit weicht von der Einmalgabe postprandial deutlich ab (10-20% der Plasmakonzentrationen) (11).

Hydromorphon Winthrop<sup>®</sup> Retardtabletten weisen eine  $C_{max}$  nach einer Einzeldosis von  $0,521 \pm 0,2348$  ng/l auf, nach einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit von  $0,624 \pm 0,2486$  ng/ml (13). Der höchste Wirkspiegel wird in nüchternem Zustand nach 5,1 Stunden  $\pm 1,36$

Stunden erreicht, nach einer Mahlzeit in  $4,9 \pm 1,64$  Stunden (13). Es zeigt sich, insbesondere in der maximalen Plasmakonzentration, ein deutlicher Unterschied der Plasmaspiegel durch Nahrungsaufnahme. Im Konzentrations–Zeit–Diagramm zeigen sich wiederum deutliche Unterschiede in den ersten 4 Stunden nach Aufnahme des Präparates im Vergleich zum Referenzpräparat, auch hier schwanken die mittleren Plasmaspiegel zwischen etwa 0,6 – 1,1 ng/ml (13). Die Wirkstoffschwankungen des OROS-Hydromorphon hingegen sind erheblich niedriger (1;29) und (30).

Für die anderen Hydromorphon-Generika liegen entweder ähnliche Daten vor oder die Daten sind nicht publiziert.

### **Bewertung:**

Gemäß 4. Kapitel, § 17 Verfo sind bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten zu berücksichtigen. Dabei stellt der G-BA ausgehend von Sinn und Zweck einer Festbetragsgruppenbildung auf Ebene derselben Wirkstoffe bei der Anwendung des Begriffes der Bioverfügbarkeit in erster Linie auf das absolute Ausmaß der Bioverfügbarkeit ab. Ein Vergleich der Parameter Freisetzungsrates, Halbwertsdauer oder Plasmaspiegelschwankungen tangiert die Fragestellung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten, wie sie § 35 Abs. 1 Satz 2 2. Hs. SGB V vorsieht, daher grundsätzlich nicht.

In den Fachinformationen zu Hydromorphon-Präparaten finden sich folgende Angaben zur Bioverfügbarkeit:

Fachinformation JURNISTA (Stand: Juni 2011):

*„Bei JURNISTA beträgt die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit des Hydromorphons nach einer Einzeldosis von 8, 16 oder 32 mg JURNISTA 22 bis 26%. Die gleichzeitige Einnahme von JURNISTA mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Effekt auf die Resorption von Hydromorphon.*

*[...] Im Steady-state hielt JURNISTA, das einmal täglich gegeben wurde, die Plasmakonzentrationen im gleichen Konzentrationsbereich wie eine schnellfreisetzungstabelle, die viermal täglich bei gleicher Gesamtdosis gegeben wurde und verminderte die periodischen Schwankungen der Plasmaspiegel, die mit der schnellfreisetzungstabelle beobachtet wurden.*

*[...] Im Steady-state ist die Hydromorphon-AUC von JURNISTA äquivalent zu derjenigen, die für die schnellfreisetzungstabelle beobachtet wurden.“*

Fachinformation Palladon retard (Stand: August 2011):

*„Das Ausmaß der absoluten Bioverfügbarkeit beträgt 36,4% (C.I. 90%: 32,7-40,5%) für Palladon retard und 32,3% (C.I. 90%: 29,0-35,9%) für die orale Hydromorphonlösung. Die relative Bioverfügbarkeit von Palladon retard ist vergleichbar mit der Bioverfügbarkeit des normal freisetzungstabelle Hydromorphonhydrochlorid, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel.“*

Fachinformation Hydromorphon-HCL-ratiopharm Hartkapseln, retardiert (Stand: Dezember 2011) und weitere Hydromorphon-Generika:

*„Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination, was zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 32% (Bereich*

*17-62%) führt. Die relative Bioverfügbarkeit der Retardformulierungen von Hydromorphon ist vergleichbar mit der von sofort freisetzenden Formulierungen, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel.“*

Es ist festzustellen, dass die Angaben in den Fachinformationen für die absoluten Bioverfügbarkeiten als das maßgebliche Prüfkriterium für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 insgesamt in einer Spanne liegen, in der sie als vergleichbar eingestuft werden können. Es liegen jedenfalls keine Anhaltspunkte dafür vor, dass sich die absoluten Bioverfügbarkeiten in einem für die Therapie bedeutsamen Maß unterscheiden, also eines der Arzneimittel für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar machen. Darüber hinaus wird ausweislich der Fachinformationen bei allen Präparaten auf die vergleichbare relative Bioverfügbarkeit zu den sofort freisetzenden Formulierungen bei geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel hingewiesen.

Ungeachtet dessen, dass für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 eine therapie-relevant unterschiedliche Bioverfügbarkeit das maßgebliche Prüfkriterium ist, bleibt auch bezüglich der angeführten Unterschiede im Plasmaspiegelverlauf offen, ob und in welchem Maße sich diese auf die Therapie auswirken. Auch ist die Wirksamkeit von Opioiden bei Schmerzen generell intraindividuell unterschiedlich und weniger durch die Freisetzungsprofile der Arzneimittel geprägt. Demzufolge erfordert die Schmerztherapie generell eine kontinuierliche und engmaschige ärztliche Betreuung. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen.

Direkt vergleichende klinische Studien adäquater Methodik mit JURNISTA versus andere Hydromorphon-Retardpräparate wurden nicht vorgelegt.

Gutachten von Dr. med. K. Güttler, Institut für Pharmakologie, Uniklinik Köln:

Das Fachgutachten beschäftigt sich mit pharmakologischen Unterschieden von OROS® Hydromorphon im Vergleich zu 2x-täglichen retardierten Hydromorphon und ihre Auswirkungen auf die Patientensicherheit.

Aus dem Gutachten ergeben sich keine Hinweise, dass für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten zwischen Hydromorphon-Retardpräparaten vorliegen.

Bezüglich des Auftretens von End-of-Dose-Schmerzen bezieht sich das Gutachten auf Literatur zu Morphin/Oxycodon-Präparaten bzw. den Vergleich von Hydromorphon OROS mit Morphin.

Die Ausführungen zum Missbrauchspotenzial sowie zum illegalen, nicht-medizinischen Opioid-Einsatz werden an dieser Stelle nicht näher bewertet, da sie nicht die Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung tangieren. Auch die Adhärenz ist kein maßgebliches Prüfkriterium für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1. Durch die Festbetragsregelung wird kein erhöhtes Risiko für Einnahmefehler begründet, da diese für sich genommen keine Austauschbarkeit nach Maßgabe der aut-idem-Regelung anordnet. Auch geht der G-BA grundsätzlich von einer mit den Fach- und Gebrauchsinformationen übereinstimmenden Verordnung und Einnahme der betroffenen Arzneimittel aus.

Literatur 20: Turgeon J; Gröning R; Sathyan G; Thippawing J; Richarz U. The pharmacokinetics of a long-acting OROS-hydromorphone formulation. Expert Opin. Drug Deliv/ 7/1 (S137-144) /2009

Es handelt sich um eine Übersicht zu Pharmakokinetikstudien mit Hydromorphon in der OROS-Formulierung, es finden sich jedoch keine Informationen zum Vergleich der OROS-Formulierung mit Retardpräparaten mit zweimal täglicher Gabe.

Literatur 21: Gupta S; Sathyan G. Providing Constant Analgesia with OROS-Hydromorphone. Journal of Pain and Symptom Management/ 33 /2 (S19-24) /2007

Übersichtsarbeit zu pharmakokinetischen Parametern von Hydromorphon OROS. Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte und keine andere Bewertung hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung.

Literatur 27: Güttler K. Opioidwirkungen – Die Galenik macht den Unterschied. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther/ 47/ 4 (S224-230)/ 2012

Übersichtsarbeit über galenische Prinzipien in der Opioid-Therapie. Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte und keine andere Bewertung hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung.

Literaturstelle 29: Güttler, K. Retarded opioide on the test bed. Dt. Apotheker Zeitung /148/1-2 (S 69-73)/ 2008

Interview-Artikel über die Freisetzungskinetik retardierter Opiode mit 12-Stunden-Intervall-Einnahme, insbesondere Morphin-Präparate. Die Publikation ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Literaturstelle 30: Güttler K et al. Häufigkeit von Durchbruchschmerz und Akutmedikation unter der Therapie mit OROS®- Hydromorphon in klinischen nicht-interventionellen Phase 4-Studien – ein Review. Deutscher Schmerzkongress 2010; Mannheim; P13.8

Es handelt sich um einen Posterabstract, der für eine Bewertung nicht ausreichend ist, da kein Volltext vorliegt.

Die Literaturstellen 11 - 16 und 69 beziehen sich auf die jeweiligen Fachinformationen.

Hinsichtlich der vom Stellungnehmer angeführten Unterschiede des Plasmaspiegelverlaufs in den ersten vier Stunden zwischen Hydromorphon-Generika und dem Referenzarzneimittel Palladon retard ist darauf hinzuweisen, dass vor dem Hintergrund einer bezugnehmenden Zulassung die Bioäquivalenz nachgewiesen wurde und diese Unterschiede insofern nicht als relevant zu betrachten sind (siehe auch Bewertung zu Einwand 5).

Zu einem vom Stellungnehmer angeführten möglichen Dose-Dumping bei Einnahme zu einer Mahlzeit finden sich in den Fachinformationen zu Hydromorphon retard mit 12stündiger Wirkdauer keine Hinweise.

Zusammenfassend erweisen sich die einbezogenen Arzneimittel weder generell noch in bestimmten Konstellationen als für die ärztliche Therapie unverzichtbar. Die betroffenen Präparate sind daher im Grundsatz – jedenfalls nach intraindividuelle Anpassung der Therapie – ersetzbar und damit therapeutisch gleichwertig.

### 3. Einwand:

#### Therapeutische Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Freisetzungskinetik

##### Janssen-Cilag

Die einzigartige Galenik von Journista® führt zu einer therapeutischen Verbesserung im Sinne einer Verminderung von Durchbruch- und End-of-Dose-Schmerzen sowie Störungen der Schlafqualität. Sie reduziert das Risiko einer opioid-induzierten Hyperalgesie, einer paradoxerweise verstärkten Schmerzempfindlichkeit von Patienten, die unter akuten Entzugserscheinungen der Opioidtherapie leiden.

Auch wenn, wie in diesem Fall, direkt vergleichende klinische Studien zwischen Journista® und den 2x täglichen Hydromorphonpräparaten nicht vorliegen, können die therapeutischen Unterschiede über die konstanten Plasmaspiegel hergeleitet und mittels Baselinevergleichen oder Studien zu anderen starken oralen 2x täglichen Opioiden bestätigt werden. Ein direkter Vergleich in klinischen Studien zwischen Journista® und 2x täglichem Hydromorphon ist daher nicht zwingend erforderlich.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Journista® wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien belegt, darunter mehrere aktiv-kontrollierte Studien: eine Studie zeigt, dass unter Journista® im Vergleich zu 2x täglichen Morphin eine signifikante Verbesserung in mehreren Schmerzparametern erreicht wird (randomisiert doppel-blind mit 200 Tumorpatienten: 73), zwei Studien vergleichen Journista® zu 2x täglichem Oxycodon (eine randomisierte offene Studie mit 504 Nichttumorschmerzpatienten: 31, und eine randomisierte offene Studie mit 138 Patienten: 32). Eine Studie vergleicht Journista® mit kurzwirksamem Hydromorphon (randomisiert doppel-blind mit 113 überwiegend Nichttumorpatienten: 74). Ergänzend wurden placebo-kontrollierte und naturalistische Studien durchgeführt.

Im Vergleich zu 2x täglichem Hydromorphon vermindern die gleichmäßigen Plasmaspiegel über 24 Stunden von Journista® sowohl das Risiko von End-of-Dose- und Durchbruchschmerzen, als auch von opioid-induzierter Hyperalgesie; die Schlafqualität wird verbessert (siehe dazu auch das beigefügte Gutachten von Dr. Horlemann).

Die Manipulationshemmung von Journista® ist durch seine besonders harte Außenhülle der Tablette im Vergleich zu den 2x täglichen Hydromorphen reduziert. Der langsame Plasmaspiegelanstieg reduziert zudem das Suchtpotential von Journista®.

Der Effekt auf die Schlafqualität wurde für Journista® in verschiedenen Studien untersucht.

[...]

Im Gegensatz zu 2x-täglichem Hydromorphon wurde in klinischen als auch naturalistischen Studien gezeigt, dass Journista® die Schlafqualität versus Baseline verbessert. Auch wenn dies aufgrund der in den Studien verwendeten Vergleichsarme kein umfassender Beleg einer Verbesserung im Vergleich zu 2x-täglichem Hydromorphon ist, kann man davon ausgehen, dass Journista® mit seinen stabilen Plasmaspiegeln und damit durch die gleichmäßige Analgesie einen positiven Effekt auf die Schlafqualität hat (31) (siehe dazu auch das beigefügte Gutachten von Dr. Horlemann).

[...]

Die konstanten Plasmaspiegel von Journista® verringern das Risiko von Durchbruch- und End-of-Dose-Schmerzen, während für 2x tägliches Hydromorphon kein Effekt nachgewiesen ist. Lee et al. untersuchten in einer prospektiven einarmigen Phase IV-Studie von 98 onkologischen Schmerzpatienten den Effekt von Journista® auf Durchbruchschmerzen inkl. End-of-Dose-Schmerzen, bei Patienten, welche zuvor mindestens 2x pro Tag kurzwirksames Oxycodon zur Behandlung von Durchbruchschmerzen genommen hatten.

[...]

Es ist davon auszugehen, dass ein stabiler Plasmaspiegel das Risiko einer Opioid-induzierten Hyperalgesie verringert. Direkte klinische Studien zur Opioid-induzierten Hyperalgesie mit Hydromorphon liegen nicht vor. Aus der Pharmakokinetik der Hydromorphone können allerdings Schlussfolgerungen hierzu gezogen werden.

#### **Bewertung:**

Die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V bezüglich einer therapeutischen Verbesserung gelten nur für Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 und setzen voraus, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist folglich in diesem Fall nicht möglich. Aus den vorgebrachten Argumenten ergibt sich aber auch nicht, dass vom Stellungnehmer angeführte Unterschiede in der Bioverfügbarkeit für die Therapie bedeutsam sind, also eines der Arzneimittel für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist (4. Kapitel § 17 VerfO).

Es wurden keine direkten Vergleichsstudien mit JURNISTA versus ein anderes Hydromorphon-Retardpräparat mit 12-Stunden-Einnahmeintervall vorgelegt. Zu den vorgebrachten Aspekten wurden ausschließlich Studien zu anderen Komparatoren oder wie bei Lee et al. (2012) ohne Vergleichsarm beigefügt. Auch stellt der G-BA ausgehend von Sinn und Zweck einer Festbetragsgruppenbildung auf Ebene derselben Wirkstoffe bei der Anwendung des Begriffes der Bioverfügbarkeit in erster Linie auf das absolute Ausmaß der Bioverfügbarkeit ab. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass sich die absoluten Bioverfügbarkeiten in einem für die Therapie bedeutsamen Maß unterscheiden, also eines der Arzneimittel für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar machen.

Ungeachtet dessen, dass für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 eine therapie-relevant unterschiedliche Bioverfügbarkeit das maßgebliche Prüfkriterium ist, bleibt auch bezüglich der angeführten Unterschiede im Plasmaspiegelverlauf offen, ob und in welchem Maße sich diese auf die Therapie auswirken. Auch ist die Wirksamkeit von Opioiden bei Schmerzen generell intraindividuell unterschiedlich und weniger durch die Freisetzungsprofile der Arzneimittel geprägt. Demzufolge erfordert die Schmerztherapie generell eine kontinuierliche und engmaschige ärztliche Betreuung. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen.

#### **4. Einwand:**

##### Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Palladon retard und Generika

##### Mundipharma

Palladon® retard unterscheidet sich auf Grund seiner Galenik deutlich in seiner Bioverfügbarkeit und Freisetzung von den generischen Produkten, wenn das Präparat mit Nahrung oder mit Alkohol (*alcohol dose dumping*) eingenommen wird. Die generischen Produkte zeigen hier eine deutlich erhöhte Freisetzung, die auf eine mangelnde Bioäquivalenz hinweist und die die Patientensicherheit gefährdet. Außerdem besitzt Palladon® retard noch weitere Eigenschaften, die in der Handhabung durch Arzt und Patienten vorteilhaft sind.

Bei Palladon® retard 4/8/16/24 mg handelt es sich um Hartgelatine kapseln, die den Wirkstoff Hydromorphon-Hydrochlorid in Form retardierter Pellets enthalten. Diese Pellets haben

einen Filmüberzug aus Ethylcellulose, der die Retardierung steuert. Bei Palladon® retard handelt es sich um eine 12-Stunden-Retardformulierung.

Das zweite Originalpräparat, das von einer Festbetragsgruppenbildung betroffen wäre, ist Journista® mit einer OROS®-Galenik [6] der Janssen-Cilag GmbH. Journista® wurde unabhängig entwickelt und aufgrund eigener klinischer Studien zugelassen. Dieses Präparat unterscheidet sich nicht nur in seiner 24-Stunden-Retardierung deutlich von allen anderen Hydromorphonpräparaten, sondern auch in seiner verringerten analgetischen Potenz (siehe Absatz „Einfluss verschiedener Umrechnungsfaktoren“) und seiner ausgefallenen Galenik.

Bei den generischen Hydromorphonpräparaten mit 12-Stunden-Retardierung kann man in die Produktgruppen Retardtabletten und retardierte Hartkapseln unterscheiden.

[...]

Wenn sich eine Bioäquivalenz ergibt, so wird automatisch von einer therapeutischen Äquivalenz der beiden Präparate ausgegangen, ohne dass klinische Daten vorliegen müssen, die eine Vergleichbarkeit zeigen. Begründet wird dies mit der Annahme, dass die Konzentration des Wirkstoffes am Wirkort für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist, so dass bei gleichem zeitlichen Verlauf des Wirkstoffs im Körper die gleiche therapeutische Wirkung zustande kommt und somit auch die therapeutische Äquivalenz gegeben ist [3, 4].

Es gilt jedoch kritisch anzumerken, dass die Bioäquivalenz weder die Gewebegängigkeit, noch die Präsenz des Wirkstoffs im Zielorgan nachweist. Zudem hängen der Wirkstoffgehalt des Blutes und der Wirkstoffgehalt in dem betroffenen Organ nicht zwangsläufig zusammen. Somit können verschiedene Generika trotz ihrer pharmakologischen „Vergleichbarkeit“ mit dem Originalprodukt erhebliche Unterschiede aufweisen [4].

[...]

Professor Blume arbeitete in seinem Gutachten zur Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz handelsüblicher Hydromorphonpräparate auch die bedeutsamen Befunde aus den Studien zu Palladon® retard heraus.[...]

Originalpräparate und generische Zubereitungen weisen häufig Unterschiede in der Wirksamkeit auf, die bedingt durch unterschiedliche pharmakokinetische Profile hier fatale Folgen haben können. Generika können sich bis zu 45% in ihrer Bioverfügbarkeit untereinander unterscheiden und eine Abweichung von 20 % bzw. 25 % zu den Originalpräparaten ist möglich. Somit kommt es durchaus vor, dass bei einer Umstellung des Medikaments auf ein Generikum eine geringere Analgesie erreicht wird, womit bei dem Patienten wieder starke Schmerzen auftreten können, die gegebenenfalls zu einer Dosiserhöhung führen [2, 3, 4].

### **Bewertung:**

Für die Hydromorphon-Generika liegt eine bezugnehmende Zulassung bzw. Hybridzulassung zum Referenzarzneimittel Palladon retard vor. Dies belegen auch die zu einigen Präparaten verfügbaren Public Assessment-Reports des BfArM (abrufbar unter <http://www.pharmnet-bund.de>).

Dem vorgelegten Public Assessment Report des BfArM zu „Cinophon, Hydromorphonhydrochlorid Acino, Exaphon, Dexaphon 2/4/8/16/24 mg Retardkapseln“, welcher offensichtlich Zulassungen von generischen Hydromorphon Retardkapseln zugrunde liegt, kommt die Zulassungsbehörde unter Bewertung von vier Studien (drei Bioäquivalenzstudien und einer direkt vergleichenden Phase-III-Studie) zu dem Ergebnis, dass die Voraussetzungen für die Generika-Zulassung erfüllt sind: „*Thus, the study programme can be accepted for the generic applications submitted according to article 10(3) (“hybrid application”).*“

Auch im Public Assessment Report zu „Hydromorphon Develco Hydromorphon Hydrochloride“, welcher offenbar Grundlage für Zulassungen von generischen Hydromorphon Retardtabletten ist, kommt das BfArM zu dem Ergebnis, dass Bioäquivalenz vorliegt: *“The results of the studies demonstrate interchangeability of the test and reference*

*formulation for the 4 mg strengths, which can be extrapolated to the other strengths as outlined above.”*

In den Fachinformationen wird das Ausmaß der Bioverfügbarkeit für Palladon retard mit 36,4 % (C.I. 90 %: 32,7-40,5%) und für fast alle generisch verfügbaren Retardkapseln und Retardtabletten mit etwa 32 % (Bereich von 17 – 62%) angegeben. Für das Fertigarzneimittel Hydromorphon-HCL 1A Pharma werden die gleichen Werte wie für Palladon retard angegeben.

Die Bioäquivalenz ist Voraussetzung für eine bezugnehmende Zulassung sogenannter generischer Arzneimittel. Die im Zulassungsverfahren nachzuweisende Bioäquivalenz nach § 24b Abs. 2 Satz 1 und 5 AMG besagt, dass die Bioverfügbarkeit des Generikums im Vergleich zu der des Referenzarzneimittels (i. d. R. das Originalpräparat, hier Palladon retard) innerhalb der von der Zulassungsbehörde festgelegten Entscheidungsgrenzen liegt. Auf die insoweit für den G-BA maßgeblichen und bindenden Feststellungen der zuständigen Zulassungsbehörde kann der G-BA sich im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 (wirkstoffgleiche Arzneimittel) grundsätzlich stützen. Dies gilt in gleicher Weise für die vorliegende Hybridzulassung bei den Hydromorphon-Retardkapseln (§ 24b Abs. 2 Satz 6 AMG). Hier wurden Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch eine Kombination von eigenen Studien und einer Bezugnahme auf die Unterlagen des Referenzarzneimittels belegt.

Es liegen damit keine für die Therapie bedeutsamen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen generischen Hydromorphon-Retardpräparaten und dem Originalpräparat Palladon retard vor.

Hinsichtlich des vorgebrachten Argumentes zum Alkohol Dose Dumping siehe Bewertung zu Einwand 7.

Zu einem vom Stellungnehmer angeführten möglichen Dose-Dumping bei Einnahme zu einer Mahlzeit finden sich in den Fachinformationen zu den Hydromorphon-Retardpräparaten mit 12stündiger Wirkdauer keine Hinweise (siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 6).

In dem Gutachten von Prof. Blume werden die der Zulassungsbehörde übermittelten Studien zu Hydromorphon Retardkapseln und Retardtabletten kritisch bewertet. Wie bereits ausgeführt, kann sich der G-BA im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 (wirkstoffgleiche Arzneimittel) auf die für ihn maßgeblichen und bindenden Feststellungen der zuständigen Zulassungsbehörde zur bezugnehmenden Zulassung von Generika bzw. im Fall der Retardkapseln einer Hybrid-Zulassung grundsätzlich stützen. Aus dem Gutachten ergeben sich keine Änderungen der Bewertung.

## **5. Einwand:**

### Einfluss der Galenik auf die Magenentleerung

#### Mundipharma

Professor Blume betont in seinem Gutachten, dass bei gut löslichen, aber unvollständig resorbierbaren Arzneistoffen der BCS-Klasse 3 (wie Hydromorphon) der galenischen Darreichungsform eine große Bedeutung zukommt [31]. Die Hydromorphonpräparate, die in einer Festbetragsgruppe vereinigt werden sollen, besitzen eine zum Teil extrem unterschiedliche Galenik. Im Weiteren erläutert Professor Blume dazu: „Ein besonderes Problem in Bezug auf das Verhalten von Opioid-Arzneimitteln ergibt sich aus dem Umstand, dass auch im Magen-Darm-Trakt  $\mu$ -Opioidrezeptoren lokalisiert sind, mit denen die Wirkstoffe bereits vor ihrer Resorption interagieren können. Dadurch wird eine Reduktion der gastrointestinalen Motilität

initiiert, wodurch es bei vielen Patienten zu sehr unangenehmen Obstipationen sowie auch zu einer Verzögerung der Magenentleerung kommt“ [31].

„Je rascher der Wirkstoff (im Magen) aus der Darreichungsform freigesetzt und in den Darm transportiert wird, umso schneller treten diese Effekte auf und umso intensiver können sie ausfallen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass eine solche "Rückkoppelung" auf die Magenentleerung das weitere Verhalten von Retardarzneiformen erheblich beeinflussen wird, indem die Produkte länger im Magen gehalten werden, von wo aus der Wirkstoff nicht zur Resorption kommen kann“ [31].

„Angesichts der möglicherweise nicht vollständigen Resorption von Hydromorphon aus dem Magen-Darm-Trakt wird die Bioverfügbarkeit von Retardpräparaten in erheblichem Maße von den Charakteristika der jeweiligen Arzneiform abhängen. Daher sollten Unterschiede zwischen verschiedenen Präparaten nicht ausgeschlossen werden“ [31].

„Hinzu kommt, dass der Magen-Darm-Transit der Darreichungsformen nicht nur durch die Einnahmekonditionen (vor oder nach einer Mahlzeit), sondern auch durch den Effekt des enthaltenen Opioids auf die  $\mu$ -Rezeptoren im Darm direkt beeinflusst wird. Die Hemmung der Magenentleerung kann unmittelbar eine signifikante Veränderung der Resorption bedingen“ [31].

### **Bewertung:**

Aus dem vorgelegten Gutachten von Prof. Blume zur Vergleichbarkeit von handelsüblichen Hydromorphon Retardpräparaten ergibt sich keine abweichende Bewertung hinsichtlich der Bildung der vorliegenden Festbetragsgruppe.

Wie bereits ausgeführt kann sich der G-BA im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 (wirkstoffgleiche Arzneimittel) auf die für ihn maßgeblichen und bindenden Feststellungen der zuständigen Zulassungsbehörde zur beziehenden Zulassung von Generika grundsätzlich stützen.

Zum Ausmaß der Bioverfügbarkeit von Hydromorphon sind auf S. 4 des Gutachtens unter „Pharmakokinetische Eigenschaften“ im Übrigen folgende Angaben zu finden:

#### „Bedeutung für das Verhalten von Retardpräparaten

*Bei gut löslichen, aber unvollständig resorbierbaren Arzneistoffen (BCS-Klasse 3) kommt der galenischen Form große Bedeutung zu. Dies gilt in besonderem Maße für Retardpräparate, bei denen die Bioverfügbarkeit ganz besonders durch die Eigenschaften der Darreichungsform geprägt wird. Bei Hydromorphon ist jedoch zumindest das Ausmaß der Bioverfügbarkeit eher weniger betroffen, da dieses im Vergleich zu einer oralen Lösung praktisch unverändert bleibt [22].“*

In den Fachinformationen zu den zweimal täglich einzunehmenden Hydromorphon-Retardpräparaten finden sich keine Empfehlungen zum Zeitpunkt der Einnahme in Abhängigkeit von den Mahlzeiten.

Zur Bioverfügbarkeit siehe auch Bewertung zu den Einwänden 2, 4 und 6.

## 6. Einwand:

### Vergleich der Freisetzungsprofile, der Bioverfügbarkeit und Bewertung der Bioäquivalenz unter Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme

#### Mundipharma

Im Folgenden werden wir Stellung nehmen zu den Freisetzungsprofilen der Originalpräparate Palladon® retard und Journista® sowie einigen generischen Präparaten unter den folgenden Gesichtspunkten: A) *Fasted State*, B) *Fed State* und C) *Steady State*.

- A) [...] Im *fasted state* verhalten sich die Generika ähnlich zu Palladon® retard. In der folgenden Abbildung sieht man die vergleichbare Bioäquivalenz der Hydromorphon Retardkapsel der Ratiopharm GmbH im Vergleich zu Palladon® retard [8]. [Abb.]
- B) Im *Fed State*, bei dem die Medikamenteneinnahme zusammen mit einer definierten Nahrungsaufnahme erfolgt, zeigen sich hingegen massive Unterschiede zwischen den Generika im direkten Vergleich mit Palladon® retard. So zeigt die Ratiopharm GmbH in ihrer Fachinformation zu ihren 4 mg Hydromorphon Retardkapseln folgende Grafik [8], in der deutlich ersichtlich ist, dass sich Generikum und Originalpräparat signifikant unterscheiden: [Abb.]

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven zeigen, dass zwar die Freisetzung beider Präparate bei ähnlicher AUC ungefähr gleichzeitig erfolgt, das Generikum jedoch sehr viel höhere Konzentrationen erreicht (laut Fachinformation  $C_{max}$  0,887) als die Referenz Palladon® retard ( $C_{max}$  0,628) [8]. Setzt man das Referenzpräparat Palladon® retard als 100 %, ergibt sich somit ein 41,24 % höherer  $C_{max}$ -Wert bei dem Ratiopharm-Präparat in Kapselform:

$$(0,887 - 0,628) : 0,628 \times 100 = 41,24 \%$$

Obwohl nach der gesetzlichen Definition somit nicht von einer Bioäquivalenz gesprochen werden kann, da die Konzentration nur eine Abweichung von maximal 25 % über dem Referenzpräparat besitzen darf, behauptet die Ratiopharm GmbH an dieser Stelle in ihrer Fachinformation [8] auf Seite II: „Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und  $C_{max}$  dieser Studie beweist Bio-äquivalenz zum Referenzpräparat.“ Diese Aussage ist jedoch falsch. Die Retardkapseln haben daher auch keine normale generische Zulassung erhalten, sondern eine Hybrid-Zulassung, auf die im Folgenden weiter eingegangen wird.

Des Weiteren ist zu bemerken, dass der mit 28,16 % angegebene CV-Wert recht hoch ist. Der CV-Wert beschreibt die intraindividuelle Variabilität. Man könnte daher anzweifeln, dass die Anzahl der Probanden für die Bestimmung der Bioäquivalenz hier ausreichend war.

Im Assessmentreport des BfArM zu den Hydromorphon Retardkapseln der Acino AG wird die Problematik der Generika im *fed state* noch deutlicher [9]. Auf Seite 6 des Reports heißt es im Wortlaut: „The results of the studies failed to demonstrate bioequivalence of the test and reference formulation for the 4 mg strengths, due to the fact that under fed conditions the rate of absorption ( $C_{max}$ ) is increased.“ Hier steht also eindeutig, dass eine Bioäquivalenz bei Einnahme mit Nahrung für die 4 mg Retardkapseln nicht gezeigt werden konnte. Um dann trotz dieser Mängel eine Zulassung zu bekommen, hat Acino eine Phase III-Studie durchgeführt (EUCTR2009-014518-83-DE) in der zumindest die therapeutische Äquivalenz nachgewiesen wurde: „A double blind, two-period cross-over study to compare the analgesic efficacy and tolerability of a new modified release formulation of hydromorphone (Hydromorphone hydrochloride 8 mg, 16 mg, and 24 mg prolonged release capsules) applied twice daily after food intake (“fed”) with the corresponding dosage strengths of the

reference formulation Palladon® retard applied twice daily immediately after food intake" [9].

Seltsamerweise wurden auch hier jedoch nur die höheren Wirkstärken betrachtet, während der Nachweis der Bioäquivalenz bzw. der therapeutischen Äquivalenz für die 4 mg Dosierung ausbleibt. In den Richtlinien der EMA (EMA: Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party) [10] heißt es ausdrücklich auf Seite 4: „In contrast to new modified release formulations, for generic MR products bioequivalence under fed conditions is required [...]“ und noch spezifischer “[...] the effect of food on the in vivo performance is comparable for both formulations when a single dose study is conducted comparing equal doses of the test formulation with those of the reference formulations administered immediately after a predefined high fat meal. This study should be conducted with the same strength as those of the pivotal bioequivalence studies.“ Sprich, in einer Studie ist die gleiche Dosisstärke einzusetzen, die auch schon zuvor in der Bioäquivalenzstudie verwendet wurde. Dies ist bei den Retardkapseln der Acino AG eindeutig nicht der Fall. Da die Zulassung somit nicht richtlinienkonform verlief, ist die Aussage der Bioäquivalenz stark anzuzweifeln. Des Weiteren ist eine Phase III-Studie mit lediglich 40 Patienten nicht als aussagekräftig anzusehen, zumal die Dauer der Studie in den Unterlagen nicht einmal angegeben wird [11].

In seinem Gutachten zur Vergleichbarkeit der betrachteten retardierten Hydromorphonkapseln (Palladon® retard und Hydromorphon-ratiopharm) schreibt Professor Blume zusammenfassend folgendes Fazit: „Die mit dem generischen Produkt und dem Referenzpräparat erhaltenen Plasmaprofile zeigen bei Einmalgabe unter Nüchternbedingungen [...] einen sehr ähnlichen Verlauf. Die Mittelwertskurven zeigen konsistent das Auftreten eines zweiten Peaks, der sich vier Stunden nach Applikation auszubilden beginnt. Dagegen weichen die Kurvenverläufe bei Gabe nach dem Essen deutlich ab, indem das Entwicklungsprodukt keinen plateauähnlichen Verlauf zeigt, sondern einen einheitlichen, höheren Peak. Beide Präparate können daher nicht als bioäquivalent angesehen werden“ [31].

- C) Im *Steady State*-Messverfahren wird den Probanden drei Tage in Folge 2-mal täglich das Testpräparat bzw. das Referenzpräparat verabreicht. Am vierten Tag im *Steady State* wird dann der Plasmaspiegel über einen Zeitraum von 12 Stunden verfolgt. Zwar sind in diesem Fall die AUC-Werte zwischen Generikum und Original ähnlich, jedoch ist der Verlauf der Kurve ein anderer.

Im folgenden Diagramm ist die Kurve der Retardtablette von Hydromorphon-HEXAL® retard im Vergleich zum Referenzpräparat Palladon® retard aufgetragen. Man sieht deutlich, dass Palladon® retard schneller anflutet und einen zweiphasigen Verlauf mit zwei Maxima (circa nach drei und nach 5 Stunden) besitzt [12].

Eine anfängliche schwache Anflutung kann von Patienten als subjektiv schwächere Schmerzlinderung empfunden werden, wenngleich die absolute Wirkstofffreisetzung zweier Präparate ähnlich ist. [Abb.]

[...]

„Wirkstoffgleiche Produkte können als "generische" Alternativen nach verschiedenen Verfahren zugelassen werden. Der normale Weg ist eine bezugnehmende Zulassung mit Hilfe eines Bioäquivalenznachweises. Wenn alle Kriterien (gleiche Dosis, vergleichbare Darreichungsform und Beleg der Bioäquivalenz) erfüllt sind, werden diese Produkte als "generische Arzneimittel" zugelassen. Solche Präparate gelten als mit dem Innovator-Referenzpräparat therapeutisch äquivalent und austauschbar. Alternativ können Produkte aber auch als nicht vergleichbare Darreichungsform entwickelt bzw. ohne positiven Bioäquivalenznachweis unter Bezugnahme auf klinische Erkenntnisse des Erstanmelders zugelassen werden, wobei in der Regel zusätzlich eigene klinische Daten gefordert werden. Die über einen solchen "Hybrid-Antrag" zugelassenen Produkte sind dann zwar keine "generischen Arzneimittel" im Sinne der

Definition, sie sind aber durch die Behörden als wirksam und unbedenklich bewertet worden. Therapeutische Äquivalenz und damit Austauschbarkeit wurde auf diese Weise jedoch nicht belegt“ [31].

### **Bewertung:**

- Im Public Assessment Report des BfArM zu „Cinophon, Hydromorphonhydrochlorid Acino, Exaphon, Dexaphon 2/4/8/16/24 mg Retardkapseln“, welcher Grundlage für Zulassungen von generischen Hydromorphon Retardkapseln ist, finden sich bezüglich der Prüfung auf Bioäquivalenz bei Einnahme zu einer Mahlzeit folgende Ausführungen:

*„The results of the studies failed to demonstrate bioequivalence of the test and reference formulation for the 4 mg strengths, due to the fact that under fed conditions the rate of absorption (Cmax) is increased. AUC met bioequivalence criteria in all three studies (i. e. single-dose under fasted and fed conditions, multiple-dose under fasted conditions) as did Cmax in the studies under fasted conditions (single-dose and multiple-dose). Therefore, a fourth study (phase III) was conducted to demonstrate therapeutic equivalence in terms of analgesic efficacy and tolerability between test and reference:[...]*

*Based on these phase III data on efficacy and tolerability in severely ill patients it can be concluded that the increase of Cmax under fed conditions (volunteer study 268B8) is of no clinical relevance.“*

Die Zulassungsbehörde bewertet folglich unter Einbeziehung der zusätzlichen Phase-III-Studien die Unterschiede von Cmax als klinisch nicht relevant. Sie kommt unter Bewertung der vier Studien (drei Bioäquivalenzstudien und einer direkt vergleichenden Phase-III-Studie) zu dem Ergebnis, dass die Voraussetzungen für die Generika-Zulassung erfüllt sind: *„Thus, the study programme can be accepted for the generic applications submitted according to article 10(3) (“hybrid application”).“*

Für den Gemeinsamen Bundesausschuss ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, die Relevanz der in den Studien untersuchten Unterschiede von Cmax klinisch anders zu bewerten.

- Angaben aus dem Public Assessment Report des BfArM zu Hydromorphon Develco Hydromorphon Hydrochloride, welcher Grundlage für Zulassungen von Hydromorphon Retardtabletten ist:

*“As reference product in these bioequivalence studies the originator product Palladon 4 mg Retardtablette was used.*

*The study design, analytical methodology and statistical evaluation of the bioequivalence studies for the prolonged release tablets were appropriately designed and conducted in compliance with the recommendations of the relevant guidelines for GCP and GLP.*

*[...]*

*The results of the studies demonstrate interchangeability of the test and reference formulation for the 4 mg strengths, which can be extrapolated to the other strengths as outlined above.“*

Daraus folgt, dass die Zulassungsbehörde die Bioäquivalenz festgestellt hat.

Zusammenfassend wurden von der Zulassungsbehörde sowohl für die Retardtabletten als auch für die Retardkapseln die Voraussetzungen für die Generika-Zulassung als erfüllt angesehen. Wie bereits ausgeführt kann sich der G-BA im Rahmen der Festbetragsgruppen-

bildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 (wirkstoffgleiche Arzneimittel) auf die für ihn maßgeblichen und bindenden Feststellungen der zuständigen Zulassungsbehörde zur bezugnehmenden Zulassung von Generika bzw. im Fall der Retardkapseln einer Hybrid-Zulassung grundsätzlich stützen. Es liegen demzufolge keine für die Therapie bedeutsamen unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten vor.

## 7. Einwand:

### Alcohol dose dumping

#### Mundipharma

Durch Alkohol bedingte veränderte Freisetzungseigenschaften von retardierten Präparaten können zu unkontrolliert hohen Plasmaspiegeln führen, die insbesondere bei starken Opioiden gravierende Folgen haben können, von Atemdepression bis hin zum Atemstillstand mit letalem Ausgang [14].

[...]

Das Freisetzungsverhalten von Palladon® retard wird im Vergleich zu den Generika in Anwesenheit von Alkohol untersucht und zeigt, dass sich Palladon® retard wesentlich robuster verhält, als die getesteten Generika.

In den USA wurde vermehrt berichtet über die bei einem Hydromorphon-Handelspräparat beobachtete relevante Erhöhung der Bioverfügbarkeit, wenn dieses Präparat zusammen mit größeren Mengen hochprozentiger alkoholischer Getränke eingenommen wurde. Dies führte auch zu einer systematischen Überprüfung von in Europa vermarkteten Opioid-Retardprodukten [31]. Dabei haben sich beachtliche Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Alkohol gezeigt. In einem Fall wurde das System, das die Freisetzung kontrolliert, so nachhaltig geschädigt, dass der dort verwendete Hilfsstoff von der EMA für die Entwicklung von Retardarzneimitteln generell ausgeschlossen wurde [31].

[...]

Die vorliegenden Daten zeigen deutlich, dass Alkohol die *in vitro*-Freisetzung der untersuchten Hydromorphon-Präparate beeinflusst. Dabei zeigt Palladon® retard ein Absinken der Freisetzung und nur bei extrem hohen Alkoholkonzentrationen (36 % und 40 %) eine Beschleunigung der Freisetzung auf maximal 51 % der Arzneistofffreisetzung nach zwei Stunden bzw. maximal eine Verdoppelung der Freisetzung.

Die generischen Hydromorphonpräparate zeigen schon bei moderaten Ethanolkonzentrationen einen signifikanten Anstieg der Freisetzung. So wird in 12 % Ethanol bereits eine Verdoppelung der Wirkstofffreisetzung nach 2 Stunden beobachtet. Mit einer Ethanolkonzentration von 24 % ist mit circa 90 % Freisetzung nach 2 Stunden schon fast die gesamte für 12 Stunden geplante Wirkstoffmenge freigesetzt.

[...]

Das zweite Originalpräparat, das in die Festbetragsgruppe einfließen würde, ist Jurnista® mit einer OROS®-Galenik. Die OROS®-Galenik beruht auf einer Freisetzung, die diffusionsgesteuert erfolgt. In diesem Zusammenhang konnte die Janssen-Cilag GmbH in einer Studie mit 48 Probanden nachweisen, dass die Präsenz von Alkohol *in vivo* keinen Einfluss nimmt auf die Wirkstoffkonzentration im Plasma [19].

Abschließend lässt sich zu den Freisetzungsraten in der Anwesenheit von Alkohol feststellen, dass die Originalpräparate trotz sehr unterschiedlicher Galenik ein ähnlich sicheres Verhalten aufweisen [18, 19].[...]

Man sollte sich jedoch in diesem Zusammenhang darüber im Klaren sein, dass gerade Tumorpatienten nachweislich einen erhöhten Alkoholkonsum haben, da sie eine erhöhte Anfälligkeit für Depressionen besitzen [21].

## Janssen-Cilag

Orale Osmotische Retardsysteme funktionieren weitgehend unabhängig von den jeweiligen Bedingungen im Gastrointestinaltrakt, die z. B. von der Nahrungsaufnahme abhängig sein können (21). Auch bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol ändert sich die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs nur minimal - nicht klinisch signifikant - und die Freisetzungsrates aus dem Oral osmotischen System bleibt gleich (22). Das ist keineswegs selbstverständlich: Im Jahr 2005 hat die U.S. Food and Drug Administration (FDA) in den USA ein Hydromorphonhaltiges Fertigarzneimittel (Palladone XL, 24 h retard) aus Sicherheitsgründen vom Markt genommen, weil die durch Alkohol induzierte Überdosierung eine akute Bedrohung für die Patienten darstellte (72). Bei den 2x täglichen Hydromorphonpräparaten sind keine derartigen Risiken wie bei Palladone XL bekannt.

### **Bewertung:**

Das in den USA vom Markt genommene Präparat Palladon XL ist in Deutschland nicht verfügbar.

Die EMA hat im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG die Sicherheit von retardierten Opioid-haltigen Fertigarzneimitteln (Morphin, Oxycodon, Hydromorphon) bei gleichzeitigem Alkoholkonsum der Patienten überprüft<sup>1</sup>.

Die Behörde ist zu dem Ergebnis gekommen, dass es bei Fertigarzneimitteln mit einem Polymethacrylat-Triethylcitrat-haltigen Überzug als Retardierungsprinzip zu einem u. U. lebensbedrohlichen Dose-Dumping, d. h. einer schnellen und unkontrollierten Freisetzung eines Großteils des Wirkstoffes kommen kann. Diese Präparate dürfen nicht mehr vertrieben werden. In Deutschland sind keine Opioid-haltigen, retardierten Fertigarzneimittel von dieser Anordnung betroffen. Bei allen anderen Retardierungsprinzipien besteht keine Gefahr eines Dose-Dumpings bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol, allerdings kann es zu einer Verstärkung der pharmakodynamischen Effekte der Opiode kommen. Die Fach- und Gebrauchsinformation mussten um entsprechende Warnhinweise zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol ergänzt werden bzw. es wurden bereits bestehende Warnhinweise harmonisiert. Diese Änderung der Warnhinweise in den Fachinformationen betrafen alle Opioid-haltigen, retardierten Darreichungsformen, folglich auch alle Hydromorphon-Retardpräparate. Der gleichzeitige Alkoholkonsum soll demzufolge ausweislich der Fachinformationen bei allen Fertigarzneimitteln mit retardierten Opioiden vermieden werden und ist kein bestimmungsgemäßer Gebrauch. Die Therapiesicherheit wird nicht durch die unterschiedliche Galenik gefährdet, sondern durch übermäßigen Alkoholkonsum aufgrund der pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Opioiden.

Aus der Fachinformation von JURNISTA oder Palladon retard ergibt sich nicht, dass diese Arzneimittel für Patienten mit begleitendem Alkoholkonsum im Rahmen einer Therapie mit Hydromorphon im besonderen Maße geeignet sind.

Ergänzend zu diesen Ausführungen ist auf die Ausführungen im Public Assessment Report zu den Generika-Zulassungen von Hydromorphon Retardkapseln hinzuweisen:

*“The data on in-vitro dissolution in the presence of alcohol substantiate that alcohol-induced dose dumping does not occur under clinically relevant testing conditions in terms of alcohol*

---

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Assessment Report for Authorised modified-release oral medicinal products of the WHO level III scale for the management of pain (intense sustained pain resistant to previous medications) (containing morphine, oxycodone, and hydromorphone) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Modified-released\\_oral\\_opioids\\_31/WC500107316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500107316.pdf) (letzter Zugriff 11.07.2013)

*concentration and exposure time. However, warning notes according to the Article 31 Referral on strong opioids (EMA/H/A 31 - 1232) have been added in the SPC and PIL.”*

Die Zulassungsbehörde sieht keinen Anhaltspunkt für ein Dose-Dumping durch Alkohol und verweist auf die Warnhinweise in den Fachinformationen.

In den Fachinformationen z. B. zu Palladon retard oder JURNISTA findet sich unter Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ folgender Hinweis: *„Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und [Palladon® retard / JURNISTA] können vermehrt Nebenwirkungen von [Palladon® retard / JURNISTA] auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.“*

Literatur 14: Schweim HG. Die “Alcohol Dose Dumping”-Problematik. Pharm. Ind. 69 (S. 393-394) 2007

Kommentar zur Alkohol Dose Dumping Problematik, der zu keiner anderen Bewertung führt

Literatur 18: Leuner C. Untersuchung des Einflusses von Ethanol auf Hydromorphon-Retardtabletten verschiedener Generikahersteller im Vergleich zu Palladon® Retardkapseln. RP Studienbericht, 2010-31, 2010

In-vitro-Untersuchung zum Einfluss von Ethanol auf Hydromorphon-Retardtabletten verschiedener Generikahersteller im Vergleich zu Palladon retard. Vor dem Hintergrund vorheriger Ausführungen zur Entscheidung der EMA führt die vorliegende Untersuchung zu keinem anderen Bewertungsergebnis. Auch ist darauf hinzuweisen, dass In-vitro-Studien grundsätzlich nicht ausreichend sind, die therapeutische Bedeutsamkeit von Bioverfügbarkeitsunterschieden zu belegen, da die Übertragbarkeit auf den Patienten nicht gegeben ist.

Literatur 19 / 22: Sathyan A et al. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol. Current Medical Research and Opinion, Vol. 24, No. 1, (S. 297–305) 2008

Studie zur Pharmakokinetik von Hydromorphon OROS bei gleichzeitiger Alkoholaufnahme in verschiedenen Konzentrationen. Ein Vergleich zu anderen Hydromorphon-Retardpräparaten liegt nicht vor. Davon unbenommen sollte die gleichzeitige Einnahme von Alkohol bei einer Behandlung mit Opioiden laut Fachinformation vermieden werden (siehe vorherige Ausführungen).

Literatur 31: Blume H. Gutachten zur Vergleichbarkeit von handelsüblichen Hydromorphon Retardpräparaten - Anmerkungen zu Fragen im Hinblick auf die Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V. SocraTec CSC GmbH, Oberursel, 20. April 2013

Das vorliegende Gutachten bezieht sich auf In-vitro-Freisetzungsprofile unterschiedlicher Hydromorphon-Retardpräparate. Das Gutachten führt unter Berücksichtigung vorheriger Ausführungen nicht zu einer anderen Bewertung der vorliegenden Fragestellung.

## 8. Einwand:

### Unterschiede in der Plasmaeiweißbindung (PEB)

#### Mundipharma

Palladon® retard besitzt eine sehr niedrige PEB von unter 10 %. Dies bedeutet, dass im Durchschnitt weniger als 10 % aller Hydromorphon-Moleküle, die sich im systemischen Blutkreislauf befinden, reversibel an Proteine im Blut gebunden sind. Mehr als 90 % der Hydromorphon-Moleküle sind also biologisch verfügbar.

Gemäß der Fachinformation von Jurnista® liegt hier jedoch die PEB-Rate bei circa 30 % [6]. Somit wären nur 70 % der Hydromorphon-Moleküle biologisch verfügbar, da die anderen 30 % an Eiweiße im Blutplasma gebunden sind. Man kann also sagen, dass hier 30 % der Moleküle pharmakologisch inaktiv sind.

## Bewertung:

Das relevante Prüfkriterium bei der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 ist eine für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeit.

## 9. Einwand:

### Freisetzungskinetik – Wirkdauer - Galenik

#### Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie

Unterschiede in der Freisetzungskinetik der unterschiedlichen Präparate bei gleicher Dosis und gleicher AUC (Area under the curve) sind für Patienten entscheidende Größen, die zu für sie spürbaren Unterschieden in der Wirkung mit passageren Überdosierungen und auch Entzugerscheinungen bei relativer Unterdosierung führen.

[...]

Dies gilt sowohl für die zur Verfügung stehenden 12-Stunden-Präparate, bei denen innerhalb der Generika Unterschiede in der Freisetzungskinetik bestehen als auch im Vergleich zwischen 12-Stunden wirksamem generischen Hydromorphon und dem Originalpräparat Palladon®. Insbesondere bei niedrigen Dosierungen (4 mg retardiertes Hydromorphon 2 x täglich) zeigen sich hier gravierende Unterschiede zwischen Generikum und Original. Dies wird besonders bei der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten mit Nahrung deutlich.[...]

Die Umstellung von 12-Stunden retardierten Hydromorphon-Präparaten auf die 24-Stunden wirksame OROS-Galenik kann nicht einfach rechnerisch mit der gleichen 24-Stunden-Dosis bewerkstelligt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Kinetik ist die Wirkstärke nicht 1:1 zu übertragen, die Umstellung muss individuell erfolgen und ebenfalls neu titriert werden. Auch dies belegt, dass gleiche Wirkstärken keine gleichartige klinische Wirksamkeit erzielen.[...]

Besondere Bedeutung kommt der Galenik für alle Patienten zu, die nur schwer in der Lage sind, Kapseln oder Tabletten vollständig zu schlucken. Dies trifft in ganz besonderem Maße auch für Tumorpatienten zu, die über eine perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde (PEG) ernährt werden müssen. Für diese Patienten ist die Gabe von retardiertem Hydromorphon über die Ernährungssonde nur in der Form möglich, dass eine Kapsel geöffnet wird und die enthaltenden Pellets der Sondennahrung beigefügt werden. Dies setzt allerdings voraus, dass die Pellets nicht aufquellen, die Sonde nicht verstopfen und die Substanz Hydromorphon auch in Form von retardierten Pellets und nicht als gepresste Tablette vorliegt.

Auch hierin unterscheiden sich die einzelnen Generika voneinander, ebenso wie das Original Palladon® von Generika.

### **Bewertung:**

Zur Bioverfügbarkeit siehe Bewertung zu Einwänden 2, 3 und 5.

In der Fachinformation zu JURNISTA wird unter 4.2 als Umrechnungsfaktor für eine vorherige orale Hydromorphon-Therapie der Faktor 1 angegeben, aber auch darauf hingewiesen, dass ein fixes Umrechnungsschema aufgrund individueller Patienten- und Formulierungsunterschiede nicht bei allen Patienten zufriedenstellend sein kann.

Eine individuell notwendige Anpassung der Dosierung steht der Festbetragsgruppenbildung jedoch nicht entgegen. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Für die Gabe über eine Magensonde finden sich in den Fachinformationen keine Angaben.

### **Sonstige Einwände**

#### **10. Einwand:**

##### Sucht- und Missbrauchspotenzial

##### Janssen-Cilag

Die gleichmäßigen Hydromorphon-Plasmaspiegel, die sich durch den einzigartigen Freisetzungsmechanismus ergeben, führen zudem zu einem geringeren Suchtpotenzial.

[...]

Der Aufbau einer Tablette Journista® mit seiner extrem harten Außenhülle dient als physikalische Barriere und erschwert eine missbräuchliche Nutzung maßgeblich. Es ist von einem geringeren Missbrauchspotential auszugehen.

### **Bewertung:**

Der Einwand tangiert nicht die Fragestellung der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung. Darüber hinaus handelt es sich bei missbräuchlicher Anwendung um einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch des Arzneimittels.

#### **11. Einwand:**

##### Sicherheitsrelevante Bedenken

##### Janssen-Cilag

Ein gleichwertiger Austausch von Journista® auf ein 2x tägliches Hydromorphon ist nicht möglich und zudem nach dem Betäubungsmittelrecht nicht gestattet. Eine gemeinsame Festbetragsgruppe würde allerdings das praktische Risiko eines unbeabsichtigten Austausches zwischen Journista® und einem 2x täglichen Hydromorphonpräparat im Rahmen der ärztlichen Verschreibung deutlich erhöhen. Die damit verbundenen massiven Sicherheitsrisiken für den

Patienten sind nicht zu rechtfertigen und aus betäubungsmittelsicherheitsrechtlichen Erwägungen zwingend zu berücksichtigen.

#### Mundipharma

Für Wirkstoffe dieser speziellen Kategorie bestehen in jeder Hinsicht ganz besondere Auflagen und sehr strikte Prüfverfahren [...]

Richtlinien zur guten Substitutionspraxis der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft bestätigen einen Sonderstatus dieser Substanzen [1]. Betäubungsmittel sollten daher grundsätzlich aus der Festbetragsgruppenbildung ausgeschlossen werden.

#### **Bewertung:**

Der Festbetragsregelung stehen nicht etwaige Einschränkungen bei der Substitution von Betäubungsmitteln entgegen.

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe enthält keine vorgreiflichen Feststellungen dahingehend, ob diese Arzneimittel nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 SGB V austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

#### **12. Einwand:**

##### Wirtschaftliche Aspekte

#### Mundipharma

Die enorme Belastung, vor allem der mittelständischen Pharmaindustrie, führt dazu, dass keine weiteren Preisabsenkungen mehr durchgeführt werden können. Den Preis für ein Originalpräparat auf Festbetragsniveau abzusenken, würde weitere tiefe Einschnitte bedeuten. Im schlimmsten Fall geht das Procedere zu Lasten der Patienten, die bei der Verordnung eines Originalpräparates, das nicht zum Festbetrag angeboten wird, eine erhöhte Zuzahlung leisten oder zwangsläufig auf ein Generikum zum Festbetrag umgestellt werden müssen.

#### **Bewertung:**

Festbeträge sind ein notwendiges Instrument zur Gewährleistung einer wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung für die gesetzliche Krankenversicherung. § 35 SGB V bildet hierzu den Gesetzesauftrag. Festbeträge sollen Wirtschaftlichkeitsreserven in der Arzneimittelversorgung der GKV ausschöpfen, einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und sich an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten ausrichten.

#### **13. Einwand:**

##### Einfluss unterschiedlicher Umrechnungsfaktoren

#### Mundipharma

Bei Unverträglichkeit eines Opioids z. B. aufgrund erhöhter Nebenwirkungen oder zu geringer Analgesie wird der Schmerzpatient auf ein anderes Opioid umgestellt.[...]

Palladon® retard besitzt einen Umrechnungsfaktor von 7,5 [13]. Dies bedeutet, dass ein Patient theoretisch 7,5 mg Morphin nehmen müsste, um die gleiche analgetische Wirkung wie 1 mg Palladon® retard zu erreichen. Realistisch betrachtet heißt dies, dass ein Patient, der zuvor 120 mg Morphin am Tag bekam, nun eine Tagesdosis von 16 mg Palladon® retard

benötigen würde ( $120 \div 7,5 = 16$ ), wobei sich diese Dosis in 8 mg morgens und 8 mg abends aufteilt.

Diese Rechnung ist allerdings nicht zu verallgemeinern, da die OROS-Formulierung Jurnista® lediglich einen Umrechnungsfaktor von 5 [6] und somit eine geringere analgetische Potenz besitzt. Das oben genannte Fallbeispiel mit 120 mg Morphin würde also hier nicht eine Tagesdosis von 16 mg bedeuten, sondern eine Tagesdosis von 24 mg, um die gleiche Schmerzlinderung zu erfahren ( $120 \div 5 = 24$ ).

### **Bewertung:**

Der Einwand tangiert nicht die Fragestellung der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

In der Fachinformation zu JURNISTA wird angegeben, dass sich bei bereits bestehender Opioid-Therapie die Anfangsdosierung von JURNISTA an der vorherigen Opioid-Tagesdosis orientiert; hierbei ist jeweils das übliche äquianalgetische Verhältnis zu Grunde zu legen. In der Umrechnungstabelle wird für eine vorherige Opioidtherapie mit Hydromorphon der Umrechnungsfaktor 1 angegeben. Ergänzend wird auf individuelle Patienten- und Formulierungsunterschiede hingewiesen, die ein Abweichen von einem fixen Umrechnungsverhältnis erfordern können. Auch aus diesen Angaben folgt, dass die Schmerzbehandlung immer einer individuellen therapeutischen Entscheidung hinsichtlich der Einstellung des Patienten / der Patientin auf ein bestimmtes Arzneimittel bedarf. In der Fachinformation von Palladon retard finden sich keine konkreten Umrechnungsfaktoren. Hingewiesen wird auch hier auf eine Dosierung entsprechend der individuellen Reaktion des Patienten/der Patientin. Bei Patienten, die regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, kann laut Fachinformation eine höhere Anfangsdosierung von Palladon retard in Abhängigkeit von der vorherigen Opioid-Tagesdosis notwendig sein.

Ungeachtet dessen wird für Festbetragsgruppen der vorliegenden Art (§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V) als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V im Regelfall die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt. Ein Abweichen hiervon ist vorliegend nicht erforderlich.

### **14. Einwand:**

#### Streifähigkeit und Sondengabe

#### Mundipharma

Bei Palladon® retard 4/8/16/24 mg handelt es sich um Hartgelatine kapseln, die den Wirkstoff Hydromorphon in Form retardierter Pellets enthalten.[...]

Deshalb können auch Patienten, die vorübergehend oder dauerhaft an Dysphagie leiden, Palladon® retard einnehmen.

[...]

Die Verabreichung von Palladon® retard über eine perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde (PEG-Ernährungs-sonde) ist im Gegensatz zu allen anderen retardierten Hydromorphon-Tabletten ohne Probleme möglich, wenn auch nicht speziell dafür zugelassen. In der

Praxis wird die Gabe der Pellets über die Sonde sehr oft durchgeführt und hat sich unter Berücksichtigung detaillierter, von verschiedenen Fachleuten beschriebener und veröffentlichter Voraussetzungen, bewährt [27, 28, 29].

[...]

Tabletten bieten nur wesentlich eingeschränkte Applikationsformen, da sie weder bei Patienten mit Schluckbeschwerden, noch bei Patienten mit Magensonden eingesetzt werden können. Aus diesen Gründen möchten wir insistieren, dass Hydromorphon-Retardtabletten und -Kapseln aufgrund ihrer unterschiedlichen Einsatzformen in der Einnahme nicht in einer Festbetragsgruppe zu vereinen sind, da eine Gleichwertigkeit hier nicht gegeben ist.

### **Bewertung:**

Unbenommen der Tatsache, dass die Möglichkeit der Streufähigkeit bzw. Sondengabe nicht zu den Prüfkriterien für die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 gehört, finden sich weder in den Fachinformationen zu Palladon retard noch in denen zu generischen Hydromorphon Retardkapseln Angaben zur Verabreichung über eine Magensonde oder zur Streufähigkeit.

Bei den vom Stellungnehmer vorgelegten Unterlagen handelt es sich um Empfehlungen aus Kliniken und Universitätszentren, die jedoch keine amtlichen Informationen sind. Sie beziehen sich auch nur auf Palladon retard.

### **15. Einwand:**

#### Austauschbarkeit

#### Mundipharma

Im Fall von retardiertem Hydromorphon befinden sich unter den Originalpräparaten und Generika Kapseln sowie Tabletten, die sich dann auch noch in ihrer Wirkdauer eklatant unterscheiden (12 Stunden und 24 Stunden). Ein Präparatewechsel bei stabil eingestellten Schmerzpatienten aufgrund ökonomischer Gesichtspunkte ist daher nicht vertretbar, da einerseits das Verwechslungspotenzial nicht unterschätzt werden darf, andererseits aber auch oben genannte Unterschiede wie Analgesie und Halbwertszeit massiven Einfluss auf Therapieziel und -sicherheit nehmen.

Die Therapiesicherheit wird durch das scheinbare Gleichsetzen von Präparaten innerhalb einer Festbetragsgruppe gefährdet [...]

Aufgrund der Farbgebung ergibt sich eine Verwechslungsgefahr. Bei Palladon® retard ist die 8 mg Dosierstärke rosa, die 16 mg Stärke braun. Die Generika verwenden dieselben Farben, jedoch für jeweils höhere Wirkstärken (16 mg rosa und 24 mg braun).

#### Deutsche Schmerzliga

[...]

Trotz nachgewiesener durchschnittlicher (Gruppen-)Bioäquivalenz (d.h. laborchemischer Ähnlichkeit), kann die therapeutische Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen wirkstoff- und dosisidentischen Fertigarzneimitteln für den einzelnen individuellen Patienten wegen der großen zwischenmenschlichen Unterschiede hinsichtlich Wirkstoffaufnahme, -verteilung und -abbau nicht in jedem Fall als gegeben betrachtet werden. Insbesondere bei chronisch kranken Patienten und stabilen Langzeittherapien sollten deshalb medizinisch unnötige Wechsel verschiedener wirkstoffidentischer Fertigarzneimittel vermieden werden.

Insbesondere die aktuell zur Stellungnahme aufgerufene geplante Festbetragsgruppenbildung Hydromorphon-haltiger Fertigarzneimittel birgt durch die Gefahr einer dann möglichen

fiskalisch-begründeten Austauschbarkeit der diesbezüglich verfügbaren Fertigarzneimittel – eine Simplifizierung, der es nach Ansicht der durch die Deutsche Schmerzliga e.V. vertretenen Menschen mit chronischen Schmerzen nicht nur an ausreichender Evidenz hinsichtlich ihrer Verantwortbarkeit mangelt, sondern die das grundgesetzlich verbrieftete Recht eines jeden Menschen auf körperliche Unversehrtheit dahingehend korrumpiert, dass der Vorgang der drohenden Substitution wirkstoffidentischer Fertigarzneimittel einer sog. Festbetragsgruppe angesichts der o.g. Unterschiede der in Deutschland verfügbaren Fertigarzneimittel ein erhebliches Potenzial der Körperverletzung birgt, weil unterstellt werden kann, dass mit ihr der Aufrechterhaltung bzw. Wiederkehr erheblicher Schmerzen Vorschub geleistet wird.

Der humane Auftrag des Grundgesetzes verpflichtet zu einer angemessenen Schmerzbehandlung. Dieses Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit wird aus Sicht der Deutschen Schmerzliga e.V. auch dann berührt, wenn einem kranken Menschen eine nach dem Stand der medizinischen Forschung prinzipiell zugängliche Therapie, mit der eine wesentliche Linderung seines Leidens erreicht werden kann, versagt wird (Beschluss des Bundesverfassungsgerichts vom 11. August 1999; NJW 1999, 3399). Bestätigt wurde dieser Beschluss durch das Bundesverwaltungsgericht, das in seinem Urteil vom 19.05.2005 (NJW 2005; 3300) erläuterte, dass „in das Recht auf körperliche Unversehrtheit nicht nur dadurch eingegriffen werden kann, dass staatliche Organe selbst eine Körperverletzung vornehmen oder durch ihr Handeln Schmerzen zufügen“ ... „sondern auch dann, wenn der Staat Maßnahmen ergreift, die verhindern, dass eine Krankheit geheilt oder wenigstens gemildert werden kann“. Aus Sicht der Deutschen Schmerzliga e.V. berührt dieser Schutzbereich des Grundrechts auch die zu befürchtenden Folgen einer Festbetragsgruppen-basierenden Substitution Hydromorphon-haltiger Fertigarzneimittel insofern, als damit Maßnahmen ergriffen bzw. gefördert werden, die potenziell in der Lage sind zu verhindern, dass Schmerzen als Symptom einer zugrunde liegenden Krankheit geheilt oder wenigstens gemildert werden können und dadurch körperliche Leiden ohne Not (und aus rein fiskalischen Überlegungen heraus) fortgesetzt und aufrechterhalten werden. Dies gilt aus Sicht der Deutschen Schmerzliga e.V. auch dann, wenn – wie im vorliegenden Fall – durch staatliche Vorgaben (z.B. durch die Delegation bestimmter Entscheidungsbefugnisse an einzelne Organe der ärztlichen Selbstverwaltung, etc.) eine Beschränkung des Zugangs zu prinzipiell verfügbaren Therapieverfahren zur nicht unwesentlichen Minderung von Leiden etabliert und/oder geduldet wird.

#### Dr. med. Clemens

Jeder Austausch von Betäubungsmitteln zwischen unterschiedlichen Substanzen aber auch innerhalb einer Substanz erzeugt für den Patienten neue, vom Arzt zu begleitenden Risiken, die in ihren Anforderungen einer Neueinstellung entsprechen. Selbst bei gleichem Wirkstoff und Wirkstoffmenge unterschiedlicher Präparate bestehen für den Patienten spürbare Unterschiede hinsichtlich Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit.

Die klinische Relevanz dieser Unterschiede wurde durch die weltweit erste und bisher einzige Untersuchung zur Auswirkung von Umstellungen von WHO Stufe III-Opioiden an 424 Patienten eindrucksvoll belegt. In dieser Studie war für 85% der Patienten die Umstellung mit einer signifikanten Schmerzzunahme, Nebenwirkungen und gravierenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden. Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Wirkstoff-identische Substitution stark wirksamer Opioid-Analgetika für Betroffene sich insgesamt als schwerwiegende therapeutische Intervention erwiesen hat, die entscheidend und nachhaltig Einfluss auf das Behandlungsergebnis nimmt und bei der die Hälfte der Betroffenen mit einer signifikanten Verschlechterung der Schmerzintensität einhergeht [1]. Als Folge entstehen beim Patienten vermeidbare Irritationen, Einnahmefehler und eine abnehmende Compliance.

[...]

Aufgrund der erheblichen und bedeutenden Unterschiede zwischen den Hydromorphon Originalprodukten und den Generika - insbesondere in Hinblick auf die Pharmakokinetik und Einsatzmöglichkeiten - ist aus meiner Sicht ein sogenannter wirkstoffgleicher Austausch ohne Einbuße an die Patienten- und Therapiesicherheit nicht möglich, die als Folge sogar Kostensteigerung haben könnte. Eine Festbetragsgruppenbildung für retardierte Hydromorphon-Präparate sollte daher nicht vorgenommen werden.

#### **Bewertung:**

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe enthält keine vorgreiflichen Feststellungen im Hinblick auf die Austauschbarkeit von Arzneimittel nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 SGB V. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen.

#### **16. Einwand:**

Prof. Schweim

Ich halte eine Bildung einer Festbetragsgruppe für retardierte Hydromorphon-haltige Pharmaka auf Grund der technologischen Unterschiede sowohl in der Arzneiform (Tabletten, Kapseln) als auch in der Retardierung (12, 24h) und der „alcohol dose dumping“ – Problematik für wissenschaftlich nicht vertretbar und bitte darauf zu verzichten.

#### **Bewertung:**

Die in der Stellungnahme vorgebrachten Argumente wurden in der Bewertung vorheriger Einwände bereits gewürdigt.

### **Mündliche Anhörung**

#### **17. Einwand:**

Janssen-Cilag

Der Stellungnehmer informiert, dass seit dem 1. Dezember 2013 weitere Hydromorphon-Präparate (Aristo Pharma und Neuraxpharm) zur einmal täglichen Gabe im Markt verfügbar sind, mit Ausnahme einer 64 mg-Form. Es wird angeregt, zwei Festbetragsgruppen jeweils mit Präparaten zur einmal täglichen sowie zur zweimal täglichen Gabe zu bilden.

Der Stellungnehmer macht darauf aufmerksam, dass nach aktueller Berechnungslage sämtliche Einmalgaben zum Festbetrag nicht verfügbar wären.

#### **Bewertung:**

Die hinsichtlich der neuen Präparate derzeit verfügbare Fachinformation zu Hydromorphon Aristo long enthält keine Angaben, die zu einer abweichenden Beurteilung dieses Präparates im Vergleich zu den bereits bewerteten führen würden. Auch bei diesem Arzneimittel wird ausgeführt, dass die relative Bioverfügbarkeit vergleichbar mit der von sofort freisetzenden Formulierungen ist, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel. Weitere Angaben zur Bioverfügbarkeit finden sich nicht. Damit liegt auch weiterhin kein Anhaltspunkt für therapierelevant unterschiedliche Bioverfügbarkeiten vor. Ein Erfordernis, zwei Festbetragsgrup-

pen zu bilden, besteht nicht. Die neu auf den Markt gekommenen Generika zur einmal täglichen Gabe von Hydromorphon sind von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfasst.

Die Festbetragsfestsetzung ist nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

**18. Einwand:**

Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie

Der Stellungnehmer weist darauf hin, dass neue auf den Markt kommende 24-Stunden-Darreichungsformen mit Hydromorphon im Gegensatz zur OROS-Form teilbar und damit auch unterschiedlich dosiert werden können.

**Bewertung:**

Die Teilbarkeit ist kein Prüfkriterium bei der Festbetragsgruppenbildung.

#### 4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie  
(Festbetragsgruppenbildung)

**hier: Festbetragsgruppenbildung - Hydromorphon, Gruppe 1 in Stufe 1**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Dezember 2013  
von 12.54 Uhr bis 13.16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann  
Frau Dr. Wimmer

Angemeldete Teilnehmer für die **Mundipharma Vertriebs GmbH:**

Frau Dr. Brecht  
Herr Dr. Karwatzki

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e. V. (DGS):**

Herr Dr. Müller-Schwefe  
Herr Dr. Horlemann

Beginn der Anhörung: 12.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen zur Anhörung. Wir haben eine fast einstündige Verspätung. Ich bitte um Entschuldigung, aber wir hatten heute Morgen eine §-35a-Anhörung, die länger gedauert hat, und gerade eine Festbetragsgruppenanhörung, die auch wesentlich länger gedauert hat als geplant. Das lässt sich nicht immer so genau zirkeln. Auch wollen wir den Stellungnehmern die Möglichkeit geben, ihre Argumente vorzutragen.

Ich rufe jetzt Punkt 4.2.2 unserer heutigen Tagesordnung auf: Festbetragsgruppenbildung, Gruppe 1, in Stufe 1, Hydromorphon. Es geht also um schmerztherapeutische Präparate. Wir haben ein schriftliches Stellungnahmeverfahren durchgeführt. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind eine Reihe von Einwänden vorgetragen worden, die insbesondere Bioverfügbarkeit, Wirkmechanismen etc. pp. betreffen. Stellungnahmen haben abgegeben Janssen-Cilag, Mundipharma und die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie.

Ich begrüße heute hier bei uns bei der Anhörung Herrn Dr. Fleischmann und – statt Frau Willbertz – Frau Wimmer von Janssen-Cilag, Frau Dr. Brecht von Mundipharma Vertriebs GmbH – ich weiß nicht, ob es dieselbe Firma ist, es ist egal, ich sage einfach Mundipharma –, Herrn Dr. Karwatzki, ebenfalls von Mundipharma, Herrn Dr. Müller-Schwefe und Herrn Dr. Horlemann von der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie.

Ich würde ganz herzlich bittend vorschlagen, dass jetzt nicht die ganzen Stellungnahmen vorgelesen werden, sondern wir mit einem Kurzvortrag beginnen, in dem noch einmal die wesentlichen Einwände gegen die Festbetragsgruppenbildung in der vorgesehenen Form zusammengefasst werden. Ich weise darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte das Mikrofon benutzen und den Namen nennen, damit das entsprechend stenografisch dem jeweiligen Sprecher oder der Sprecherin zugeordnet werden kann. Wer möchte beginnen? Sollen wir losen? – Ich sehe, Herr Dr. Müller-Schwefe hat sich richtig scharrend gemeldet. Der hat etwas zu sagen, der will etwas sagen. Herr Müller-Schwefe, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Müller-Schwefe (DGS):** Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Aus der klinischen Erfahrung heraus – das ist das, was unsere Gesellschaft treibt, die Versorgung von Patienten; uns sind Pharmaunternehmen eigentlich relativ egal; Versicherungen sind schon nicht mehr so egal, weil sie von den Versicherten finanziert werden – geht es uns am Ende darum, dass verfügbare Therapien für Patienten sinnvoll einzusetzen sind. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie hat als Zielauftrag, die Versorgung von Patienten mit chronischen Schmerzen zu verbessern. Das ist auch das Interesse unserer Gesellschaft an diesem Verfahren.

Die Therapie mit stark wirksamen Schmerzmitteln vom Opioid-Typ hat einige Besonderheiten, aufgrund der wir denken, dass sie anders ist als Therapien anderer Erkrankungen, weil das, was wir therapeutisch machen, bei den Patienten unmittelbar sich als Lebensqualität niederschlägt oder nicht niederschlägt. Schwankungen im Blutdruck sind, solange sie nicht fatale Auswirkungen haben, sicher anders zu bewerten als Schwankungen in der Schmerzintensität, Schwankungen in der Darreichung von Substanzen. Das ist das, was die verschie-

denen Opiode tatsächlich unterscheidet. Schmerzintensitäten begleiten Patienten, begleiten Lebensqualität, Nachtschlaf, die Fähigkeit am Leben in irgendeiner Form teilzunehmen, und das gilt bis zum letzten Atemzug gerade auch für Patienten in der Palliativsituation.

Die Substanz, die heute aufgerufen ist, Hydromorphon, ist eine Substanz, die gerade bei diesen Patienten ganz besonders zur Anwendung kommt, weil sie eben von ihrer Metabolisierung her bei vielen dieser Patienten deutliche Vorteile bietet. Darauf möchte ich nicht im Detail eingehen, aber es ist sicher die Substanz, die hier für viele Patienten vorrangig einzusetzen ist.

Bei diesen Patienten spielt es in der Tat eine Rolle, ob Substanzen gleiche Wirkdauern haben, ob sie austauschbar sind, ob sie mit einer gleichmäßigen Kinetik ausgestattet sind oder nicht. Hier gibt es doch deutliche Unterschiede bei den auf dem Markt befindlichen Substanzen, die wir treffen. Zum einen geht es um die Wirkdauer. Wir haben 24-Stunden-Galeniken, inzwischen mehrere Substanzen und Darreichungsformen, die 24 Stunden wirksam sind, einmal eine osmotische Wirkform, die sehr gleichmäßig abgegeben wird. Wir haben neue Darreichungsformen, die erst auf den Markt kommen, aber auch 24 Stunden wirksam sind, die eine ganz andere Galenik haben und auch eine andere Pharmakokinetik haben. Wir haben 12 Stunden wirksame Präparationen, also kürzere Retardierungsformen, die ebenfalls unterschiedlich hinsichtlich ihrer Kinetik sind. Ich habe schon früher vor diesem Ausschuss ausführlich dargestellt, dass unterschiedliche Kinetik und unterschiedliche Bioverfügbarkeit bei Patienten tatsächlich in Über- und Unterdosierungen bezüglich Schmerz ankommen. Das spielt eine Rolle in der Kombination mit Nahrungsaufnahme, das spielt eine Rolle in der Kombination mit Alkohol, weil einzelne Darreichungsformen eben durch Alkohol in ihrer Retardierung geknackt werden und andere nicht. Das spielt eine Rolle in der Teilbarkeit von Darreichungsformen. Die osmotische Darreichungsform ist nicht teilbar, sondern sie ist nur in der Form, in der sie vorliegt, 24 Stunden wirksam. Man kann die Dosis nicht durch Teilung halbieren. Dies gilt nicht für die neu auf den Markt kommenden 24-Stunden-Darreichungsformen. Diese sind teilbar, und damit sind sie für Patienten auch unterschiedlich zu dosieren. Dies gilt vor allem für Patienten in der Palliativsituation, wo die Umstellung von der einen auf die andere selbst bei gleicher Wirkdosis nicht mit gleicher Wirksamkeit und Qualität verbunden ist, weil eben die unterschiedliche Bioverfügbarkeit und Kinetik dazu führen, dass anfangs hohe Dosierungen sich später mit hohen Konzentrationen abwechseln. Das ist zum Beispiel der Unterschied zu einer 24 Stunden gleichmäßig freisetzenden Galenik.

Aus unserer Sicht sind deshalb die 12 Stunden wirksamen und die 24 Stunden wirksamen mit Sicherheit nicht in einer Gruppe zu subsummieren, weil sie so unterschiedlich sind und unterschiedliche Charakteristika haben. In der Sondengängigkeit, die aus unserer Sicht in der Palliativversorgung tatsächlich eine Rolle spielt, selbst wenn das in der Fachinformation nicht enthalten ist, gibt es deutliche Unterschiede. Es gibt eine Präparation, bei der die Pellets, wenn man die Kapsel öffnet, eben in der Sondennahrung zu geben sind. Das gilt nur für eine Darreichungsform. Alle anderen sind das nicht, weil die so quellen, dass sie die Sonde verstopfen und deshalb eben nicht über Sonde zu geben sind.

Dies sind in der praktischen Anwendung relevante Unterschiede, die Sie in der Fachinformation vielleicht nicht finden, aber die tatsächlich in der praktischen Therapie eine entscheidende Rolle spielen. Aus unserer Sicht sind das Unterschiede, sodass sich nicht alle, auch wenn es eine Substanz ist, in eine Gruppe subsummieren lassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Wobei ich der guten Ordnung halber hier noch darauf hinweisen will, dass die unterschiedlichen Wirkdauern selbstverständlich von Relevanz sind, aber durch eine Festbetragsgruppe auch nicht – in Anführungszeichen – „ausgeschlossen“ werden. Hier werden dann Wirkstoffgewichtungen vorgenommen. Es ist nicht im Sinne einer Austauschbarkeit, unabhängig von der Verordnung, damit präjudiziert, dass das eine oder andere dann nicht mehr für die Versorgung in der Fläche zur Verfügung steht, sondern die Frage ist: Wie sollen die unterschiedlichen Wirkdauern, die damit verbundenen Wirkstoffgehalte dann eben bei der Festbetragsgruppenbildung am Ende preislich gewichtet oder dann eben in irgendwelchen Berechnungsfaktoren einfließen? Was in der Tat aus unserer Sicht natürlich bedenklich wäre, wäre, wenn es hier ein Entweder-Oder gäbe, aber davon ist bei einer Festbetragsgruppenbildung per se nicht die Rede. Aber dies nur als kleine Anmerkung. – Wer möchte weiter? – Herr Dr. Karwatzki.

**Herr Dr. Karwatzki (Mundipharma):** Ich bin im Hause Mundipharma Mitglied der Geschäftsleitung und zuständig für den Bereich Health Care Affairs. Ich würde – danke, Herr Vorsitzender, dafür, dass ich hier die Gelegenheit habe, noch einmal unsere Stellung darzulegen – das Gremium gerne darauf aufmerksam machen, dass wir es bei Hydromorphon mit einem Betäubungsmittel zu tun haben, das eine äußerst sensible Substanzklasse mit einer geringen therapeutischen Breite ist und deswegen nicht ohne Grund in einer Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung geregelt wird. Ich will jetzt nicht unsere Stellungnahme wiederholen, sondern mich auf die wesentlichen Punkte konzentrieren. Wir haben es hier – einiges ist schon gesagt worden – mit Substanzen zu tun, die eben eine durchaus unterschiedliche Galenik haben, die auch eine unterschiedliche Dosierung haben, Zweimal-, Einmalgabe und auch unterschiedliche Darreichungsformen bis hin zu unterschiedlicher Farbgebung. Das klingt jetzt banal, aber gerade bei Patienten im Palliativbereich – über diese reden wir hier –, haben wir es mit Patienten zu tun, die multimorbid sind, die Multimedikation haben, wo also auch schon sehr häufig Verwechslungen vorkommen können. Die Farbgebung an dieser Stelle ist – ich sage es ganz deutlich – sehr abenteuerlich.

Ein ganz wesentlicher neuer Aspekt – zumindest für uns neu –: Wir haben zur Kenntnis nehmen dürfen, dass ab 1. Dezember weitere Einmalgaben in diesem Markt von Aristo Pharma und von Neuraxpharm verfügbar sind. Das sind die Informationen, die uns vorliegen, Zulassung 4. November 2013, Marktführung LAUER-Taxe 1. Dezember 2013. Damit gibt es, denke ich, eine durchaus neue Situation, die wir bisher auch nicht darstellen konnten. Insofern würde ich das Gremium schon bitten, über diesen Umstand nachzudenken. Angesichts des von Herrn Müller-Schwefe eben schon dargestellte Umstands, dass wir es hier mit einer Gruppe zu tun haben, die Zweimalgaben und Einmalgaben in sich vereinigt, könnte man zumindest darüber nachdenken, ob es nicht geschickt wäre, hier zwei Gruppen zu bilden, einmal die Once-daily-Form und einmal die Twice-daily-Form. Zudem ist diesem Gremium bekannt, dass der sogenannte Festbetragsanalyzer, mit dem man Festbeträge simulieren kann, auch der Industrie zur Verfügung steht. Wir haben – jetzt natürlich noch nicht dem aktuellen Aspekt Aristo und Neuraxpharm – bei uns im Hause die von diesem Gremium vorgegebenen Substanzen in diesen Analyzer eingegeben und den Festbetrag simuliert. An dieser Stelle möchte ich darauf aufmerksam machen, dass nach aktueller Berechnungslage sämtliche Einmalgaben zum Festbetrag nicht verfügbar wären. Da man prinzipiell nicht davon ausgehen kann, dass jeder Hersteller dann auf Festbetrag absenkt, ist das meiner Ansicht nach ein ganz wesentlicher Punkt der Patientenversorgung, den Sie, denke ich, in Ihren Überle-

gungen auch berücksichtigen sollten. Es kommt hinzu, dass von den beiden neuen Angeboten, die seit 1. Dezember verfügbar sind, offensichtlich keine 64-mg-Form verfügbar ist. – Dies vielleicht als neue Information von meiner Seite.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Karwatzki. – Herr Fleischmann, bitte.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Vielen Dank erst einmal für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu können. – Ein paar Anmerkungen noch aus Sicht von Janssen-Cilag. Wir vertreten hier das bisher einzige Einmaltäglich-Hydromorphon in dieser Festbetragsgruppe, das OROS-Hydromorphon, Handelsname Jurnista. Wir hatten in unserer Stellungnahme ausführlich argumentiert, dass es hierfür eine Sonderstellung gibt, über die man im Rahmen des Festbetragsverfahrens aus unserer Sicht definitiv nachdenken muss.

Auch ich will jetzt nicht in die Tiefe der Stellungnahme gehen, sondern nur die allerwichtigsten Argumente noch einmal benennen. Wir hatten zunächst darauf hingewiesen, dass hier ein Unterschied in der Bioverfügbarkeit zwischen OROS-Hydromorphon und den Zweimaltäglich-Hydromorphen besteht, auf der einen Seite 22 bis 26 Prozent Bioverfügbarkeit, auf der anderen 32 bzw. 36 Prozent Bioverfügbarkeit. Das ist der Ausgangspunkt für einen potenziellen Unterschied. Hier ist auch zu bedenken: Wenn man sich die Retardierung ansieht, so stellt man fest, dass man 24 Stunden und 12 Stunden Retardierung hat. Eigentlich verschleiert der Begriff „Retardierung“ allgemein benutzt, dass hier durchaus zwei Unterschiede bestehen. Es gibt auch noch andere kurz wirksame Hydromorphe. Wenn man sich dann andere Parameter neben der Bioverfügbarkeit wie Halbwertsdauer ansieht, dann könnte man sogar argumentieren, dass die 12-Stunden-Hydromorphe näher bei den kurz wirksamen Hydromorphen sind als bei den Einmaltäglich-Hydromorphen. Damit will ich nicht sagen, dass das kurz wirksame Hydromorphon in die Festbetragsgruppe gehört. Aber man muss, glaube ich, bedenken, dass hier ein Unterschied besteht, der weniger groß ist als bei Einmaltäglich-Hydromorphen. Dieser Unterschied lässt sich an verschiedenen Parametern, wie der Halbwertsdauer, die durch 12-Stunden-Retardierung um fünf bis acht Stunden verlängert wird, aber bei der Einmaltäglich-Retardierung um 19 Stunden verlängert wird, festlegen.

Wir sind auch der Meinung, die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit übersetzen sich in klinische Vorteile. Es ist klar – das haben Sie unserer Stellungnahme entnommen –, es gibt keine Head-to-Head-Studie, die OROS-Hydromorphon einmal täglich mit Hydromorphon zweimal täglich vergleicht. Das ist nicht vorhanden. Daher ist die beste Evidenz dafür, den Nachweis zu führen, dass ein klinischer Vorteil da ist, nicht da. Allerdings ist – wir hatten verschiedenste andere Elemente der Evidenz dargelegt – OROS-Hydromorphon mit anderen Zweimaltäglich-Gaben von Opioiden, Oxycodon und Morphin, in direkt vergleichenden randomisierten Studien verglichen worden und hat da unter anderem Vorteile im Schmerz und in der Schlafqualität gezeigt. Was sich auch noch – allerdings nicht aus vergleichenden Studien – zeigen lässt, sind Vorteile im Durchbruchschmerz, End-of-Dose-Schmerz. Auch was das Thema Missbrauch angeht, kann man durchaus in Hinsicht auf Vorteile argumentieren.

Dies ist sozusagen die Sachlage. Die hat sich – das wurde schon angesprochen – mittlerweile seit 1. Dezember geändert. Es sind zwei neue Einmaltäglich-Hydromorphe im Markt. Wir haben noch relativ wenige Informationen darüber. Das heißt, wir können auch nicht ab-

schließlich sagen, wie stark hier die Vergleichbarkeit ist, sind aber der Meinung, dass hier mindestens die Prüfung erfolgen muss, ob das nicht der Anlass wäre, eine eigenständige Gruppe zu bilden, die die Einmaltägig-Hydromorphe zusammenfasst, und man damit klar zum Ausdruck bringt, diese beiden Retardierungsformen sind durchaus unterschiedlich, und bei ihnen spielen durchaus unterschiedliche Faktoren eine Rolle. Insofern von uns der Punkt, die Neuheit, die sich einfach durch Marktgegebenheiten entwickelt hat, zu berücksichtigen und das auch bei der weiteren Prüfung im Verfahren zu berücksichtigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Fleischmann. – Gibt es dazu Fragen von den Bänken, IQWiG, BMG? – Frau Aßfalg.

**Frau Aßfalg:** Ich bin chronische Schmerzpatientin und bin von der Deutschen Schmerzliga. Sie haben gerade eben von der OROS-Galenik und der Bioverfügbarkeit berichtet. Könnten Sie bitte ein bisschen näher erläutern, was hinter der OROS-Galenik steckt, was das ist?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wimmer.

**Frau Dr. Wimmer (Janssen-Cilag):** Das ist im Prinzip eine kleine Kapsel aus Zelluloseacetat, sehr klein, sehr hart. Man kann die praktisch kaum aufbringen. Die ist semipermeabel. Das heißt, wenn Sie die Tablette einnehmen, mit Wasser schlucken, dann dringt Wasser von außen nach innen. Innen besteht das System aus zwei Schichten. Das untere ist ein Querkörper, der sich dann ganz langsam ausdehnt. Das Hydromorphon ist oben in der Schicht, und das wird dann ganz langsam und gleichmäßig durch ein lasergebohrtes Loch nach außen transportiert. Der Vorteil davon ist einfach, dass es sehr gleichmäßige Plasmaspiegel gibt und es auch eine sehr konstante, gleichbleibende und langandauernde Schmerzlinderung gibt. Das heißt, dass man auch weniger Schwankungen hat, das heißt, dass Schmerzspitzen leichter abgefangen werden und dass es zu weniger End-of-Dose-Schmerzen kommt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Aßfalg?

(Frau Aßfalg: Ja!)

Gibt es noch weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Wir hatten es ja im Wesentlichen in den schriftlichen Stellungnahmen schon drin. Dann noch einmal die Möglichkeit für Sie, bitte schön, Herr Horlemann.

**Herr Dr. Horlemann (DGS):** Vielen Dank, Herr Hecken, dass ich noch etwas sagen darf und zu dieser Anhörung eingeladen worden bin. Ich komme von der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin und möchte aus der Patientensicht die Fragestellung, die hier heute verhandelt wird, noch einmal erläutern. Es gibt seit etwa drei Jahren einen Prozess der Leitlinienentwicklung in meiner Gesellschaft. An dieser Leitlinienentwicklung haben die Anwender Anteil. In den Praxisleitlinien „Tumorschmerz“ und „Tumorbedingte Durchbruchschmerzen“ gab es Konsens unter den Anwendern, dass die Einmalgaben nicht mit den Zweimalgaben vergleichbar sind und dass durchaus auch keine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Generika und Originalpräparaten gegenüber Patienten besteht, die man individuell betreuen muss. Ich will damit sagen und das dem Gremium auch vermitteln, dass wir Patienten mit sehr individuellen Schicksalen haben, bei denen unterschiedliche Wirkdauern auftreten und unterschiedliche Aspekte einer Schmerztherapie verfolgt werden. Bei einigen geht es mehr

um die Schlafqualität, bei anderen geht es um die Vermeidung von Missbrauch und Sucht, bei den nächsten geht es um den Erhalt der Mobilität. Angesichts eines solchen Spektrums, das wir zur Verfügung haben, ist die Vergleichbarkeit eine problematische Fragestellung. Ganz eindeutig erscheint mir aus der Anwendung, dass die Einmalgaben mit den Zweimalgaben nicht vergleichbar ist, was diese Lebensqualitätsparameter betrifft. Ich darf sagen – auch das ist an diesem Tag vielleicht neu –, dass wir kurz vor der endgültigen Konsentierung der Tumorschmerz-Leitlinie sind, die Sie auch im Netz unter [www.dgs-praxisleitlinien.de](http://www.dgs-praxisleitlinien.de) einsehen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Bevor ich Ihnen dann die Möglichkeit – ich hätte fast gesagt: zum letzten Wort gebe; aber wir sind hier ja nicht vor Gericht – zu einem Schlussbeitrag gebe, habe ich zwei Dinge für uns mitgenommen, damit wir uns nicht ewig im Kreise drehen. Erstens. Sie bitten uns, mit Blick auf die zum 1. Dezember neu in den Markt gekommenen Wirkstoffe, die auf eine Einmalgabe abzielen, zu prüfen, ob man nicht zwei unterschiedliche Gruppen bilden kann, einmal die 12-Stunden-, zum anderen die 24-Stunden-Präparate. Dann stellen Sie grundsätzlich die Frage, ob die Vergleichbarkeit dem Grunde nach a) vom Wirkmechanismus her gegeben ist – Sie sagen, die 12-Stunden-Gaben sind von der Kinetik etc. pp. anders zu bewerten als die 24-Stunden-Gaben – und b) durch das, was zum Schluss gesagt wurde, auch von der therapeutischen Zielrichtung, die verfolgt wird, mit unterschiedlichen Produkten, die angeboten werden, bei denen es darum geht, unabhängig von einer möglichen Vergleichbarkeit in den Wirkungen unterschiedliche Intentionen, Vermeidung von Sucht etc. pp., zu verfolgen. Dies kurz im Zeitraffer das, was ich an hier adressierten Problemen wahrgenommen habe.

Bitte schön, Sie dürfen noch einmal, Sie müssen aber nicht. – Alles gesagt, alles zusammengefasst. Dann bedanke ich mich ganz herzlich dafür, dass Sie hier waren, dass sie so lange gewartet haben. Wir werden die Argumente selbstverständlich sorgfältig zu wägen haben und dann die entsprechenden Entscheidungen treffen. Danke schön und gute Heimfahrt.

Schluss der Anhörung: 13.16 Uhr